



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Marcus Vinícius dos Santos Rangel

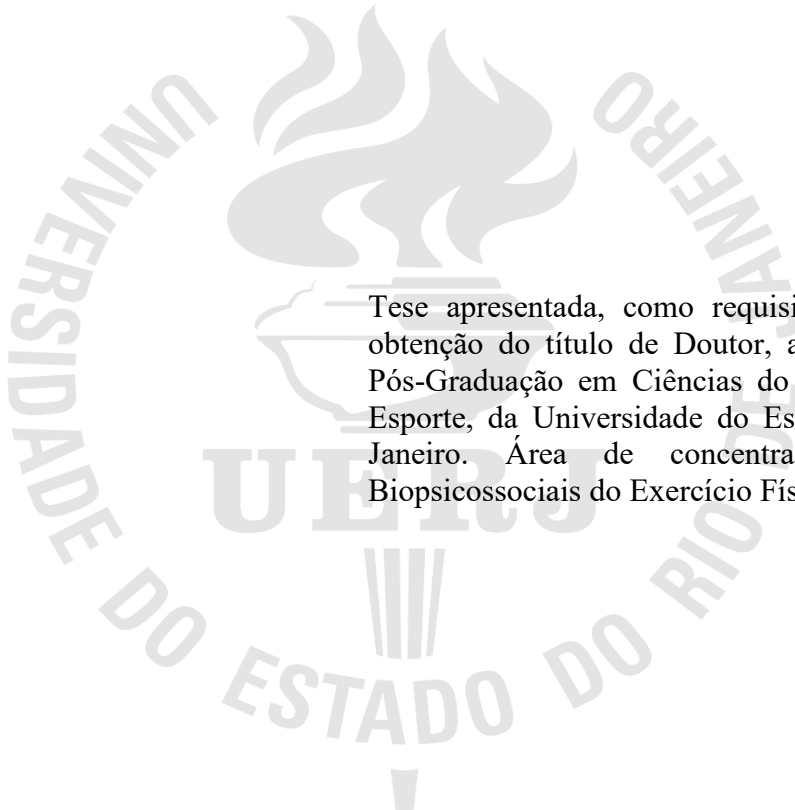
Efeito do treinamento físico sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um novo modelo animal de aterosclerose associada ao HIV

Rio de Janeiro

2025

Marcus Vinícius dos Santos Rangel

Efeito do treinamento físico sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um novo modelo animal de aterosclerose associada ao HIV



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, 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

Rio de Janeiro

2025

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

R196 Rangel, Marcus Vinícius dos Santos.
Efeito do treinamento físico sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um novo modelo animal de aterosclerose associada ao HIV / Marcus Vinícius dos Santos Rangel. – 2025.
81 f : il.

Orientadora: Juliana Pereira Borges.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Exercícios aeróbicos - Teses. 2. Aterosclerose – Teses. 3. AIDS (Doença) – Teses. I. Borges, Juliana Pereira. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 796.4:616.13-004.6

Bibliotecária: Eliane de Almeida Prata CRB7 4578/94

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

Assinatura

Data

Marcus Vinícius dos Santos Rangel

Efeito do treinamento físico sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um novo modelo animal de aterosclerose associada ao HIV

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, 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 02 de setembro de 2025.

Banca Examinadora:

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

Prof^a. Dra. Anissa Daliry
Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dra. Eliete Dalla Corte Frantz
Universidade Federal Fluminense

Prof^a. Dra. Cristiane Matsuura
Departamento de Farmacologia e Psicobiologia – UERJ

Prof^a. Dra. Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2025

DEDICATÓRIA

Dedico à minha filha Lúcia, que ainda está sendo gerada, mas já transforma minha vida com a força do amor mais puro e a promessa de um novo sentido para cada conquista.

AGRADECIMENTOS

À espiritualidade, por me conceder as forças invisíveis que sustentam minha coragem diante dos desafios e a sabedoria para compreender e lidar com as vicissitudes da vida. Em meio às incertezas do caminho, foi esse amparo maior que me guiou com fé, propósito e serenidade. À minha esposa, Vanessa, que mesmo com menos de um ano de casamento me incentivou com generosidade e amor a seguir em frente na realização do sonho de um doutorado sanduíche. Seu apoio constante, sua presença firme e acolhedora, e o companheirismo em todos os momentos foram essenciais. A você, que agora também gera nosso maior bem, a pequena Lúcia, minha gratidão eterna.

Aos meus pais, Carmen e Marco, que foram o alicerce sólido da minha formação e da minha trajetória acadêmica. Foi graças aos valores, ao apoio incondicional e à confiança que sempre depositaram em mim que pude chegar até aqui. Esta conquista também é de vocês.

À minha orientadora Juliana, que literalmente foi — e continua sendo — uma mãe acadêmica para mim. Obrigado por comprar minhas ideias, por incentivar meus voos, por ter fé em mim mesmo quando eu titubeava (mesmo sem demonstrar), e por dividir comigo cada etapa desse grande processo. Que sorte a minha, poder ter tido você comigo nessa trajetória.

A todos os colaboradores acadêmicos e não acadêmicos, do Rio de Janeiro a Nova Orleans, minha mais sincera gratidão. Fui muito ajudado nessa caminhada e sou grato a cada um que me abriu as portas, somou forças e foi brisa leve pelo caminho.

Ao Instituto de Educação Física e Desportos e aos bons alunos de Fisiologia do Exercício, que tornaram o desafio de conciliar pesquisa e docência uma experiência tão intensa quanto recompensadora. Obrigado por extrair de mim a minha melhor versão, dia após dia.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço, ainda, ao CNPq pelo suporte essencial à realização deste grande projeto. O investimento em ciência, educação e formação de pesquisadores transforma vidas — e a minha é prova disso. Sem esse apoio, muitas das experiências acadêmicas e científicas vividas ao longo desta trajetória não teriam sido possíveis.

No mais, agradeço ao universo por todas as oportunidades e por tornar essa trajetória tão interessante. Me sinto tão satisfeito quanto alegre e feliz. E, com certeza, não acaba por aqui.

"A sorte segue a coragem: A sorte favorece quem age, quem se movimenta, quem tem
coragem de sair da zona de conforto"

Mário Sérgio Cortella

RESUMO

RANGEL, Marcus Vinícius dos Santos. *Efeito do treinamento físico sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um novo modelo animal de aterosclerose associada ao HIV*. 2025. 81 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Introdução: Um modelo animal de aterosclerose associada ao HIV ($Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$) apresentou uma área de placa aumentada em comparação com o camundongo $ApoE^{-/-}$, ligada à atividade elevada de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). A IDO catalisa a conversão do triptofano (TRP) em quinurenina (KYN), medida pela razão KYN/TRP. Como biomarcador de inflamação, a IDO tem sido implicada como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Investigar o efeito do treinamento físico na aterogênese e na atividade da IDO em camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$. **Métodos:** Nove $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ e dezoito $ApoE^{-/-}$ receberam dieta aterogênica e foram randomizados em grupos de exercício (Ex) ou controle. Os grupos exercitados realizaram treinamento físico em esteira por 8 semanas (5 vezes por semana a 60% da velocidade máxima). As concentrações de KYN, TRP e citocinas pró-inflamatórias circulantes foram medidas por meio de ELISA, e imunofenotipagem por citometria de fluxo. Após a eutanásia, a aorta inteira foi processada e corada para análise *en face*. **Resultados:** Os camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ apresentaram placas ateroscleróticas, aproximadamente, 40% maiores que os camundongos $ApoE^{-/-}$ ($P = 0,01$) e maiores níveis de neutrófilos ($P = 0,05$) e monócitos ($P = 0,06$). A formação de placas foi reduzida, em aproximadamente, 40% nos camundongos $ApoE^{-/-}$ exercitados ($P = 0,04$), mas apenas 12% nos camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ exercitados ($P = 0,85$). O treinamento físico melhorou a capacidade de exercício em ambos os grupos, expresso pelo tempo até exaustão e pela distância atingida no teste incremental ($P < 0,01$). Todos os grupos aumentaram a massa corporal ao longo do experimento. Apesar disso, o ganho de tecido adiposo branco foi reduzido nos camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ ($P = 0,003$) e $ApoE^{-/-}$ ($P = 0,01$) exercitados em relação a seus grupos controles. Além disso, os $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ exercitados apresentaram maior atividade de IDO do que os $ApoE^{-/-}$ exercitados ($58,57 \pm 6,88$ vs. $-4,62 \pm 17,20$ %, $P = 0,01$), que se correlacionou positivamente com o tamanho da placa ($R = 0,99$; $P = 0,02$). Não foram detectadas diferenças nos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes. **Conclusão:** Ao contrário dos camundongos $ApoE^{-/-}$, o treinamento aeróbio de intensidade moderada não reduziu a área da placa em camundongos com aterosclerose associada ao HIV. Além disso, o treinamento físico pareceu aumentar a inflamação nos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$, conforme indicado pela atividade elevada de IDO.

Palavras-chave: AIDS; treinamento físico aeróbio; aterosclerose; camundongos; razão quinurenina-triptofano.

ABSTRACT

RANGEL, Marcus Vinícius dos Santos. The effects of exercise training on atherogenesis and tryptophan catabolism via the kynurenine pathway in a novel mouse model of HIV-associated atherosclerosis. 2025. 81 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Introduction: A new mouse model of HIV-associated atherosclerosis (*Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}*) exhibited increased plaque area compared to the *ApoE^{-/-}* mouse, linked to elevated indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity. IDO catalyzes the conversion of tryptophan (TRP) into kynurenine (KYN), measured by the KYN-to-TRP ratio. As a biomarker of inflammation, IDO has been implicated as a risk factor for cardiovascular disease. Purpose: To investigate the effect of exercise training on atherogenesis and IDO activity in *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* mice. Methods: Nine *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* and 18 *ApoE^{-/-}* mice were fed an atherogenic diet and randomized into exercised or control groups. The exercised groups underwent an 8-week treadmill protocol at moderate intensity (5 times/wk at 60% maximum velocity). KYN, TRP, and circulating pro-inflammatory cytokines concentrations were measured using ELISA, and immune expression was assessed by flow cytometry. After euthanasia, the whole aorta was harvested, processed, and stained for *en-face* analysis. Results: *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* mice showed approximately 40% larger atherosclerotic plaques than *ApoE^{-/-}* mice (P = 0.01) and slightly higher neutrophil (P = 0.05) and monocyte expression (P = 0.06). Plaque formation was reduced by approximately 40% in exercised *ApoE^{-/-}* mice (P = 0.04), but only by 12% in exercised *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* mice (P = 0.85). The exercise training improved exercise capacity in both animal groups, as expressed by both the time to exhaustion and the distance achieved in the incremental test (P < 0.01). All groups gained body mass throughout the experiment. However, white adipose tissue gain was reduced in the exercised *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* (P = 0.003) and *ApoE^{-/-}* (P = 0.01) mice compared to their respective control groups. Additionally, exercised *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* showed higher IDO activity than exercised *ApoE^{-/-}* (58.57 ± 6.88 vs. -4.62 ± 17.20 %, P = 0.01), which correlated positively with plaque area (R = 0.99, P = 0.02). No differences were detected in circulating pro-inflammatory cytokines levels. Conclusion: Unlike *ApoE^{-/-}* mice, moderate-intensity aerobic training did not reduce plaque area in HIV-associated atherosclerosis mice. Moreover, exercise training appeared to increase inflammation in *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}*, as indicated by elevated IDO activity.

Keywords: AIDS; aerobic exercise training; atherosclerosis; mice; kynurenine-tryptophan ratio.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Visão geral do ciclo de replicação do HIV-1 e atuação dos antirretrovirais.....	17
Figura 2 –	Processo de progressão da lesão aterosclerótica.....	20
Figura 3 –	Metabolismo do Triptofano.....	22
Figura 4 –	Fluxograma PRISMA-P de busca e seleção dos artigos.....	34
Figura 5 –	Percentual de estudos que investigaram a eficácia do treinamento físico na modulação da via da quinurenina com risco de viés baixo, com algumas preocupações e alto para cada domínio da ferramenta Cochrane de risco de viés.....	35
Figura 6 –	Desenho experimental.....	49
Figura 7 –	Efeito do treinamento físico sobre a massa corporal (Painel A), tecido adiposo branco (Painel B) e índice de adiposidade corporal (Painel C) em camundongos controle (n = 7) ou exercitados <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 8) e camundongos controle (n = 4) ou exercitados <i>Tg26</i> ^{+/-} <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 4).....	55
Figura 8 –	Imagens representativas <i>en face</i> das aortas de cada grupo experimental coradas com Oil Red O para quantificar a área percentual de placa na aorta desde o arco aórtico até a bifurcação ilíaca (Painel A), e dados correspondente da área de placa aterosclerótica (Painel B) em camundongos controle (n = 7) ou exercitados <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 8) e camundongos controle (n = 4) ou exercitados <i>Tg26</i> ^{+/-} <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 5).....	56
Figura 9 –	Modificações nas concentrações de quinurenina (KYN – Painel A), triptofano (TRP – Painel B) e indoleamina 2,3-dioxygenase (IDO – Painel C) em relação a linha de base entre os grupos após o treinamento físico em camundongos controle (n = 4) ou exercitados <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 4) e camundongos controle (n = 4) ou exercitados <i>Tg26</i> ^{+/-} <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 4).....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	CrITÉrios de inclusão e exclusão com base na estratÉgia PICOS.....	31
Tabela 2 –	Avaliao TESTEX da qualidade e relato dos estudos incluÍdos.....	34
Tabela 3 –	CaracterÍsticas gerais dos estudos incluÍdos na revisão sistemática.....	37
Tabela 4 –	Capacidade de ExercÍcio nos grupos Ex antes, durante e após o treinamento fÍsico.....	54
Tabela 5 –	Perfil lipÍdico após o protocolo experimental (8ª semana)	59
Tabela 6 –	Perfil inflamatório após o protocolo experimental (8ª semana) e o nÍvel de correlao com a área de placa.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3HK	3-hidroxiquinurenina
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ApoE	Apolipoproteína E
cART	Terapia antirretroviral combinada
CCR5	Receptor CC-quimiocina 5
CD4	Linfócitos T auxiliares
CD8	Linfócitos T supressores
CO ₂	Dióxido de Carbono
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DCV	Doenças Cardiovasculares
FITT	Frequência, Intensidade Tempo e Tipo
GPR35	Receptor 35 acoplado à proteína G
HFD	Dieta Hiper lipídica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
IFN- γ	Interferon gamma
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
KATs	<i>kynurenine aminotransferases</i>
KMO	Quinurenina 3-monoxigenase
KTR	Razão KYN/TRP
KYN	Quinureninas

KYNA	Ácido quinurênico
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NMDAR	receptor de N-metil-D-aspartato
PBS	Tampão salino tamponado com fosfato
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PGC-1 α	Coativador 1-alfa do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
QUINA	Ácido quinolínico
RNA	Ácido ribonucleico
TDO	Triptofano 2,3-dioxigenase
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRP	Triptofano
V _{máx}	Velocidade máxima de exercício

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1 REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1 Infecção pelo HIV	16
1.2 Fisiopatologia da Aterosclerose	18
1.3 Triptofano e a Via das Quinureninas	21
1.4 Papel do Triptofano e seus Metabólitos nas Doenças Cardiovasculares	23
1.5 Triptofano e seus Metabólitos na Infecção pelo HIV	25
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.1.1 <u>Revisão Sistemática</u>	29
2.1.2 <u>Estudo Original</u>	29
2.2 Objetivos Específicos	29
2.2.1 <u>Revisão Sistemática</u>	29
2.2.2 <u>Estudo Original</u>	30
3 REVISÃO SISTEMÁTICA	31
3.1 Métodos	31
3.1.1 <u>Crterios de elegibilidade e estratégia de busca</u>	31
3.1.2 <u>Seleção dos Estudos</u>	32
3.1.3 <u>Qualidade metodológica e risco de viés</u>	32
3.2 Resultados	33
3.3 Discussão	41
3.4 Conclusão	46
3.5 Direções Futuras	47
4 ESTUDO ORIGINAL	48
4.1 Métodos	48
4.1.1 <u>Amostra e Desenho Experimental</u>	48
4.1.2 <u>Determinação da Capacidade Máxima de Exercício e Treinamento Físico</u>	49
4.1.3 <u>Coleta de Material Biológico e Avaliação da Massa Corporal</u>	50
4.1.4 <u>Morfometria da Placa Aterosclerótica</u>	51
4.1.5 <u>Análise da via da Quinurenina, Citocinas e Imunofenotipagem</u>	51
4.1.6 <u>Análise do perfil lipídico</u>	52

4.1.7 <u>Análise Estatística</u>	53
4.2 Resultados	53
4.2.1 <u>Capacidade de exercício e composição corporal</u>	53
4.2.2 <u>Análise da placa aterosclerótica em face na aorta</u>	55
4.2.3 <u>Via da Quinurenina, Níveis de Monócitos e Neutrófilos e Citocinas Inflamatórias</u>	57
4.2.4 <u>Análise do perfil lipídico</u>	59
4.3 Discussão	61
4.4 Conclusão	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICE A - Estratégia de Busca	80
APÊNDICE B - Avaliação do risco de viés para cada estudo incluído na revisão sistemática	81

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi responsável por cerca de 42,3 milhões de óbitos no mundo, devido à propagação de seu agente etiológico, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Atualmente, há cerca de 40 milhões de pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), e a incidência anual de novos infectados é de 1,3 milhões de casos (Unaid, 2024). Modificações importantes no curso da doença foram observadas nos últimos anos. Com o aumento da cobertura e do acesso à terapia antirretroviral combinada (cART), cerca de 12,1 milhões de mortes relacionadas à AIDS foram evitadas desde 2010, resultando em aumento significativo na expectativa de vida, agora próxima à de pessoas não infectadas (Teeraananchai; Kerr; Amin; Ruxrungtham *et al.*, 2017; Trickey; Sabin; Burkholder; Crane *et al.*, 2023).

Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada uma doença crônica devido à eficácia da cART. No entanto, a exposição prolongada ao vírus trouxe novos desafios para o manejo das comorbidades associadas ao HIV (De Francesco; Sabin; Reiss, 2020; Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017). Entre as comorbidades mais reportadas estão as doenças cardiovasculares (DCV) associadas à aterosclerose, que representam uma das principais causas de morte entre PVHIV (Farahani; Mulinder; Farahani; Marlink, 2017; Smith; Ryom; Weber; Morlat *et al.*, 2014), e cuja prevalência de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte súbita e acidente vascular encefálico é maior em relação aos seus pares não-infectados (Feinstein; Hsue; Benjamin; Bloomfield *et al.*, 2019). Mesmo quando fatores de risco tradicionais para DCV, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, são controlados, PVHIV ainda apresentam um risco de 1,5 a 3 vezes maior de desenvolver DCV associadas à aterosclerose (Feinstein; Hsue; Benjamin; Bloomfield *et al.*, 2019). Portanto, investigar os mecanismos do desenvolvimento da aterosclerose no contexto da infecção pelo HIV e explorar estratégias terapêuticas é uma preocupação da comunidade científica.

Recentemente, foi desenvolvido um modelo animal de aterosclerose associada ao HIV, chamado de $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$, ao cruzar camundongos transgênicos $Tg26$ (que expressam transcritos não infecciosos do HIV-1) (Dickie; Felser; Eckhaus; Bryant *et al.*, 1991) com camundongos $ApoE^{-/-}$ (modelo clássico de aterosclerose) (Kearns; Liu; Dai; Robinson *et al.*, 2019; Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019). Ao comparar camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ vs. $ApoE^{-/-}$, observou-se aterosclerose acelerada associada ao HIV, que foi relacionada à atividade inflamatória da ativação da caspase-1 (Kearns; Liu; Dai; Robinson *et al.*, 2019) e à via da quinurenina (KYN, do inglês *kynurenines*) (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019). O

estabelecimento desse modelo representou um passo importante no entendimento dos mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV acelera a aterogênese, bem como para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de reduzir o risco de DCV associada ao HIV, até então muito incipiente e limitado à pesquisa observacional e transversal.

A via da KYN, responsável pelo catabolismo do aminoácido essencial triptofano (TRP, do inglês *tryptophan*) mediado pela produção de citocinas, gera metabólitos que regulam a inflamação. Recentemente, esses metabólitos foram considerados importantes marcadores preditivos de eventos cardiovasculares e progressão da aterosclerose na população geral (Baumgartner; Forteza; Ketelhuth, 2019; Martin; Azzolini; Lira Ruas, 2020; Teunis; Stroes; Boekholdt; Wareham *et al.*, 2023) e entre PVHIV (Qi; Hua; Clish; Scott *et al.*, 2018). O metabolismo do TRP pela via da KYN parece ser influenciado por intervenções no estilo de vida, mostrando potencial protagonismo na prevenção e tratamento de várias doenças com mecanismos inflamatórios subjacentes (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017).

Dados experimentais sugerem que o treinamento físico aumenta a ativação do Coativador 1-alfa do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma (PGC-1 α 1) no músculo exercitado, elevando a expressão de quinurenina aminotransferases (KATs, do inglês, *kynurenine aminotransferases*). As KATs são agentes catalisadores capazes de redirecionar a via da KYN no músculo esquelético, aumentando assim o metabolismo lipídico, a termogênese, e limitando o ganho de peso, inflamação, resistência à insulina e intolerância à glicose em roedores alimentados com dieta hiperlipídica (Agudelo; Femenía; Orhan; Porsmyr-Palmertz *et al.*, 2014; Agudelo; Ferreira; Cervenka; Bryzgalova *et al.*, 2018).

Embora promissores, esses resultados ainda não esclarecem se o treinamento físico modula a via da KYN a longo prazo, tampouco se a ativação dessa via mediada pelo exercício físico regular se traduz em efeito antiaterogênico. Ademais, o papel do treinamento físico na formação de placas de ateroma e ativação da via da KYN na aterosclerose, com ou sem associação ao HIV, ainda não foi investigado. Evidências nesse sentido têm potencial contribuição na identificação de uma nova abordagem terapêutica das DCV associadas ao HIV.

Dessa forma, a presente tese foi estruturada em dois estudos:

1. Revisão sistemática sobre os efeitos do treinamento físico sobre a via da KYN em diferentes populações, em contexto de saúde e doenças crônicas;
2. Ensaio pré-clínico controlado, cujo objetivo foi investigar o efeito do treinamento físico aeróbio sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da KYN em camundongos *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

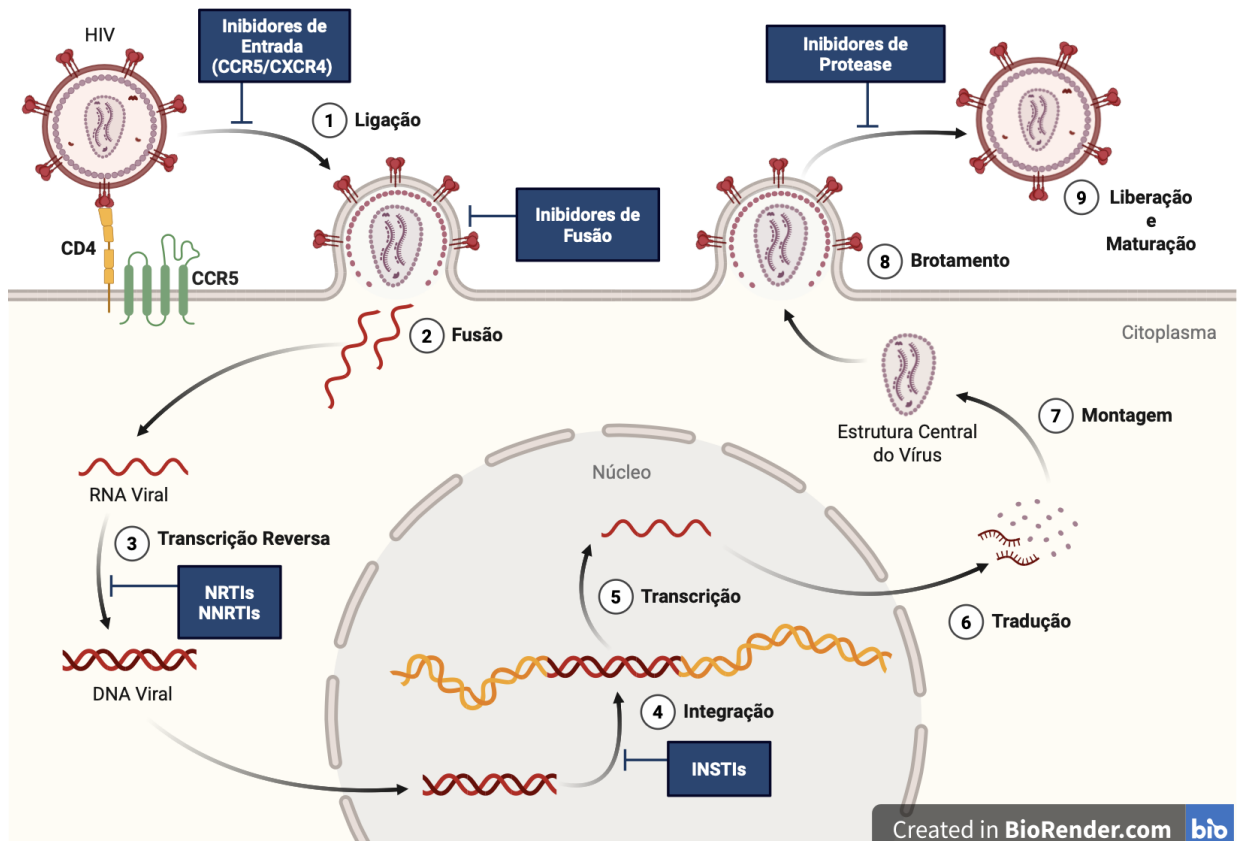
1.1 Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV compromete a função imunológica do seu hospedeiro, de forma a causar imunossupressão. O primeiro caso de AIDS no mundo foi relatado em 1981, quando houve grande incidência de câncer de Sarcoma de Kaposi e pneumonia, por causa do fungo *Pneumocystis carini* entre americanos homossexuais. Esse fato levou a uma série de especulações sobre a existência de uma nova doença transmissível e infecciosa, até o ano de 1983, quando o virologista e médico francês Luc Montaigner conseguiu isolar o HIV-1, rendendo ao pesquisador o Nobel de medicina em 2008 (Goldani, 2008).

O HIV, que pertence à família *Retroviridae* e está agrupado no gênero *Lentivirus*, é um dos retrovírus não oncogênicos e citopáticos, os quais possuem RNA que se integra ao genoma do hospedeiro, através da transcrição do RNA viral em uma cópia do DNA, pela enzima transcriptase reversa. O vírus tem como principal alvo as células do sistema imunológico, como as *natural killers*, linfócitos T citotóxicos (CD8) e principalmente os linfócitos T auxiliares (CD4), sendo essas últimas responsáveis pelo desencadeamento da resposta imune (Wilens; Tilton; Doms, 2012). Isso ocorre devido à molécula CD4 (presente na superfície dos linfócitos T auxiliares) atuar como um receptor de alta afinidade para a entrada do vírus no meio intracelular, com o auxílio de outra molécula presente na membrana, geralmente o CCR5, que atua como “correceptor” (Ferguson; Rojo; Von Lindern; O'brien, 2002).

Diversas etapas são necessárias para a replicação viral, e cada uma delas representa um alvo em potencial para atuação da cART. Dessa forma, a terapia pode ser constituída pela combinação de drogas de diferentes classes, que incluem os inibidores de entrada, inibidores de fusão, inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e não-análogos de nucleosídeos, inibidores de integrase e inibidores de protease (Engelman; Cherepanov, 2012), capazes de atuar em diversas etapas essenciais para a replicação viral, como ilustradas na figura 1.

Figura 1 - Visão geral do ciclo de replicação do HIV-1 e atuação dos antirretrovirais.



Fonte: O autor, 2025. Figura criada com BioRender.com. NRTIs: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; NNRTIs: inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos; INSTIs: Inibidores de Integrase.

A introdução da cART, que se iniciou nos anos 90, mudou substancialmente o perfil da doença e trouxe uma nova perspectiva às PVHIV, que experimentaram aumento na qualidade e expectativa de vida. Teeraananchai; Kerr; Amin; Ruxrungtham *et al.* (2017) sugerem em estudo de revisão com meta-análise que a expectativa de vida de PVHIV incrementou em média 34 anos após o advento da cART, tanto em países de alta quanto de baixa renda.

Embora os benefícios da cART no que se refere à sobrevivência e à qualidade de vida sejam inegáveis, por outro lado, a combinação dos efeitos citotóxicos induzidos pela terapia e a exposição prolongada ao HIV pode danificar diversos sistemas orgânicos, aumentando assim o risco de doenças não relacionadas à AIDS (Feinstein; Hsue; Benjamin; Bloomfield *et al.*, 2019). Em recente revisão utilizando análise por cluster, De Francesco; Sabin e Reiss (2020) apontaram as DCV e desordens musculoesqueléticas dentre as comorbidades mais comuns entre PVHIV. Em uma meta-análise incluindo 793.635 PVHIV com um total de 3,5 milhões de pessoas-ano de acompanhamento, foi observado que a carga global de DCV associada ao HIV triplicou nas últimas duas décadas, e o risco relativo de DCV atribuído a PVHIV *vs.* não

infectadas foi de 2,16 (Shah; Stelzle; Lee; Beck *et al.*, 2018). Diversas evidências indicam que esses pacientes apresentam maior risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte súbita, e insuficiência cardíaca que pessoas não-infectadas (Feinstein; Hsue; Benjamin; Bloomfield *et al.*, 2019; Freiberg; Chang; Kuller; Skanderson *et al.*, 2013), mesmo com supressão da carga viral, devido em parte, ao aumento de fatores de risco, como a hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistência à insulina, e diabetes mellitus (Lebech; Kristoffersen; Mehlsen; Wiinberg *et al.*, 2007; Liu; Shah; Basu-Ray; Garcia-Diaz *et al.*, 2019; Marincowitz; Genis; Goswami; De Boever *et al.*, 2019; Masenga; Elijovich; Koethe; Hamooya *et al.*, 2020; Quiles; Garber; Ciccolo, 2018; Sarkar; Brown, 2021).

Apesar de pouco compreendidos, acredita-se que os mecanismos responsáveis pelo maior risco cardiovascular atribuído a PVHIV estão associados à inflamação crônica e à desregulação imunológica (Feinstein; Hsue; Benjamin; Bloomfield *et al.*, 2019). Somados aos fatores de risco tradicionais para DCV, a infecção pelo HIV e os processos inflamatórios subsequentes parecem acelerar a aterogênese, podendo desencadear eventos cardiovasculares (Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017). Elevadas cargas virais não apenas medeiam a ativação de células imunes e disfunção endotelial, como também ativam uma série de vias celulares, como formação de inflamassoma /ativação de caspase-1, autofagia e estresse oxidativo (Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017). No entanto, a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à aterogênese associada ao HIV ainda é muito limitada.

Curiosamente, estudos mais recentes envolvendo PVHIV tem demonstrado associação da progressão da placa aterosclerótica com metabólitos da via das KYN (Hoel; Hove-Skovsgaard; Hov; Gaardbo *et al.*, 2018; Qi; Hua; Clish; Scott *et al.*, 2018; Siedner; Kim; Nakku; Bibangambah *et al.*, 2016), a principal rota de degradação do aminoácido TRP (Agudelo; Ferreira; Cervenka; Bryzgalova *et al.*, 2018), os quais serão abordados posteriormente.

1.2 Fisiopatologia da Aterosclerose

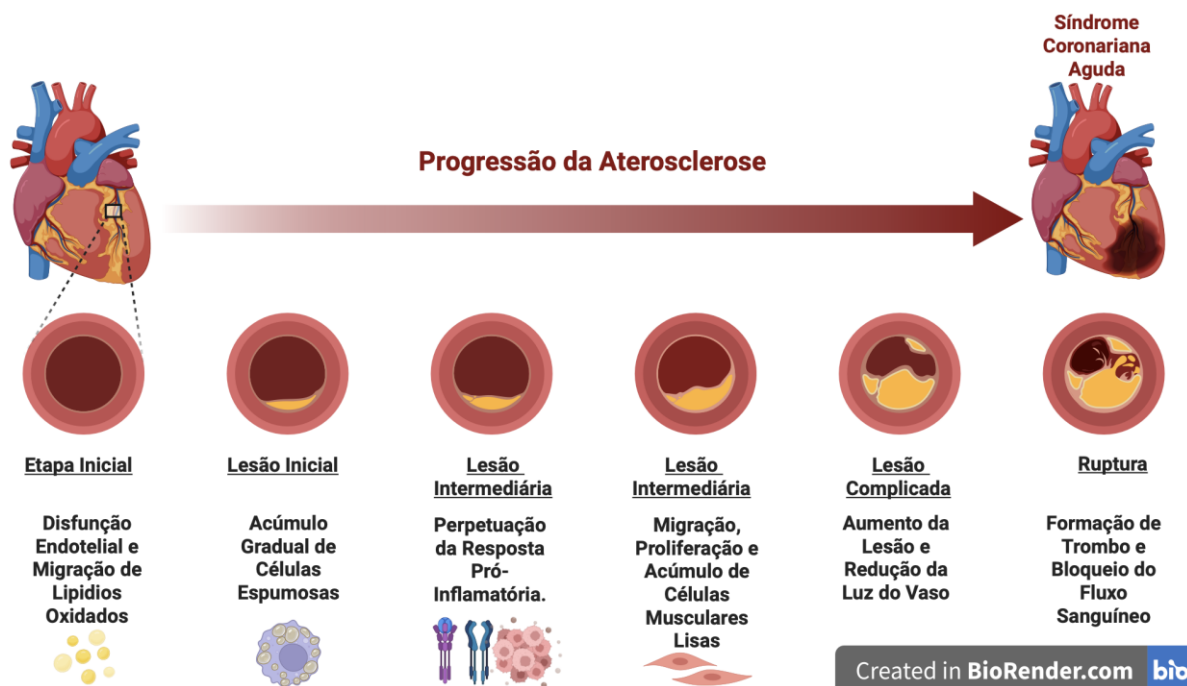
A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica e progressiva, caracterizada pelo acúmulo de lipídio e material fibroso na camada mais interna da artéria, a íntima, resultando em uma estenose gradual da luz do vaso. Seu desenvolvimento está diretamente associado à disfunção endotelial (Libby; Buring; Badimon; Hansson *et al.*, 2019), um processo

impulsionado pelo estresse oxidativo exacerbado. Esse desequilíbrio ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio supera a capacidade do sistema antioxidante, comumente associado a níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade, hipertensão, diabetes e ao envelhecimento (Incalza; D'oria; Natalicchio; Perrini *et al.*, 2018).

Podemos classificar a placa de ateroma em três etapas distintas: inicial, intermediária e complicada. A inicial é caracterizada pelo acúmulo gradual de macrófagos preenchidos de lipídios oxidados (células espumosas), enquanto a lesão intermediária se desenvolve pela perpetuação da resposta pró-inflamatória que estimula a migração, proliferação e o acúmulo de células musculares lisas. Com a manutenção do processo inflamatório, fatores relacionados ao estilo de vida podem favorecer a atividade mais pró- ou anti-inflamatória, o que irá ditar a progressão da aterosclerose, com o possível aumento do número de monócitos e linfócitos provenientes do sangue que se acumulam e se multiplicam dentro da lesão (Libby, 2021). A ativação dessas células leva à liberação de enzimas hidrolíticas, citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina 6 (IL-6), Interferon-gamma (IFN- γ), fator de necrose tumoral alpha (TNF- α), quimiocinas e fatores de crescimento, que induzem o agravamento da lesão e, eventualmente, provocam necrose focal (Ross, 1999).

Já a lesão complicada se desenvolve por ciclos repetidos de migração, acúmulo e proliferação de células mononucleares e de células musculares lisas que formam um tecido fibroso levando ao aumento e a reestruturação da lesão. A partir dessa fase, a artéria é incapaz de se dilatar de maneira compensatória, levando ao estreitamento do vaso pela protusão da placa para sua luz. Nas placas mais extensas, pode haver rupturas, causando hemorragia, ulceração, formação de trombos e a liberação de êmbolos, e, uma vez ocorrendo nas coronárias, pode levar a graves consequências para o coração, conforme ilustrado na figura 2 (Fan; Watanabe, 2022; Libby, 2021; Ross, 1999).

Figura 2 - Processo de progressão da lesão aterosclerótica.



Fonte: O autor, 2025. Figura criada com BioRender.

Durante todos os estágios da aterosclerose, células imunes, incluindo macrófagos e células T, povoam a placa e afetam a progressão da doença através da secreção de citocinas, quimiocinas, proteases e fatores pró-trombóticos (Polyzos; Ketelhuth, 2015). Em resposta a ativação imune gerada pela lesão aterosclerótica, há uma resposta imunológica predominante do tipo Th1 com liberação de citocinas pró-inflamatórias (Mallat; Taleb; Ait-Oufella; Tedgui, 2009), capazes de ativar a indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) – uma enzima que catalisa a degradação do TRP pela via das KYN (Polyzos; Ketelhuth, 2015).

Evidências indicam que a IDO poderia promover tolerância imunológica, diminuir a inflamação e funcionar como um mecanismo homeostático contra reações imunológicas excessivas (Polyzos; Ketelhuth, 2015). Dessa forma, a ativação dessa via pela IDO poderia contrapor os danos relacionados ao processo aterosclerótico. Por outro lado, acredita-se que a concentração de TRP e seus metabólitos são importantes preditores de DCV (Song; Ramprasath; Wang; Zou, 2017; Sulo; Vollset; Nygard; Midttun *et al.*, 2013).

1.3 Triptofano e a Via das Quinureninas

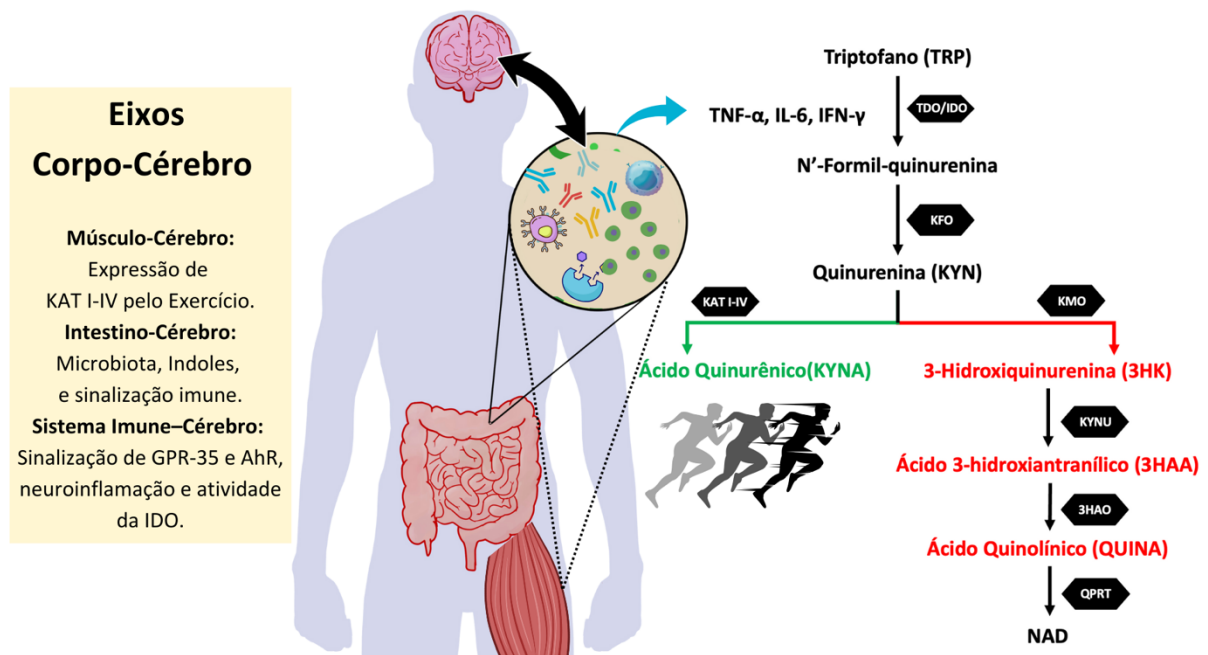
As proteínas são formadas por aminoácidos – que são moléculas orgânicas formadas por ligações de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio – unidos por ligações peptídicas. Existem 20 diferentes aminoácidos proteínogênicos que se combinam de maneiras distintas, de acordo com a funcionalidade da proteína, os quais podem ser classificados como essenciais (9 de 20) e não-essenciais (11 de 20). Ao contrário dos aminoácidos não-essenciais, os essenciais são aqueles que nosso organismo não é capaz de produzir, e por isso, devem ser obtidos através de alimentos ricos em proteína ou suplementação (Adepoju; Verheecke-Vaessen; Pillai; Phillips *et al.*, 2024).

Um dos 9 aminoácidos essenciais é o TRP. Descoberto em 1901 por Hopkins e Cole (Hopkins; Cole, 1901) e descrito quanto a sua estrutura em 1907 por Ellinger e Flamand (Ellinger; Flamand, 1907), o TRP está envolvido em vários processos fisiológicos, incluindo função neuronal, imunidade e homeostase intestinal (Comai; Bertazzo; Brughera; Crotti, 2020). Em humanos, cerca de 30% do TRP é utilizado para síntese proteica, enquanto o restante é metabolizado em diversos compostos biologicamente ativos através de duas principais vias metabólicas – a serotoninérgica e das KYN. A via das serotonininas leva à formação do neurotransmissor serotonina ou 5-hidroxitriptamina e da melatonina, um hormônio e um neuromodulador, que regulam funções como o humor, a temperatura do corpo, o ritmo cardíaco, e o sono. Já a via das KYN, que é responsável por 95% da degradação do TRP livre, dá origem ao ácido nicotínico (ou niacina), precursor da coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) (Comai; Bertazzo; Brughera; Crotti, 2020), ou metabólitos chamados coletivamente de KYN (Polyzos; Ketelhuth, 2015).

Conforme demonstrado na figura 3, o catabolismo do TRP se inicia com a formação da formilquinurenina, e posteriormente em KYN. Essa primeira conversão ocorre no fígado por ação da enzima TRP 2,3-dioxigenase (TDO), enquanto nos demais tecidos, como no cérebro, pulmão, coração, rim e no intestino, a principal enzima responsável por essa reação é a IDO 1 e 2 (Joisten; Kummerhoff; Koliyamitra; Schenk *et al.*, 2020). A partir daí, a KYN é catabolizada em ácido quinurênico (KYNA) via KAT, ou em 3-hidroxiquinurenina (3HK) via quinurenina 3-monoxigenase (KMO), e eventualmente, em ácido quinolínico (QUINA) (Joisten; Kummerhoff; Koliyamitra; Schenk *et al.*, 2020).

Alguns dos compostos da via das KYN são metabólitos finais e alguns podem ser posteriormente processados para NAD. No entanto, com exceção dos hepatócitos, existem poucas células no corpo equipadas com a maquinaria enzimática necessária para degradar totalmente o TRP em NAD. Isso torna os metabólitos da KYN excelentes candidatos a mediadores de *cross-talk* entre células ou órgãos, pois podem ser trocados entre tecidos para exercer algum efeito biológico (Martin; Azzolini; Lira Ruas, 2020).

Figura 3 - Metabolismo do Triptofano.



Fonte: O autor, 2025. TDO: triptofano-2,3-dioxigenase; IDO: indoleamina-2,3-dioxigenase; KFO: quinurenina formamidase; KAT: quinurenina aminotransferase; KMO: quinurenina-3-monoxigenase; KYNU: quinureninase; 3-hidroxiantranílico-3,4-dioxigenase; QPRT: quinolinato fosforibosil transferase; NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo.

O TRP e seus metabólitos desempenham um papel importante na saúde e em várias doenças. Nas últimas duas décadas, distúrbios da via das KYN têm sido associados a patogênese e progressão de várias doenças neurológicas degenerativas e distúrbios da saúde mental, como Alzheimer, esclerose múltipla, doença de Parkinson, ou depressão (Comai; Bertazzo; Brughera; Crotti, 2020). Pacientes acometidos por tais distúrbios apresentam níveis elevados de KYN, 3HK e QUINA, que são agentes neurotóxicos capazes de induzir tolerância imunológica, estresse oxidativo e apoptose neuronal. O QUINA exerce toxicidade neuronal devido à sua ação como agonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Por outro lado, o KYNA atua como antagonista do NMDAR e do receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, sendo reconhecido

como um metabólito neuroprotetor (Birch; Grossman; Hayes, 1988; Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017).

Os níveis cerebrais de KYN, os quais estão relacionados aos danos cerebrais, são influenciados pela sua concentração na periferia. Como os níveis de enzimas da via das KYN nos tecidos periféricos tendem a ser muito maiores do que no cérebro, seu efeito acarreta consequências tanto locais quanto sistêmicas (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017). Apesar da metabolização do TRP à KYN ocorrer principalmente fora do sistema nervoso central, o TRP, KYN e 3HK conseguem atravessar com facilidade a barreira hematoencefálica, enquanto KYNA e QUINA não a atravessam devido à sua natureza polar. Assim, em teoria, quanto maior o direcionamento da via para formação de KYNA através da KAT, menor a concentração de KYN no sistema nervoso central (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017).

Ademais, KYNA é reconhecido como um regulador da função imunológica e agente anti-inflamatório devido à sua ação como agonista do GPR35 (receptor acoplado à proteína G 35) em adipócitos, o que inibe a liberação de TNF- α por macrófagos em condições inflamatórias (Agudelo; Ferreira; Cervenka; Bryzgalova *et al.*, 2018). Além disso, devido ao seu papel como agonista do receptor de hidrocarbonetos arila (AhR), conhecido como uma das vias de sinalização que contribui para a diferenciação das células Th17 em células Treg, o KYNA está associado a uma resposta anti-inflamatória (Joisten; Walzik; Metcalfe; Bloch *et al.*, 2020; Rothhammer; Quintana, 2019).

Devido à estreita relação entre as KYN e as respostas inflamatórias, o papel dessa via nas doenças inflamatórias, como diabetes, câncer e até DCV, tem despertado interesse entre os pesquisadores.

1.4 Papel do Triptofano e seus Metabólitos nas Doenças Cardiovasculares

Evidências demonstram que a concentração plasmática de TRP está inversamente associada à incidência de DCV (Yu; Ruiz-Canela; Guasch-Ferre; Zheng *et al.*, 2017). Em contraste, o aumento da atividade deIDO-1 e KYN foram positivamente associados com inflamação, obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes (Cussotto; Delgado; Anesi; Dexpert *et al.*, 2020; Huang; Song; Gao; Cheng *et al.*, 2022; Niinisalo; Raitakari; Kähönen; Hurme *et al.*, 2021).

Dessa forma, um estudo populacional prospectivo conduzido no reino unido (*EPIC-Norfolk*) apontou que a diminuição de TRP plasmático e aumento da razão KYN/TRP, chamada de KTR (*do inglês kynurenine tryptophan ratio*) são importantes preditores de mortalidade e desfechos fatais associados a DCV derivados da doença arterial coronariana, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Os autores acompanharam 11.972 indivíduos por uma mediana de 22,1 anos, período em que 6.892 sujeitos desenvolveram DCV, após análise da razão de risco, verificou-se que níveis mais altos de TRP representavam risco 24% menor de morte por DCV e para cada incremento na KTR o risco aumentou em 24% (Teunis; Stroes; Boekholdt; Wareham *et al.*, 2023).

Esses achados sugerem que o catabolismo do TRPIDO-dependente pode afetar diretamente a aterogênese, calcificação arterial e hipertrofia patológica do miocárdio (Yang; Liu; Liu; Xie *et al.*, 2024). No entanto, o aumento do catabolismo do TRP não parece estar associado à gênese da aterosclerose, mas como consequência do processo inflamatório e ativação imune da lesão aterosclerótica. Na verdade, apesar de poucas, as evidências experimentais sugerem um papel protetor da IDO no sistema cardiovascular e inflamação vascular, devido a sua capacidade de supressão da proliferação de células T e citocinas pró-inflamatórias (Polyzos; Ketelhuth, 2015; Polyzos; Ovchinnikova; Berg; Baumgartner *et al.*, 2015).

Nessa linha, Sukka *et al.* (2024) observaram através de modelo *in vitro* e *in vivo* que o processo de eferocitose por macrófagos no contexto da aterosclerose parece ser parcialmente dependente do catabolismo do TRP oriundo de células apoptóticas no núcleo necrótico da placa de ateroma, onde a ativação da IDO-1 leva ao aumento de KYN capaz de sinalizar AhR em um contexto que promove a expressão de citocina anti-inflamatórias (Interleucina 10 e fator de crescimento transformador beta), bem como a continuidade da eferocitose, em um ciclo de retroalimentação essencial para estabilização e regressão da placa de ateroma.

Para além disso, Wang; Li; Zucker e Wang (2012) mostraram que a conversão IDO-mediada de TRP para KYN no endotélio resulta em vasodilatação e redução da pressão arterial. Foi observado que a administração intravenosa de KYN ou intracerebral de KYNA reduziu a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos de forma dose-dependente, efeito esse associado à ativação da guanilato ciclase e modulação autonômica, respectivamente (Polyzos; Ketelhuth, 2015). Aparentemente, esse modelo de ratos é associado a menor atividade da KAT, devido à mutação gênica (Polyzos; Ketelhuth, 2015). Já foi demonstrado também que a KYNA

exerce efeito cardioprotetor em modelos de pré-condicionamento isquêmico remoto via ativação da GPR35 (Olenchock; Moslehi; Baik; Davidson *et al.*, 2016).

No que diz respeito ao efeito da IDO na inflamação e perfil lipídico, camundongos nocaute para IDO (IDO^{-/-}) sob uso de dieta hiperlipídica (HFD) exibiram níveis aumentados de triglicerídeos séricos e RNAm para TNF- α em seu tecido adiposo branco em comparação com controles *wild type* (Polyzos; Ovchinnikova; Berg; Baumgartner *et al.*, 2015). Além disso, a deficiência de IDO parece ter exacerbado a inflamação hepática, como evidenciado pelo aumento da infiltração de macrófagos e expressão gênica de TNF- α , IL-6, IL-1 e IFN- γ (Polyzos; Ketelhuth, 2015; Polyzos; Ovchinnikova; Berg; Baumgartner *et al.*, 2015).

Ademais, a deleção da IDO no contexto da aterogênese pode levar a diferentes desfechos a depender do contexto (Chajadine; Laurans; Radecke; Mouttoulingsam *et al.*, 2024). A deleção específica de IDO em enterócitos intensifica a inflamação intestinal e sistêmica, elevando o tamanho das placas ateroscleróticas. Em condições de dieta rica em gordura combinada com colesterol, a indução de IDO no epitélio intestinal revela um efeito anti-aterogênico, limitando a progressão das lesões (Chajadine; Laurans; Radecke; Mouttoulingsam *et al.*, 2024). Esses achados ressaltam a natureza contextual e intercelular dependente da função da IDO na fisiopatologia da aterosclerose.

Portanto, podemos observar que o metabolismo do TRP IDO-dependente caminha no sentido de atuar como um mecanismo protetor que tem sua sinalização aumentada por vias pró-inflamatórias e em condições favoráveis consegue contribuir com a estabilização, regressão dos processos ateroscleróticos, mas em contextos de estágios avançados desencadeantes de eventos agudos pode servir como interessante preditor de morbimortalidade (Yang; Liu; Liu; Xie *et al.*, 2024). No entanto, ainda faltam evidências para compreender o papel preciso da via em diferentes contextos clínicos envolvendo processos de inflamação crônica, como podem ser observados na infecção pelo HIV.

1.5 Triptofano e seus Metabólitos na Infecção pelo HIV

Assim como nas DCV, os níveis de TRP e metabólitos da KYN estão alterados na infecção pelo HIV (Huengsborg; Winer; Gompels; Round *et al.*, 1998; Qi; Hua; Clish; Scott *et al.*, 2018; Siedner; Kim; Nakku; Bibangambah *et al.*, 2016; Sultana; Elengickal; Bensreti; Belin

De Chantemèle *et al.*, 2023). No estudo de Qi *et al.*, (2018), dos 737 participantes incluídos no estudo (520 PVHIV e 217 não infectados) acompanhados por uma média de 7 anos, 112 desenvolveram aterosclerose carotídea. Desses, 90 eram PVHIV e 22 não infectados, de forma que o risco relativo para aterosclerose carotídea para PVHIV e não infectados foi de 0,17 e 0,10; respectivamente. Após ajuste para fatores demográficos e comportamentais, foi constatado que para cada incremento de desvio padrão do TRP houve diminuição de 29% no risco de placa carotídea, enquanto cada incremento para KYNA e KYNA/TRP foi associado a um aumento de 34% e 47% no risco de placa carotídea, respectivamente. Comparadas com aquelas não infectadas, as PVHIV apresentaram níveis mais baixos de TRP, mais altos de KYNA/TRP e semelhantes de KYNA. Os níveis de TRP, KYNA e KYNA/TRP se correlacionaram com a ativação de células T e marcadores de ativação imune, mas tiveram correlação fraca com IL-6, proteína C reativa ou fatores de risco de DCV.

Evidências sobre a relação da infecção pelo HIV com a via das KYN também foram encontradas utilizando um modelo animal de aterosclerose associada ao HIV – chamado de *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}*. Esse modelo animal capaz de expressar transcritos do HIV e desenvolver aterosclerose, foi gerado a partir de um modelo progressivo de camundongos transgênicos de HIV, o *Tg26^{+/-}* (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019).

Desenvolvido a partir das pesquisas do Dr Paul Klotman (Kopp; Klotman; Adler; Bruggeman *et al.*, 1992), o *Tg26^{+/-}* é homocigoto para um transgene que codifica o genoma NL4-3 HIV-1 não infeccioso, com deleção de 3 kb da região gag/pol (pNL4-3Δgag/pol), onde o genoma do HIV é expresso sob o controle das sequências regulatórias nativas das repetições terminais longas 5' e 3' do HIV, integradas de forma estável no genoma do camundongo, dentro do locus C2 do cromossomo 8, com 10 cópias em tandem, orientadas de cabeça para cauda (Gharavi; Ahmad; Wong; Hooshyar *et al.*, 2004).

O estabelecimento do *Tg26^{+/-}* foi um grande avanço para os estudos acerca da patogênese de diferentes doenças associadas ao HIV, como linfomas, disfunção cardíaca e nefropatias, assegurando eficácia e segurança, uma vez que este modelo não apresenta replicação do HIV ativa, mas ainda expressa transcritos e proteínas virais em diversos tecidos, como HIV gp120 e p17. A partir disso, foi realizado retrocruzamento dos camundongos *Tg26^{+/-}* com camundongos C57BL/6 (B6) sete vezes para geração de um modelo de *Tg26^{+/-}* com fundo genético B6, o que foi capaz de prevenir mortalidade precoce observada nos modelos iniciais devido a nefropatia associada ao HIV, assegurada a partir do aumento da expectativa de vida e dos níveis similares de nitrogênio ureico no sangue em relação aos camundongos B6, mas ainda

preservando as características da infecção pelo HIV sobre os demais sistemas orgânicos (Kearns; Liu; Dai; Robinson *et al.*, 2019; Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019).

Uma vez obtido o modelo $Tg26^{+/-}$ com fundo B6, este foi, ainda, introduzido à deficiência para Apolipoproteína E ($ApoE^{-/-}$) para gerar fundo aterogênico com a utilização de HFD (Li; C; Wang; Liu, 2016; Nakashima; Plump; Raines; Breslow *et al.*, 1994), e assim finalmente gerar o modelo $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$.

Em interessante estudo do grupo do Dr. Qin (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019), camundongos $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ e $ApoE^{-/-}$ alimentados com HFD por 8 semanas foram comparados quanto à magnitude da lesão aterosclerótica na aorta, níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, TRP e seus metabólitos. Apesar de não haver diferença entre os grupos para os níveis de triglicerídeos e o grupo $ApoE^{-/-}$ apresentar colesterol mais alto, os camundongos $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ desenvolveram maior lesão aterosclerótica. Além disso, não houve diferença entre os grupos para a KYN, TRP ou a atividade da IDO (expressa pela KTR) antes do início da HFD. No entanto, da 4ª a 8ª semana de HFD, os níveis de KYN e KTR foram superiores e de TRP inferiores em camundongos $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ vs. $ApoE^{-/-}$. A IL-6 mostrou-se aumentada nos animais $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$, enquanto os níveis de IFN- γ , TNF- α e fator estimulador de colônia de macrófagos foram similares entre os grupos. Esses resultados em conjunto sugerem que a aterosclerose acelerada nos camundongos HIV transgênicos não parece estar relacionada ao aumento de triglicerídeos ou colesterol, mas sim à via da KYN, ou pelo menos a mecanismos inflamatórios associados, como ativação da caspase-1 e inflamassoma NLRP3 (Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017) que podem induzir ativação reflexa na via da KYN que é responsiva a estímulos inflamatórios.

De acordo com o estudo de revisão de Cervenka; Agudelo e Ruas (2017), a modulação do metabolismo do TRP através de intervenções baseadas em estilo de vida pode ajudar a prevenir e tratar várias doenças com mecanismos inflamatórios subjacentes, o que fortalece a hipótese de que o treinamento físico poderia contribuir para o redirecionamento da via das KYN.

A discussão sugere que o treinamento aeróbio eleva os níveis musculares de PGC-1 α , um coativador transcricional importante para respostas adaptativas do músculo esquelético. Quando ativado, juntamente com PPAR, o PGC-1 α aumenta a expressão de enzimas KAT no músculo esquelético e altera o metabolismo de KYN periférico para a produção de KYNA. Como KYNA não cruza a barreira hematoencefálica, isso alivia o acúmulo de KYN no sistema nervoso central, afetando positivamente a saúde mental e reduzindo os sintomas depressivos

induzidos pelo estresse (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017). Além disso, evidências apontam que valores aumentados de QUINA e aumentos na razão de QUINA/KYNA estão altamente associados à depressão em PVHIV (Drivsholm; Knudsen; Faurholt-Jepsen; Middtun *et al.*, 2021), e a exposição crônica ao aumento desses metabólitos é observada em ambientes de neuroinflamação que associam-se ao surgimento e manutenção de sintomas depressivos (Mudra Rakshasa-Loots, 2023).

Apesar desses achados ao nível do sistema nervoso central, ainda não é claro o papel do treinamento físico sobre a via das KYN, bem como o efeito dessa possível modulação sobre a aterosclerose associada à infecção pelo HIV. Evidências nesse sentido poderiam contribuir para a identificação de uma nova abordagem terapêutica contra as DCV associadas ao HIV.

Dessa forma, a hipótese a ser testada é de que o treinamento físico aeróbico seria capaz de atenuar a formação de placas de ateroma, e modular o catabolismo do TRP, revertendo os níveis aumentados de KYN em camundongos *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

2.1.1 Revisão Sistemática

Investigar o estado da arte sobre os efeitos do treinamento físico sobre a via das KYN na saúde e na doença.

2.1.2 Estudo Original

Investigar o efeito do treinamento físico aeróbio sobre a aterogênese e o catabolismo do TRP pela via das KYN em camundongos *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Revisão Sistemática

1. Apontar achados quanto ao efeito do treinamento físico sobre a via das KYN em diferentes populações na saúde e doença;
2. Analisar o papel das variáveis FITT de treinamento (frequência, intensidade, tempo por sessão e tipo de exercício);
3. Abordar características metodológicas utilizadas em estudos da área.

2.2.2 Estudo Original

Investigar o efeito do treinamento físico em camundongos *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}* sobre os seguintes biomarcadores:

1. Capacidade máxima de exercício;
2. Massa corporal, tecido adiposo branco e índice de adiposidade corporal;
3. Área da placa aterosclerótica na aorta;
4. Concentração sérica de KYN e TRP;
5. Níveis de neutrófilos e monócitos circulantes;
6. Níveis de TNF- α , IL-6, e IFN- γ ;
7. Perfil lipídico;
8. Correlação da Área de placa aterosclerótica na aorta e marcadores imunes e citocinas inflamatórias.

3 REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1 Métodos

3.1.1 Crítérios de elegibilidade e estratégia de busca

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols*) (Page; Mckenzie; Bossuyt; Boutron *et al.*, 2021) e do Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO). O protocolo foi registrado no PROSPERO sob o código CRD42022351481. A busca foi conduzida em 5 de agosto de 2022 e atualizada em 25 de outubro de 2024, nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (acessada via PubMed), *Web of Science* e *Scopus*, sem restrição de data, com filtros aplicados para humanos e idioma inglês. Uma estratégia booleana utilizando termos relacionados a "treinamento físico" e "via da quinurenina" identificou ensaios clínicos potencialmente relevantes (ver [Apêndice A](#)).

Somente estudos originais que investigaram os efeitos do treinamento físico sobre os metabólitos da via da KYN foram incluídos. Foram considerados os estudos que atenderam aos seguintes domínios apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão com base na estratégia PICOS.

Categoria	Crítério de Inclusão	Crítério de Exclusão
População	Adultos (≥ 18 anos)	Modelos pré-clínicos
Intervenções	Treinamento Físicos Supervisionado informando pelo menos 3 dos princípios FITT: Frequência: vezes/semana Intensidade: Dificuldade Tempo: Duração Tipo: Modalidade	Ensaio envolvendo intervenções com dieta ou suplementação que interfira na via da KYN

Comparação	Pré- vs. Pós-intervenção; Treinado vs. Destreinado	
Outcome (Desfecho)	Avaliação de pelo menos dois metabólitos da via das KYN antes e depois da intervenção.	
Study (Estudo)	Ensaio controlado ou não controlado	Estudos agudos, caso-controle, estudos epidemiológicos, revisões e editoriais.

Ensaio clínico envolvendo dieta ou suplementação específica que influenciasses os metabólitos da via das KYN não foram incluídos. Além disso, artigos com intervenções agudas exclusivas, relatos de caso, revisões, editoriais e artigos transversais ou estudos não publicados em periódicos científicos revisados por pares foram excluídos desta revisão sistemática.

3.1.2 Seleção dos Estudos

Os artigos foram avaliados para inclusão por dois investigadores de forma independente (MR e JB) seguindo duas etapas de avaliação: 1) título e resumo; e 2) manuscrito completo, e aqueles que não cumpriram os critérios de inclusão em qualquer etapa foram excluídos. Além disso, a lista de referências de cada estudo selecionado foi revisada manualmente em busca de estudos potencialmente elegíveis. No caso de discordância entre os revisores, os investigadores se reuniram para discutir as divergências e chegar a um consenso.

O acordo entre os investigadores com relação à inclusão e/ou exclusão de ensaios potenciais foi ratificado em 50 resumos selecionados aleatoriamente por meio do coeficiente kappa de Cohen (0,84–0,99; $p < 0,05$).

3.1.3 Qualidade metodológica e risco de viés.

Todos os artigos incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica pela pontuação média dada por dois autores independentes (MR e JB) utilizando a Escala TESTEX (Smart; Waldron; Ismail; Giallauria *et al.*, 2015). Em resumo, essa ferramenta foi projetada

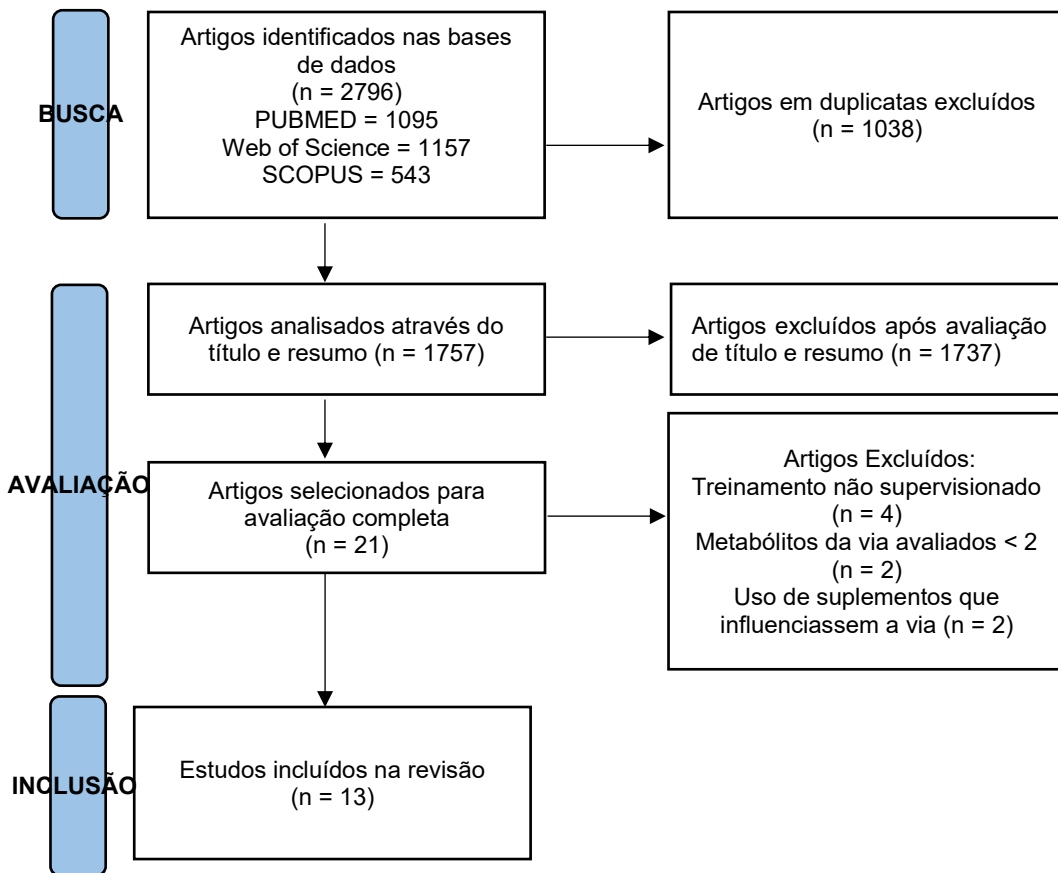
especificamente para uso em estudos de treinamento físico, sendo uma escala de 15 pontos (5 pontos para qualidade do estudo e 10 pontos para relato) e aborda critérios de avaliação de qualidade previamente não mencionados, específicos para estudos envolvendo o treinamento físico enquanto intervenção.

Adicionalmente, os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés utilizando a ferramenta da Cochrane Collaboration (RoB, Risk of Bias 2) (Flemyng; Moore; Boutron; Higgins *et al.*, 2023). Essa ferramenta avalia cinco domínios de viés: processo de randomização, desvios das intervenções planejadas, dados de desfecho ausentes, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado e viés geral. As avaliações foram conduzidas de forma independente por dois autores (MR e JB), e as médias dos escores foram atribuídas a cada método de avaliação.

3.2 Resultados

A figura 4 exibe o fluxograma PRISMA resumindo a busca e seleção dos artigos, enquanto a Tabela 2 apresenta as pontuações de qualidade metodológica avaliadas através da escala TESTEX. Dos 2.796 artigos encontrados nas bases de dados, 1.038 foram excluídos por serem duplicados e 1.737 após a avaliação de título e resumos, restando assim 21 registros para avaliação completa. Desses, 13 artigos atenderam aos critérios de inclusão. No geral, os ensaios apresentaram qualidade metodológica de baixa a moderada, satisfazendo de 20 a 70% ou 3 a 11 pontos na Escala TESTEX, com variabilidade considerável (Mediana: 7, intervalo de 3 a 11). Dois ensaios exibiram alta qualidade (73% dos itens atendidos), 4 foram classificados como qualidade moderada (50 a 72% dos itens atendidos), enquanto 7 ensaios apresentaram qualidade muito baixa, satisfazendo menos de 50% dos itens. A avaliação do risco de viés para cada estudo está apresentada no [Apêndice B](#), com um resumo fornecido na figura 5. A avaliação revelou que a maioria dos estudos incluídos (9 de 13) apresentou algumas preocupações quanto ao viés. Três estudos foram classificados como alto risco de viés, enquanto apenas um foi considerado de baixo risco após a avaliação.

Figura 4 - Fluxograma PRISMA-P de busca e seleção dos artigos.



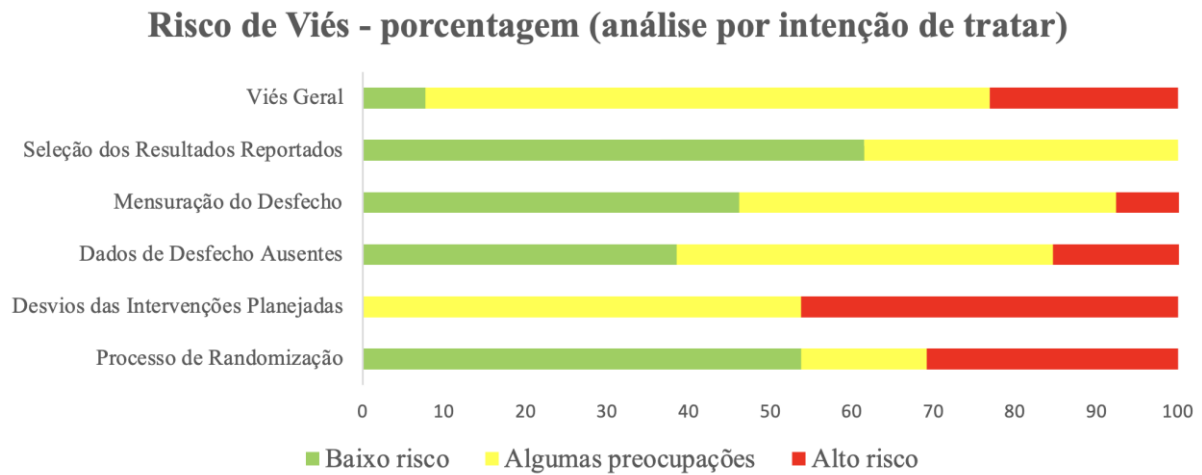
Fonte: O autor, 2025.

Tabela 2 - Avaliação TESTEX da qualidade e relato dos estudos incluídos.

Artigo	Critério de qualidade					Critério de relato							Σ (MAX 15)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<i>Chapul 2022</i>	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3
<i>Wyckelsma 2021</i>	0	0	1	0	0	3	1	1	1	0	1	1	9
<i>Kamandulis 2024</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3
<i>Robbins 2022</i>	1	1	1	0	0	3	0	2	1	0	1	1	11
<i>Pal 2021</i>	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	1	6
<i>Pal 2020</i>	1	1	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	7
<i>Zimmer 2019</i>	1	1	1	1	1	1	0	2	1	0	1	1	11
<i>Herrstedt 2019</i>	1	0	1	1	0	2	0	2	1	0	1	0	9
<i>Joisten 2021</i>	1	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	7
<i>Bansi 2017</i>	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	4
<i>Javelle 2021</i>	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	8
<i>Kuster 2017</i>	1	0	1	1	1	2	0	1	1	0	0	0	8
<i>Saran 2021</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3

Σ = Soma de todos os critérios.

Figura 5 - Percentual de estudos que investigaram a eficácia do treinamento físico na modulação da via da quinurenina com risco de viés baixo, com algumas preocupações, e alto para cada domínio da ferramenta Cochrane de risco de viés.



Fonte: O autor, 2025.

A Tabela 3 resume as características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática, como amostra, intervenções e resultados. Dos 13 estudos elegíveis, 5 eram ensaios randomizados e controlados, e 8 eram experimentos não randomizados. Onze estudos (84.6%) foram conduzidos na Europa (Bansi; Koli Amitra; Bloch; Joisten *et al.*, 2018; Herrstedt; Bay; Simonsen; Sundberg *et al.*, 2019; Javelle; Bloch; Knoop; Guillemin *et al.*, 2021; Joisten; Rademacher; Warnke; Proschinger *et al.*, 2021; Kamandulis; Lukonaitiene; Snieckus; Brazaitis *et al.*, 2024; Küster; Laptinskaya; Fissler; Schnack *et al.*, 2017; Pal; Schneider; Schlüter; Steindorf *et al.*, 2021; Pal; Zimmer; Clauss; Schmidt *et al.*, 2021; Saran; Turska; Kocki; Zawadka *et al.*, 2021; Wyckelsma; Trepici; Schwieler; Venckunas *et al.*, 2021; Zimmer; Schmidt; Prentzell; Berdel *et al.*, 2019), e 2 nas Américas (Robbins; Kelleher; Vellanki; O'connor *et al.*, 2022; Sánchez Chapul; Pérez De La Cruz; Ramos Chávez; Valencia León *et al.*, 2022). Três artigos foram realizados com voluntários saudáveis (Kamandulis; Lukonaitiene; Snieckus; Brazaitis *et al.*, 2024; Sánchez Chapul; Pérez De La Cruz; Ramos Chávez; Valencia León *et al.*, 2022; Wyckelsma; Trepici; Schwieler; Venckunas *et al.*, 2021) e 10 com pacientes com condições crônicas, como câncer (Herrstedt; Bay; Simonsen; Sundberg *et al.*, 2019; Pal; Schneider; Schlüter; Steindorf *et al.*, 2021; Pal; Zimmer; Clauss; Schmidt *et al.*, 2021; Robbins; Kelleher; Vellanki; O'connor *et al.*, 2022; Zimmer; Schmidt; Prentzell; Berdel *et al.*, 2019), esclerose múltipla (Bansi; Koli Amitra; Bloch; Joisten *et al.*, 2018; Joisten; Rademacher; Warnke; Proschinger *et al.*, 2021), pacientes emocionalmente impulsivos (Javelle; Bloch;

Knoop; Guillemin *et al.*, 2021), com risco de demência (Küster; Laptinskaya; Fissler; Schnack *et al.*, 2017), e dor lombar (Saran; Turska; Kocki; Zawadka *et al.*, 2021).

Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Ensaio Clínico	Amostra	Treinamento Físico (FIT)	Resultados			Conclusão
			Análise Intragrupo	Análise Intragrupo	Análise Intergrupo	
Chapul et al (2022)	Homens militares: TF mergulhadores (n = 20); TF nadadores (n = 14); Controles não treinados (n = 12)	Frequência: 2 dias/semana (físico) + 3-4 dias/semana (tático) Intensidade: 60-80% FCmax Tempo sessão: 20 min (físico) + 90 min (tático) Tempo intervenção: 6 meses Tipo: Físico (aeróbio + resistido) + tático (ofício de nado ou mergulho militar)	<u>Mergulhadores:</u> TRP↔ KYN↔ KYNA↔ 3HK↑ KTR↔	<u>Nadadores:</u> TRP↓ KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ KTR↔	<u>Mergulhadores vs. Nadadores:</u> TRP ↓ KYN ↑ KYNA ↓ 3HK ↓	Grupo de nadadores demonstrou modificação nos metabólitos da via em relação ao grupo de mergulhadores e ao grupo sedentário que se comportou de forma similar aos mergulhadores.
Wyckelsma et al (2021)	Homens idosos ativos: Placebo + TF (n = 9) Vitaminas antioxidantes C e E + TF (n = 11)	Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 4-6 repetições de sprints de 30 s de ciclismo em máxima intensidade, com 4 min de descanso Tempo sessão: ~30 min Tempo intervenção: 3 semanas Tipo: Treinamento intervalado de sprints	<u>Placebo + TF:</u> TRP↔ KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↓ PA↔ KTR↔ KYNA/QA↑ KAT I↔ KAT III↑ KAT IV↔ TDO2↔	<u>Vitaminas + TF:</u> TRP↔ KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↔ PA↔ KTR↔ KYNA/QA↔ KAT I↔ KAT III↔ KAT IV↔ TDO2↔	<u>Vitaminas vs. Placebo:</u> TRP↔ KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↔ PA↔ KTR↔ KYNA/QA↔ KAT I↔ KAT III↔ KAT IV↔ TDO2↔	O metabolismo da via da KYN foi direcionado para a neuroproteção após três semanas de TF em homens idosos, e esse desvio foi bloqueado pelo tratamento com antioxidantes.
Kamandulis et al (2024)	Adultos saudáveis (n=20)	Frequência: 3 a 6 dias/semana Intensidade: Resistido: NR, HIIT: 0.75 Nm/kg. Tempo sessão: Resistido: 3 séries para 3 exercícios ou 4 a 6 sprints de 30s no ciclo ergômetro com 4 min de recuperação. Tempo intervenção: 3 semanas Tipo: Resistido ou Resistido + HIIT	KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↔		NR	O treinamento físico supervisionado durante 3 semanas não induziu modificações na concentração dos metabólitos da via da KYN.
Robbins et al (2022)	Mulheres sobreviventes de câncer de mama: TF (n = 22); Controles não treinadas (n = 10)	Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 2 séries x 15 RM + 1 série até a exaustão (para os 7 principais grupamentos musculares) Tempo sessão: NR Tempo intervenção: 12 semanas Tipo: Treinamento de força	<u>TF:</u> KYN↓ KYNA↔ KYN/KYNA↓ PGC-1α↑	<u>Não Treinados:</u> KYN↔ KYNA↔ KYN/KYNA↔ PGC-1α↔	<u>TF vs. Untrained:</u> KYN↓ KYNA↔ KYN/KYNA↓ PGC-1α↑	Os efeitos terapêuticos do TF para sobreviventes de câncer de mama são mediados pela ativação do PGC-1α, levando a alterações no metabolismo da via da KYN.

Pal et al (2021)	Adultos sobreviventes de câncer de mama e próstata: Treinamento de endurance padrão (SET: n = 9); Treinamento de endurance polarizado (PET: n = 12)	SET Frequência: 2 dias/semana Intensidade: 97% do LA Tempo sessão: 30 min Tempo intervenção: 12 semanas Tipo: ciclismo PET Frequência: 1 dia/semana de MICT + 1 dia/semana de HIIT Intensidade: primeiro limiar de lactato (MICT) ou 4 x 4 min a 85-95% da FC _{máx} com 3 min de descanso (HIIT) Tempo sessão: prescrita individualmente (MICT) ou ~25 min (HIIT) Tipo: ciclismo	SET: AhR↔ IDO↑	PET: AhR↔ IDO↓	SET vs. PET: AhR↔ IDO↑	O treinamento aeróbico regula o eixo AhR/IDO
Pal et al (2021)	Adultos sobreviventes de câncer no pâncreas TF supervisionado (n = 7); TF não-supervisionado (n = 14) Controles não treinados (n = 11)	Frequência: 2 dias/semana Intensidade: 60–80% de 1RM (supervisionado) ou Borg 14-16 (não-supervisionado) Tempo sessão: NR Tempo intervenção: 6 meses Tipo: Treinamento de força	TF supervisionado: KYN↔ TRP↔ KTR↔ Não Treinados: KYN↔ TRP↔ KTR↔	TF não-supervisionado: KYN↑ TRP↔ KTR↑	TF supervisionado vs. não-supervisionado: KYN↓ TRP↔ KTR↓	O treinamento de força supervisionado reduz os níveis de KTR (IDO/TDO) e pode diminuir a possível progressão da doença em pacientes com câncer de pâncreas sob quimioterapia.
Zimmer et al (2019)	Mulheres sobreviventes de câncer de mama: Grupo TF (n = 52); Controles não treinados (n = 44); Mulheres saudáveis (n = 24)	Frequência: 2 dias/semana Intensidade: 3 x 12 RM (60–80% de 1RM) Tempo sessão: 60 min Tempo intervenção: 12 semanas Tipo: Treinamento de força	TF: TRP↔ KYN↓ KYNA↔ QA↔ KTR↔ KYNA/KYN↓ QA/KYNA↑ Não treinado: TRP↔ KYN↑ KYNA↔ QA↔ KTR↑ KYNA/KYN↓ QA/KYNA↔	Saudáveis: TRP↔ KYN↔ KYNA↔ QA↓ KTR↔ KYNA/KYN↔ QA/KYNA↓	TF vs. Saudáveis: TRP↔ KYN↔ KYNA↔ QA↑ KTR↔ KYNA/KYN↔ QA/KYNA↑ TF vs. Não treinado: TRP↔ KYN↓ KYNA↔ QA↔ KTR↓ KYNA/KYN↔ QA/KYNA↔	O treinamento de resistência reduz os níveis de KYN em sobreviventes de câncer de mama em radioterapia.
Herrstedt et al (2019)	Adultos Sobreviventes de câncer na junção gastroesofágica: TF (n = 18); Controles não treinados (n = 25)	Frequência: 2 dias/semana Intensidade: NR Tempo sessão: 30-45 min Tempo intervenção: 12 semanas Tipo: Ciclismo, treinamento de força	TF: TRP↓ KYN↔ KYNA↔ QA↔ 3HK↔ XA↔ AA↑	Não Treinados: TRP↓ KYN↔ KYNA↔ QA↑ 3HK↑ XA↔ AA↑	TF vs. Não Treinados: KMO↓	O treinamento supervisionado atenuou os metabólitos inflamatórios e neuroexcitatórios.

Joisten et al (2021)	Adultos com esclerose múltipla: MICT (n = 34); HIIT (n = 35)	Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 65% da FC _{máx} (MICT) ou 5 x 1,5 min a 95-100% da FC _{máx} com 2 min de recuperação Tempo sessão: 30 min (MICT) ou ~22 min (HIIT) Tempo intervenção: 3 semanas Tipo: Ciclismo	NR	NR	<u>MICT vs. HIIT:</u> IL-6↔ TRP↔ KYN↔ QA↔ KYNA↔ QA/KYN↔ KYNA/KYN↔ QA/KYNA↔ KTR↓	A regulação ascendente da razão KTR após 3 semanas de HIIT sugere propriedades contrarregulatórias do exercício sobre a homeostase imunológica, que ainda precisam ser investigadas.
Bansi et al (2017)	Adultos com esclerose múltipla: HIIT para esclerose múltipla secundária progressiva (SPMS HIIT; n = 11); MICT para esclerose múltipla secundária progressiva (SPMS MICT; n = 13); HIIT para esclerose múltipla remitente-recorrente (RRMS); HIIT; n = 16); MICT para esclerose múltipla remitente-recorrente (RRMS MICT; n = 17).	Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 5 x 3 min a 85-90% da FC _{máx} com 1,5 min de recuperação Tempo sessão: 20 min Tempo intervenção: 3 semanas Tipo: Ciclismo	<u>SPMS:</u> TRP↑ KYN↔ KTR↓	<u>RRMS:</u> TRP↓ KYN↔ KTR↑	<u>SPMS vs. RRMS:</u> TRP↔ KYN↔ KTR↓ Não foram encontradas diferenças entre as modalidades de treinamento (HIIT vs MICT).	Os subtipos de esclerose múltipla têm respostas diferentes da via da KYN ao TF.
Javelle et al (2021)	Adultos emocionalmente impulsivos: HIIT (n = 28); Controle Alongamento (n = 25)	Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 4 x 4 min a 85-95% da FC _{máx} com 3 min de recuperação Tempo sessão: 30 min Tempo intervenção: 8 semanas Tipo: exercício aeróbio ou alongamento	<u>HIIT:</u> KTR↔ KYNA/KYN↔ QA/KYN↓ KYNA/QA↑ IL-6↓	<u>Alongamento:</u> KTR↔ KYNA/KYN↔ QA/KYN↔ KYNA/QA↔ IL-6↔	<u>HIIT vs. Alongamento:</u> QA/KYN↓ KYNA/QA↑ IL-6↓	O HIIT reduziu os níveis de IL-6 e a via neurotóxica da KYN..
Küster et al (2017)	Adultos mais velhos com risco de demência: TF (n = 21); Treinamento cognitivo (n = 18); Controles não treinados (n = 25)	Frequência: 5 dias/semana (2 supervisionado + 3 não-supervisionado) Intensidade: NR Tempo sessão: 60 min (supervisionado) ou 20 min (não-supervisionado) Tempo intervenção: 10 semanas Tipo: Aeróbio, coordenação, equilíbrio, alongamento, treinamento de força	<u>TF:</u> KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↔ <u>Não treinados:</u> KYN↔ KYNA↔ 3HK↔ QA↔	<u>Treinamento Cognitivo:</u> KYN↔ KYNA↓ 3HK↓ QA↔	<u>Treinamento Cognitivo vs. TF</u> KYN↔ KYNA↔ 3HK↓ QA↔	Associações de irisina e metabólitos da via da KYN com BDNF e cognição, por um lado, e com estresse psicossocial, além de treinamento cognitivo ou físico, por outro, indicam que essas medidas biológicas podem ser mediadores potenciais das influências do estilo de vida na cognição e na demência na velhice.
Saran et al (2021)	Adultos com dor lombar crônica (n = 35)	Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 85% da FC _{máx} Tempo sessão: 16 a 30 min Tempo intervenção: 4 semanas Tipo: Ciclismo, treinamento elíptico	<u>Após 2 semanas TF:</u> TRP↔ KYN↓ KYNA↑ KAT↑ IDO/TDO↓	<u>Após 4 semanas TF:</u> TRP↔ KYN↔ KYNA↔ KAT↑ IDO/TDO↓		Um ciclo de duas semanas de exercício físico reduziu o conteúdo de KYN e aumentou o de KYNA no suor. Exercícios físicos resultam em um aumento de longo prazo na atividade da enzima KAT, responsável pela formação de KYNA a partir de KYN.

RM, repetição máxima; TF, treinamento físico; reps, repetições; FCmax, frequência cardíaca máxima; AT, limiar anaeróbico; MICT, treinamento contínuo de intensidade moderada; HIIT, treinamento intervalado de alta intensidade; NR, não relatado; TRP, triptofano; KYN, quinurenina; KYNA, ácido quinurênico; 3HK, 3-hidroxiquinurenina; PicoA, ácido picolínico; QA, ácido quinolínico; KAT, quinurenina aminotransferase; IDO, indoleamina 2,3-dioxigenase; TDO, triptofano-2,3-dioxigenase; PGC-1 α , coativador-1 alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma; AhR, receptor de hidrocarboneto arila; XA, ácido xanturênico; AA, ácido antranílico; KMO, quinurenina-3-monooxigenase; IL-6, interleucina-6.

3.3 Discussão

O presente estudo investigou os efeitos do treinamento físico sobre a via da KYN e suas implicações no contexto de saúde e em doenças crônicas. Nossos achados sugerem que as adaptações induzidas pelo exercício na via da KYN diferem entre populações, sendo mais pronunciadas em indivíduos com doenças crônicas. Esses resultados contribuem para o crescente corpo de evidências de que o exercício físico é capaz de modular o metabolismo do triptofano, promovendo efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. Dado o interesse crescente no papel da via da KYN em diversas condições fisiopatológicas, nosso estudo oferece *insights* relevantes sobre sua responsividade às intervenções com exercício.

Poucos estudos investigaram o efeito do treinamento físico supervisionado sobre os metabólitos da via da KYN em indivíduos saudáveis. Embora algumas pesquisas sugiram adaptações benéficas (Sánchez Chapul; Pérez De La Cruz; Ramos Chávez; Valencia León *et al.*, 2022; Wyckelsma; Trepçi; Schwieler; Venckunas *et al.*, 2021), os achados são inconsistentes (Kamandulis; Lukonaitiene; Snieckus; Brazaitis *et al.*, 2024). Em adultos jovens, o treinamento de natação baseado em *endurance* mostrou maiores reduções nos níveis circulantes de KYN e aumentos em KYNA em comparação ao treinamento de imersão tática, provavelmente devido às diferenças no estresse oxidativo e nas demandas metabólicas (Sánchez Chapul; Pérez De La Cruz; Ramos Chávez; Valencia León *et al.*, 2022). Estudos com adultos mais velhos demonstraram que o treinamento intervalado de *sprints* em alta intensidade reduziu significativamente os níveis plasmáticos de QUINA e aumentou a razão KYNA/QUINA e o conteúdo de KAT (Wyckelsma; Trepçi; Schwieler; Venckunas *et al.*, 2021). No entanto, quando o exercício foi combinado com antioxidantes dietéticos, esses efeitos foram atenuados, sugerindo que um ambiente pró-oxidante pode ser necessário para promover mudanças benéficas no metabolismo da via da KYN (Wyckelsma; Trepçi; Schwieler; Venckunas *et al.*, 2021). Além disso, Boßlau; Wasserfurth; Reichel; Weyh *et al.* (2023) verificaram que 12 semanas de treinamento combinado não supervisionado podem redirecionar a via da KYN em direção à produção de KYNA. Essa mudança parece estar associada à mitigação da senescência imunológica em adultos mais velhos, como evidenciado pela atenuação da diferenciação de células T CD8+.

Em conjunto, esses achados indicam que a intensidade do exercício desempenha um papel fundamental nas adaptações da via da KYN, provavelmente por meio de sua influência

no estresse oxidativo e na sinalização inflamatória. Ademais, outro estudo (Isung; Granqvist; Trepci; Huang *et al.*, 2021) demonstrou que 4 semanas de exercícios domiciliares não supervisionados de intensidade moderada não conseguiram melhorar os níveis de TRP ou a via da KYN em adultos jovens saudáveis. Os autores especularam que um regime de exercícios mais vigoroso provavelmente teria promovido alterações na via da KYN. No entanto, Kamandulis; Lukonaitiene; Snieckus; Brazaitis *et al.* (2024) apontaram que os metabólitos da KYN permaneceram inalterados após três semanas de treinamento combinado de resistência e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), apesar das melhorias no perfil de humor. Assim, os resultados permanecem inconsistentes, destacando a necessidade de mais pesquisas explorando diferentes modalidades de exercício, incluindo treinamento de resistência e HIIT, para determinar seu impacto no metabolismo da KYN em populações saudáveis.

A via da KYN desempenha papel crucial na regulação imune e neuronal (Kondo; Okada; Shizuya; Yamaguchi *et al.*, 2024), e alterações no seu equilíbrio estão associadas a diversas doenças, incluindo desordens neurodegenerativas (Mor; Tankiewicz-Kwedlo; Krupa; Pawlak, 2021), câncer (Kang; Theodoropoulos; Wangpaichitr, 2024), e síndrome metabólica (Sun; Hu; Sang; Wang *et al.*, 2025). A inflamação crônica e o estresse oxidativo contribuem para superativação da via da KYN (Joisten; Ruas; Braidy; Guillemin *et al.*, 2021), levando ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos como QUINA e 3HK (Dumont; Jannig; Porsmyr-Palmertz; Ruas, 2025). O treinamento físico parece contrabalançar esses efeitos ao promover um deslocamento em direção à produção de KYNA (Agudelo; Ferreira; Dadvar; Cervenka *et al.*, 2019), que apresenta propriedades anti-inflamatórias e exerce neuroproteção. Nossa análise mostrou que os aumentos de KYNA e as reduções na KTR induzidos pelo exercício foram mais consistentes em populações clínicas, sugerindo que indivíduos com inflamação sistêmica podem experimentar maiores benefícios terapêuticos a partir das intervenções com exercício.

A maioria das pesquisas que investigam as adaptações da via da KYN induzidas pelo exercício tem se concentrado em sobreviventes de câncer, particularmente naqueles com câncer pancreático (Pal; Zimmer; Clauss; Schmidt *et al.*, 2021), junção gastroesofágica (Herrstedt; Bay; Simonsen; Sundberg *et al.*, 2019), próstata (Pal; Schneider; Schlüter; Steindorf *et al.*, 2021), e de mama (Pal; Schneider; Schlüter; Steindorf *et al.*, 2021; Robbins; Kelleher; Vellanki; O'connor *et al.*, 2022; Zimmer; Schmidt; Prentzell; Berdel *et al.*, 2019).

Níveis elevados de KYN estão associados a um prognóstico ruim em pacientes com câncer (Hornýák; Dobos; Koncz; Karányi *et al.*, 2018). KYN e seus metabólitos suprimem a função das células T, promovem a diferenciação de células T reguladoras e prejudicam a

atividade das células *natural killers* (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017; Munn; Mellor, 2013; Pal; Zimmer; Clauss; Schmidt *et al.*, 2021). Ademais, a síntese de NAD⁺ pela via da KYN favorece processos oncogênicos, uma vez que as células cancerígenas dependem fortemente do NAD⁺ para suprir a maior demanda por ATP (Gouasmi; Ferraro-Peyret; Nancey; Coste *et al.*, 2022).

Foi demonstrado que o exercício físico reduz o risco e a progressão do câncer (Cormie; Zopf; Zhang; Schmitz, 2017), em parte por melhorar o perfil anti-inflamatório e reduzir a inflamação sistêmica (Hojman, 2017). O treinamento de força e o HIIT têm demonstrado benefícios na modulação do metabolismo da KYN, provavelmente por meio da ativação do PGC-1 α induzida pelo exercício, que aumenta o conteúdo de KAT no músculo esquelético, e redireciona a via da KYN para a produção de KYNA (Agudelo; Ferreira; Dadvar; Cervenka *et al.*, 2019). Isso ajuda a mitigar a inflamação por meio da ativação do GPR35 (Agudelo; Ferreira; Cervenka; Bryzgalova *et al.*, 2018) e do eixo KYNA-AhR (Martin; Azzolini; Lira Ruas, 2020). Além disso, o aumento dos níveis de KAT redireciona a via da KYN, prevenindo a superprodução de metabólitos intermediários imunossupressores, como o ácido antranílico, o ácido 3-hidroxi-antranílico e o QUINA, os quais promovem a evasão imunológica e a migração de células cancerígenas (Gouasmi; Ferraro-Peyret; Nancey; Coste *et al.*, 2022; Zimmer; Joisten; Schenk; Bloch, 2019).

Estudos com sobreviventes de câncer de mama relataram redução nos níveis de KYN após 12 semanas de treinamento de força, enquanto os indivíduos do grupo controle (não treinados) apresentaram um deslocamento em direção a metabólitos neurotóxicos da via da KYN (Zimmer; Schmidt; Prentzell; Berdel *et al.*, 2019). Benefícios semelhantes foram observados em sobreviventes de câncer pancreático em tratamento quimioterápico, nos quais o treinamento de força impediu o aumento dos níveis de KYN e da KTR (Pal; Zimmer; Clauss; Schmidt *et al.*, 2021). Em sobreviventes de câncer da junção gastroesofágica, o treinamento concorrente atenuou metabólitos inflamatórios e neurotóxicos, além de reduzir sintomas de depressão e ansiedade (Herrstedt; Bay; Simonsen; Sundberg *et al.*, 2019). Curiosamente, Robbins; Kelleher; Vellanki; O'connor *et al.* (2022) relataram aumento na ativação da PGC-1 α após o treinamento físico, sugerindo que as alterações nos níveis de KYN foram impulsionadas pela ativação do PGC-1 α induzida pelo exercício, como também é sustentado por estudos em modelos animais (Agudelo; Ferreira; Dadvar; Cervenka *et al.*, 2019).

Em relação aos modelos de intervenção, Pal; Schneider; Schlüter; Steindorf *et al.* (2021) verificaram que o HIIT se mostrou mais eficaz do que o treinamento contínuo de intensidade moderada na modulação do metabolismo da via da KYN. O treinamento polarizado com sessões

de HIIT reduziu os níveis de IDO, enquanto o treinamento padrão os aumentou. Embora não tenham sido observadas alterações nos níveis de AhR, os autores sugerem que o treinamento polarizado pode modular negativamente o eixo AhR/IDO, impactando a função das células NK. Isso é relevante, pois o aumento da IDO induzido por inflamação eleva os valores de KYN, que atua como agonista potente do AhR no microambiente tumoral, promovendo a expressão de IDO em um ciclo de retroalimentação que suprime respostas imunes inatas pela redução da função das células NK (Hornýák; Dobos; Koncz; Karányi *et al.*, 2018). Reduções induzidas pelo exercício na expressão de IDO, KYN e AhR podem, portanto, potencializar as respostas imunológicas em pacientes com câncer (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017; Chen; Li; Kuo; Tsai *et al.*, 2014).

Distúrbios neurodegenerativos e condições psiquiátricas, incluindo depressão e esquizofrenia, também estão associados à desregulação da via do KYN (Schwarcz; Bruno; Muchowski; Wu, 2012). Javelle; Bloch; Knoop; Guillemain *et al.* (2021) demonstraram que o HIIT reduziu a inflamação e o metabolismo da KYN em indivíduos emocionalmente impulsivos, melhorando os índices de impulsividade. O exercício também reduziu os níveis de IL-6, possivelmente por meio das ações anti-inflamatórias do KYNA através da ativação do GPR35 (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017; Fallarini; Magliulo; Paoletti; De Lalla *et al.*, 2010; Tizslavicz; Németh; Fülöp; Vécsei *et al.*, 2011). De encontro, Küster; Laptinskaya; Fissler; Schnack *et al.* (2017) não encontraram adaptações induzidas pelo exercício no metabolismo da via do KYN em adultos mais velhos com risco de demência. Nesse estudo, a intensidade do exercício não foi controlada, e foram realizadas apenas duas sessões de exercício por semana, o que pode ter limitado os potenciais benefícios do treinamento físico.

Recentemente, Kupjetz; Patt; Joisten; Ueland *et al.* (2024) realizaram um ensaio clínico randomizado comparando os efeitos do treinamento de resistência na modulação da via da KYN em indivíduos com esclerose múltipla. Os resultados indicaram que tanto o HIIT quanto o treinamento moderado contínuo reduziram de forma semelhante a maioria dos metabólitos da KYN ao longo do tempo, com a inflamação sistêmica basal influenciando as alterações induzidas pelo exercício. Nesse mesmo sentido, Joisten; Rademacher; Warnke; Proschinger *et al.* (2021) não encontraram diferenças significativas entre HIIT e treinamento moderado contínuo para a maioria dos metabólitos, exceto pelo aumento na KTR. Bansi; Koliymitra; Bloch; Joisten *et al.* (2018) também compararam essas modalidades de exercício e relataram nenhuma diferença geral, embora as respostas tenham variado conforme o subtipo da esclerose múltipla. Notavelmente, pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, uma forma

mais branda da doença, apresentaram um aumento na KTR em comparação com aqueles com esclerose múltipla progressiva secundária, contradizendo a hipótese dos autores de que o exercício promoveria um efeito anti-inflamatório de longo prazo. No entanto, esses estudos utilizaram uma intervenção de três semanas, uma duração relativamente curta para promover adaptações. Além disso, nenhum dos estudos incluiu um grupo controle não treinado, o que dificulta a determinação se a intervenção com exercício evitou potenciais prejuízos no metabolismo da KYN (Joisten; Rademacher; Warnke; Proschinger *et al.*, 2021). Essas limitações metodológicas restringem a extrapolação dos achados.

Entre todos os estudos que investigaram adaptações induzidas pelo exercício na via da KYN no contexto clínico, apenas um foi conduzido em população diferente de câncer ou distúrbios do sistema nervoso central. Saran; Turska; Kocki; Zawadka *et al.* (2021) demonstraram que duas semanas de treinamento aeróbio diminuíram os níveis de KYN e aumentaram os níveis de KYNA em pacientes com lombalgia crônica, embora essas diferenças não tenham sido observadas no final do protocolo (4 semanas). No entanto, a ausência de um grupo de controle não treinado e a falta de controle sobre as fases do ciclo menstrual (entre as mulheres que constituíam a maior parte da amostra) devem ser consideradas. Assim, os resultados promissores devem ser interpretados com cautela.

Embora o treinamento físico pareça induzir mudanças benéficas no metabolismo da KYN em diversas condições (Da Cunha; Feter; Alt; Rombaldi, 2023; Lim; Harijanto; Vogrin; Guillemin *et al.*, 2021), lacunas científicas permanecem na literatura. Notavelmente, nenhum estudo investigou os potenciais efeitos do treinamento físico na via da KYN em doenças metabólicas ou cardiovasculares (Al-Qahtani; Al-Kuraishy; Ali; Elewa *et al.*, 2024; Paz; Rangel; Farias; Soares *et al.*, 2025), apesar de fortes evidências que associam a desregulação da via da KYN em condições como diabetes e aterosclerose (Ala; Eftekhari, 2022; Koziel; Urbanska, 2023; Song; Ramprasath; Wang; Zou, 2017; Yang; Liu; Liu; Xie *et al.*, 2024). As evidências a esse respeito vêm apenas de estudos pré-clínicos que mostram resultados positivos (Nori; Haghshenas; Aftabi; Akbari, 2023). Além disso, doenças impulsionadas por características inflamatórias, como o HIV (Maccann; Landay; Mallon, 2023; Sultana; Elengickal; Bensreti; Belin De Chantemèle *et al.*, 2023) e doença pós-covid (Almulla; Thipakorn; Zhou; Vojdani *et al.*, 2024; Dehghani; Heydari; Panahi; Lewin *et al.*, 2024), merecem maiores investigações para determinar se intervenções com exercício poderiam mitigar as disfunções relacionadas à doença no metabolismo da KYN.

Diversas inconsistências ainda persistem em relação às modalidades e intensidades ideais de exercício necessárias para promover mudanças significativas na via da KYN (Joisten; Walzik; Schenk; Metcalfe *et al.*, 2024; Kupjetz; Patt; Joisten; Ueland *et al.*, 2024). O exercício de alta intensidade parece ser mais eficaz do que o treinamento de intensidade moderada, mas são necessárias mais pesquisas para estabelecer a melhor dose-resposta do exercício. Além disso, fatores individuais como idade, sexo, predisposição genética e estado inflamatório basal provavelmente influenciam as alterações no metabolismo do TRP induzidas pelo exercício, exigindo uma abordagem mais personalizada para as intervenções com exercício.

Uma das principais limitações nessa temática é a variabilidade metodológica entre os estudos realizados em populações saudáveis e doentes. Diferenças no tamanho amostral, na prescrição do exercício e nos métodos de avaliação de biomarcadores contribuem para resultados inconsistentes. Estudos futuros devem priorizar ensaios clínicos randomizados bem desenhados, com protocolos de exercício padronizados e técnicas analíticas rigorosas, a fim de estabelecer relações causais entre o exercício e a modulação da via da KYN. Além disso, a incorporação de abordagens multiômicas, incluindo transcriptômica e proteômica, pode ajudar a identificar novos mecanismos regulatórios subjacentes às adaptações metabólicas induzidas pelo exercício.

Do ponto de vista clínico, nossos achados destacam o potencial de intervenções com exercício físico direcionadas para mitigar a inflamação e a neurotoxicidade por meio da modulação da via da KYN. Prescrições de exercício personalizadas com base no perfil metabólico poderiam otimizar os desfechos terapêuticos, e a inclusão de biomarcadores da via da KYN nas avaliações clínicas podem fornecer informações valiosas sobre o estado inflamatório e metabólico (Gaspar; Halmi; Demjan; Berkecz *et al.*, 2021; Irimes; Tertis; Bogdan; Diculescu *et al.*, 2024), guiando a tomada de decisão clínica (Chen; Xu; Yu; Song *et al.*, 2024). Além disso, programas de exercício estruturados podem servir como estratégias não farmacológicas para o manejo de doenças crônicas caracterizadas pela desregulação da via da KYN.

3.4 Conclusão

As evidências disponíveis sugeriram que o treinamento físico desempenha um papel crucial na modulação do metabolismo do TRP pela via da KYN, particularmente em indivíduos com doenças crônicas caracterizadas por inflamação de baixo grau (Baumgartner; Forteza; Ketelhuth, 2019). Essas condições frequentemente direcionam o metabolismo da KYN para a produção de metabólitos neurotóxicos (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017; Martin; Azzolini; Lira Ruas, 2020), enquanto o exercício físico promove um redirecionamento para a ramificação neuroprotetora da via. Esse efeito parece ser mais pronunciado em pacientes com câncer, devido à atividade elevada da IDO, ao passo que os achados em distúrbios do sistema nervoso central permanecem inconsistentes, possivelmente devido a variações metodológicas. Além disso, o volume e a intensidade do exercício parecem ser moderadores-chave desses benefícios.

3.5 Direções Futuras

Apesar dos resultados promissores, poucos estudos exploraram as adaptações da via da KYN induzidas pelo exercício em adultos saudáveis. Além disso, a maioria das pesquisas ainda não estabeleceu ligações diretas entre as alterações na via da KYN e desfechos clínicos (Tanaka; Szabo; Vecsei, 2024). Pesquisas futuras devem preencher essa lacuna integrando mecanismos fisiológicos com desfechos de relevância clínica, especialmente em doenças metabólicas, infecciosas e cardiovasculares. Modelos experimentais, incluindo estudos em animais, podem fornecer condições controladas para esclarecer a relação dose-resposta e os mecanismos subjacentes. Compreender esses mecanismos ampliará o potencial terapêutico do exercício e permitirá refinar sua aplicação em contextos clínicos. Ao enfrentar esses desafios, as pesquisas futuras poderão consolidar o papel do exercício na mitigação da neurotoxicidade induzida por inflamação e no avanço de intervenções direcionadas para populações vulneráveis.

4 ESTUDO ORIGINAL

4.1 Métodos

4.1.1 Amostra e Desenho Experimental

Todos os procedimentos com animais seguiram as diretrizes ARRIVE 2.0 (Percie Du Sert; Hurst; Ahluwalia; Alam *et al.*, 2020), de acordo com o guia para o cuidado e uso de animais de laboratório do NIH (*National Institute of Health Guide*, 8th edition, 2011) e foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina da Universidade de Tulane (Nova Orleans, EUA; Protocolo ID 1499).

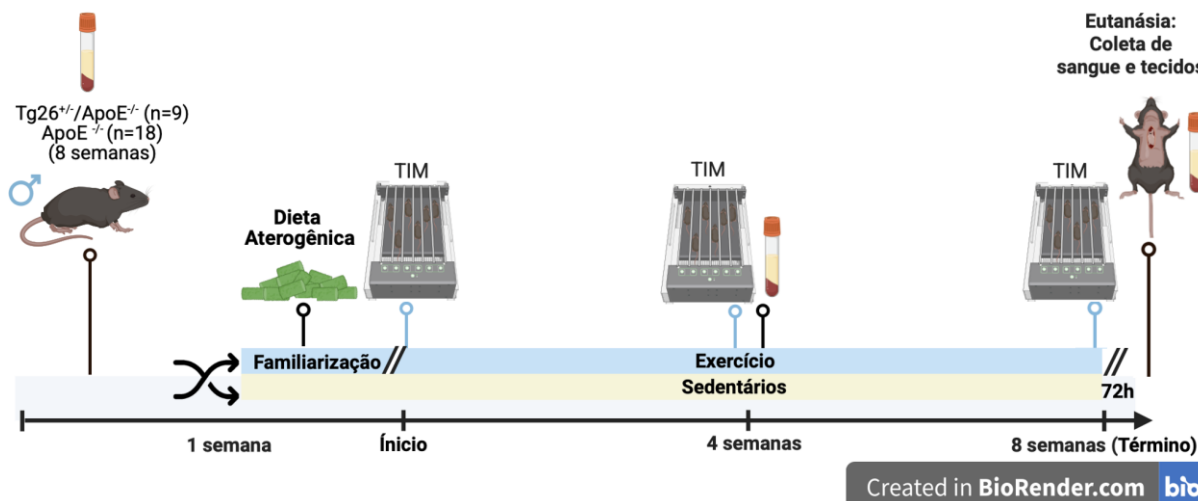
A amostra do estudo foi composta por camundongos machos com 8 semanas de idade desenvolvidos no biotério da Escola de Medicina da Universidade de Tulane, sendo 9 *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}* e 18 *ApoE^{-/-}*. Para confirmação da característica transgênica, foi realizado genotipagem através da biópsia da cauda e PCR utilizando par de *primers* específicos (*Forward*: 5' TCC AGT TTG GAA AGG ACC AG 3', *Reverse*: 5' TTG CCA CAC AAT CAT CAC CT 3') para detecção da expressão de HIV transgênico nos camundongos *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*, como descrito na literatura (Curreli; Krishnan; Reitz; Lunardi-Iskandar *et al.*, 2013; Wong; Balachandran; Mao; Dobson *et al.*, 2011).

Ambos os grupos foram randomizados e alocados em grupo Exercício (Ex) e sedentários. Os grupos Ex (*Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}* Ex, n = 5; *ApoE^{-/-}* Ex, n = 9) realizaram treinamento físico aeróbio por 8 semanas enquanto os demais animais permaneceram inativos (*Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*, n = 4; *ApoE^{-/-}*, n = 9), conforme ilustrado na figura 6. Concomitante ao início do protocolo de exercício, todos os animais receberam dieta aterogênica, composta por 20,1% de gordura saturada e 1,37% de colesterol (D12108C; Research Diets Inc, New Brunswick, NJ), e água *ad libitum*. Todos os animais foram mantidos em ambiente controlado, com ciclo claro/escuro de 12 horas (luz das 7h às 19h), temperatura e umidade relativa em torno de 22 ± 2 °C e 60%; respectivamente.

Após 72 horas da última sessão de exercício, os camundongos foram eutanasiados por exsanguinação via punção cardíaca. Em seguida, o sangue foi armazenado e o coração, aorta e

tecido adiposo branco foram coletados para quantificação de triptofano, quinurenina, citocinas pró-inflamatórias, perfil lipídico, imunofenotipagem, morfometria da placa aterosclerótica e índice de adiposidade corporal.

Figura 6 - Desenho experimental.



Fonte: O autor, 2025. Criado com BioRender. TIM: Teste incremental máximo. Linhas em preto, ação de todos os animais; linhas em azul, apenas animais exercitados.

4.1.2 Determinação da Capacidade Máxima de Exercício e Treinamento Físico

Antes e após o treinamento físico, foi realizado teste incremental em esteira ergométrica (AVS projetos, São Paulo, SP), com velocidade progressiva até a exaustão, para determinação da capacidade máxima de exercício, expressa pelo tempo até exaustão (min) e velocidade máxima atingida ($V_{m\acute{a}x}$). O teste iniciou com velocidade de 10 m/min por 3 minutos, e após foram realizados incrementos de 1 m/min na velocidade até a exaustão dos animais (Rodrigues; Figueroa; Mostarda; Heeren *et al.*, 2007; Stoyell-Conti; Irigoyen; Sartori; Ribeiro *et al.*, 2019). A exaustão foi constatada quando os animais não conseguiam manter o ritmo da corrida, por pelo menos 5 segundos, mesmo quando expostos a estímulos elétricos da esteira. Previamente, todos os animais foram adaptados ao ergômetro por três sessões consecutivas, duração de 15 minutos e velocidade de 10 m/min na semana anterior ao teste inicial.

Cerca de 72 horas após o teste de capacidade máxima de exercício, foi iniciado o treinamento físico por 8 semanas em esteira motorizada (AVS projetos, São Paulo, SP), com intensidade moderada (60% da $V_{m\acute{a}x}$) durante 60 min/dia, com frequência semanal de 5

dias/semana, e aumento gradual do volume realizado da seguinte forma: 30 min/dia na 1ª semana, 40 min/dia na 2ª semana, 50 min/dia na 3ª e 4ª semanas, e 60 min a partir da 5ª semana (Irigoyen; Paulini; Flores; Flues *et al.*, 2005; Stoyell-Conti; Irigoyen; Sartori; Ribeiro *et al.*, 2019). O teste incremental foi repetido na 4ª semana de treinamento físico, para assegurar a manutenção da intensidade relativa adequada para o treinamento, e ao fim do treinamento para verificar as adaptações ao treinamento físico.

4.1.3 Coleta de Material Biológico e Avaliação da Massa Corporal

72 horas após a última sessão de exercício, os camundongos foram pesados em balança de precisão (modelo NV621, Ohaus Corporation, Parsippany, NJ, EUA), anestesiados com Isoflurano USP (Fluriso™, VetOne, 250 mL; distribuído por MWI Animal Health, Boise, ID, EUA) administrado por meio de vaporizador calibrado e eutanasiados por exsanguinação para coleta de sangue e tecidos. Após a constatação da morte do animal, cerca de 800 µL do sangue foram alocados em microtubo para soro com gel separador (BD Microtainer®), deixados por 30 minutos em temperatura ambiente e centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos. Em seguida, o soro foi armazenado a -80°C para análise posterior. Cerca de 200 µL do sangue foram alocados em microtubo para plasma com EDTA (BD Microtainer®) para isolamento das células mononucleares do sangue periférico (PBMC, do inglês *peripheral blood mononuclear cells*) para imunofenotipagem pela citometria de fluxo.

Após exsanguinação, foi realizada uma toracotomia para exposição do coração e da aorta. Posteriormente, a excisão contendo o arco aórtico com as ramificações carótídeas até a bifurcação ilíaca foi realizada. A aorta foi fixada em paraformaldeído a 4% para quantificação da área da placa aterosclerótica.

Os depósitos de tecido adiposo branco (retroperitoneal, epididimal e inguinal) foram excisados e pesados em balança de precisão (modelo PX323/E, Ohaus Corporation, Parsippany, NJ, EUA) para avaliação do índice de adiposidade corporal. A massa corporal dos animais foi avaliada no início do treinamento físico, na 4ª e 8ª semana, no momento antes da eutanásia, através de uma balança digital com precisão de 0,01 g (modelo NV621, Ohaus Corporation, Parsippany, NJ, EUA).

4.1.4 Morfometria da Placa Aterosclerótica

Após fixação em paraformaldeído a 4% por 48 horas, a aorta foi separada e lavada em tampão salino, tamponada com fosfato (PBS), seguida de lavagem com propilenoglicol. Após, a aorta foi colocada em tubos individuais identificados e corada com *Oil Red-O* (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) para detecção dos lipídeos neutros e características morfológicas das placas, como já descrito (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019; Wu; Hu; Shahsafaei; Song *et al.*, 2009). Em seguida, a aorta foi lavada novamente, removido tecido externo remanescente, aberta e fixada. Com auxílio de uma câmera digital (Canon Inc., Tóquio, Japão), imagens de alta resolução foram obtidas.

O tamanho da aorta e da placa aterosclerótica de cada animal foi avaliado por traço manual por dois avaliadores experientes treinados, “cegados” para a origem da amostra, utilizando o *software* de fonte aberta Image J (NIH, Bethesda, MD, EUA). A área percentual da placa na aorta foi calculada usando a seguinte fórmula (%) = (área da placa/área da aorta) × 100, como descrito previamente na literatura (Kearns; Liu; Dai; Robinson *et al.*, 2019).

4.1.5 Análise da via da Quinurenina, Citocinas e Imunofenotipagem

Ao início e na 4ª semana da intervenção, 10% do volume total de sangue (~100 µL para camundongos com 20 g) foi coletado da cauda dos animais, e na 8ª semana, mais uma alíquota do soro foi obtida por punção cardíaca. As alíquotas foram processadas e divididas em dois microtubos devidamente identificados, a fim de evitar múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento durante as análises subsequentes. Avaliaram-se as concentrações séricas de KYN e TRP através de kits de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent *Assay*) do tipo competitivo (KYN: BAE-2200R; TRP: BAE-2700R, Rocky Mountain Diagnostics, Colorado Springs, CO, EUA). Como avaliação indireta da atividade da enzima IDO-1, foi calculada a razão entre a KYN e o TRP (KTR).

Além disso, as concentrações das seguintes citocinas pró-inflamatórias foram avaliadas através de ELISA, apresentando os seguintes níveis de sensibilidade: TNF- α (KE10002, 1,0 pg/mL), IL-6 (KE10007, 3,8 pg/mL) e IFN- γ (KE10001, 5,5 pg/mL). As amostras foram analisadas seguindo as instruções do fabricante (Proteintech, Chicago, Illinois, EUA) e foram lidas usando um leitor de microplacas Multi-Mode (SpectraMax M5, Molecular Devices, San Jose, CA, EUA).

A imunofenotipagem das subpopulações leucocitárias (monócitos e neutrófilos) presentes nas PBMCs foi realizada por meio de citometria de fluxo. Primeiro, o sangue fresco tratado com EDTA foi incubado por 15 minutos em temperatura ambiente com ACK *lysing buffer* (A1049201, Thermo Fisher, MA, EUA) para remoção dos glóbulos vermelhos, de acordo com as instruções do fabricante. Em seguida, as células foram centrifugadas, lavadas e ressuspendidas em tampão FACS (soro bovino fetal a 5% em PBS). Para identificar os padrões de expressão da superfície, um coquetel de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromo [Live/Dead 405nm (eBioscience L34963), CD45 (eBioscience 48-0451-82), CD11b (eBioscience 25-0112-81), Ly6C (eBioscience 17-5932-82) e Ly6G (eBioscience 11-5931-82)] foi adicionado aos tubos e incubado por 30 minutos, no escuro e em temperatura ambiente. A classificação das células foi realizada por citômetro de fluxo (BD FACSAria Fusion, BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), e a análise dos dados foi realizada com o *software* FlowJo™ v10.10 (BD company, Ashland, OR, EUA).

4.1.6 Análise do perfil lipídico

Amostras de soro obtidas das alíquotas referentes ao final do experimento (8ª semana) foram analisadas para determinação das concentrações de colesterol total e triglicerídeos pelo Setor de Patologia Clínica do Centro Nacional de Pesquisa com Primatas da Universidade de Tulane. Os ensaios foram realizados utilizando métodos colorimétricos enzimáticos padronizados em um analisador automatizado de química clínica, conforme descrito anteriormente (Kearns; Velasquez; Liu; Dai et al., 2019). Todos os procedimentos seguiram os protocolos operacionais padrão do setor.

4.1.7 Análise Estatística

Os dados foram testados quanto à distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk e, aqueles que atenderam ao pressuposto da normalidade, foram apresentados como média \pm Desvio Padrão (DP).

A ANOVA *three-way* foi utilizada para comparações das médias envolvendo três fatores (i.e.: raça, tratamento e tempo), como massa corporal e metabólitos de KYN. Para as comparações entre as médias envolvendo dados de análise apenas para o momento final do experimento, como análise da área da placa aterosclerótica, perfil lipídico, níveis de neutrófilos, monócitos e de citocinas pró-inflamatórias circulantes, foi utilizado ANOVA *two-way*, considerando apenas os fatores raça e tratamento. Os testes post-hoc de Tukey foram usados para comparações múltiplas intra- e intergrupos, em caso de razões F significativas.

Além disso, um teste de correlação de Pearson foi realizado entre a área da placa aterosclerótica e os marcadores imunes e citocinas inflamatórias. O nível de significância estatística foi fixado como valor de alfa em $P < 0,05$. Todos os dados foram analisados com o software GraphPad Prism 10 (La Jolla, CA, EUA).

4.2 Resultados

4.2.1 Capacidade de exercício e composição corporal

A tabela 3 mostra a capacidade de exercício para os grupos *ApoE^{-/-} Ex* e *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-} Ex*. Ambos os grupos apresentaram aumentos significativos no tempo até a exaustão e na velocidade máxima após o treinamento físico ($P < 0,01$). No entanto, os camundongos *ApoE^{-/-} Ex* tiveram um desempenho melhor do que os camundongos *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-} Ex* com 4 semanas, conforme indicado pelos efeitos significativos de raça x tempo no tempo até a exaustão ($P = 0,02$) e na velocidade máxima ($P = 0,01$).

A Figura 7 ilustra as alterações na composição corporal em todos os grupos. A massa corporal foi maior nos camundongos *ApoE^{-/-}* do que nos *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}* (P raça $< 0,0001$; Figura

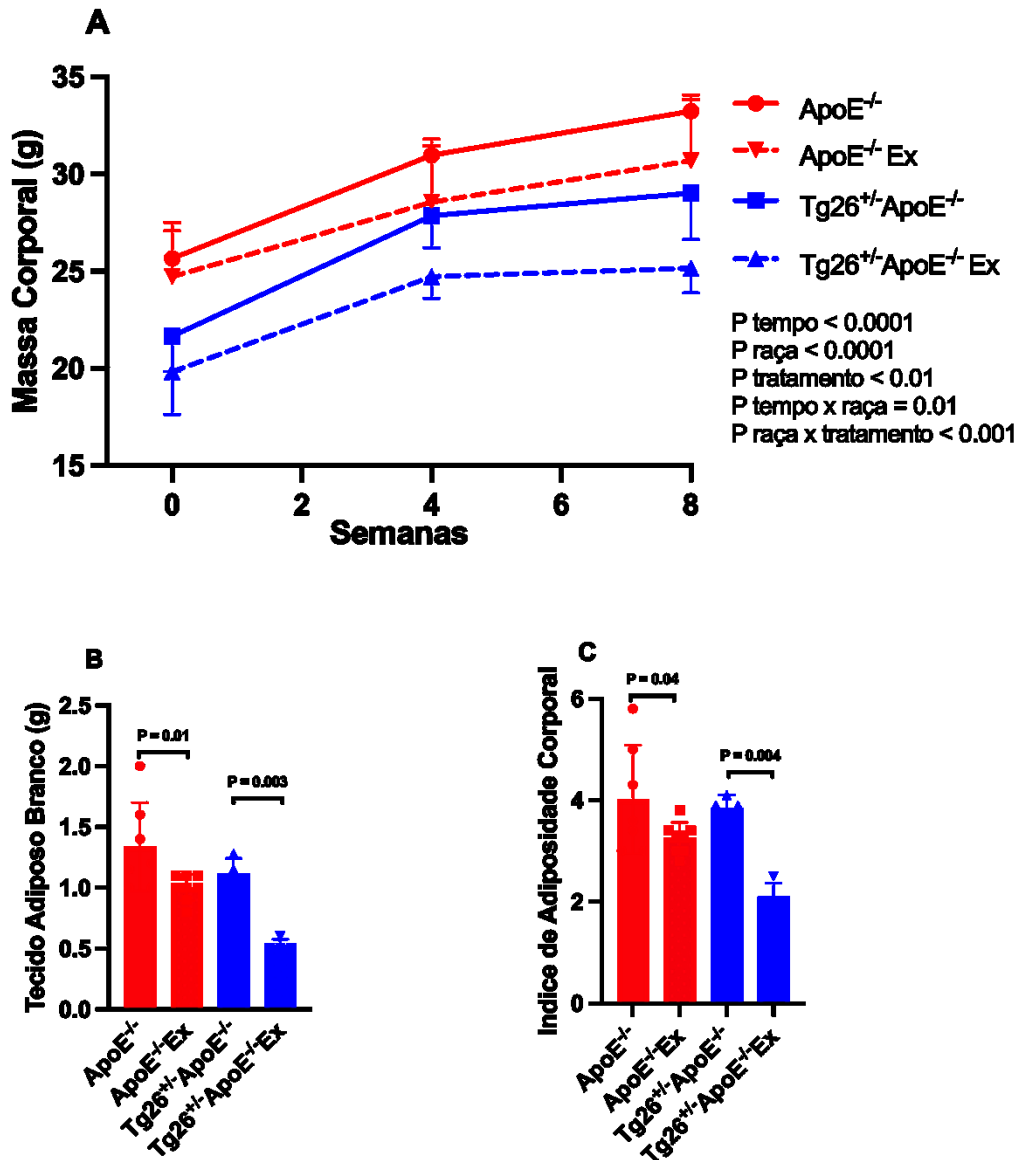
7A). Com o tempo, a massa corporal aumentou significativamente em todos os grupos (tempo $P < 0,0001$; Figura 7A). No entanto, os camundongos $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ apresentaram um aumento maior na massa corporal em comparação com os camundongos $ApoE^{-/-}$ (P tempo x raça $< 0,01$; Figura 7A). O exercício reduziu efetivamente a massa corporal nos grupos $ApoE^{-/-}$ Ex e $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ Ex em comparação com seus respectivos grupos controle (P tratamento $< 0,01$; Figura 7A).

O treinamento físico reduziu significativamente o tecido adiposo branco e o índice de adiposidade corporal em $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ Ex ($0,5 \pm 0,1$ g e $2,1 \pm 0,3$; $P = 0,003$ e $0,004$; Figura 7B e C; respectivamente), bem como no grupo $ApoE^{-/-}$ Ex ($1,0 \pm 0,1$ g e $3,2 \pm 0,3$; $P = 0,01$ e $0,04$; Figura 7B e C; respectivamente). Não foram detectadas diferenças entre os grupos não exercitados para o tecido adiposo branco ($ApoE^{-/-}$: $1,3 \pm 0,4$ vs. $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$: $1,0 \pm 0,1$ g; $P = 0,14$; Figura 7B) e índice de adiposidade corporal ($ApoE^{-/-}$: $4,0 \pm 1,1$ vs. $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$: $3,9 \pm 0,3$; $P = 0,9$; Figura 7C).

Tabela 3 - Capacidade de Exercício nos grupos Ex antes, durante e após o treinamento físico.

	$ApoE^{-/-}$ Ex (n=9)	$Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ Ex (n=5)	Raça	P valor	
				Tempo	Interação
Tempo até exaustão (min)					
<i>Linha de base</i>	17,0±4,8	15,4±0,9			
4 semanas	25,9±3,0	20,8±0,8	0,12	<0,01	0,02
8 semanas	26,2±2,7	25,6±3,0			
V_{max} (m/min)					
<i>Linha de base</i>	23,7±4,4	21,8±0,4			
4 semanas	30,9±3,0	25,8±0,8	0,10	<0,01	0,01
8 semanas	32,2±2,7	31,6±3,0			

Figura 7 - Efeito do treinamento físico sobre a massa corporal (Painel A), tecido adiposo branco (Painel B) e índice de adiposidade corporal (Painel C) em camundongos controle (n = 7) ou exercitados *ApoE*^{-/-} (n = 8) e camundongos controle (n = 4) ou exercitados *Tg26*^{+/-}*ApoE*^{-/-} (n = 4).

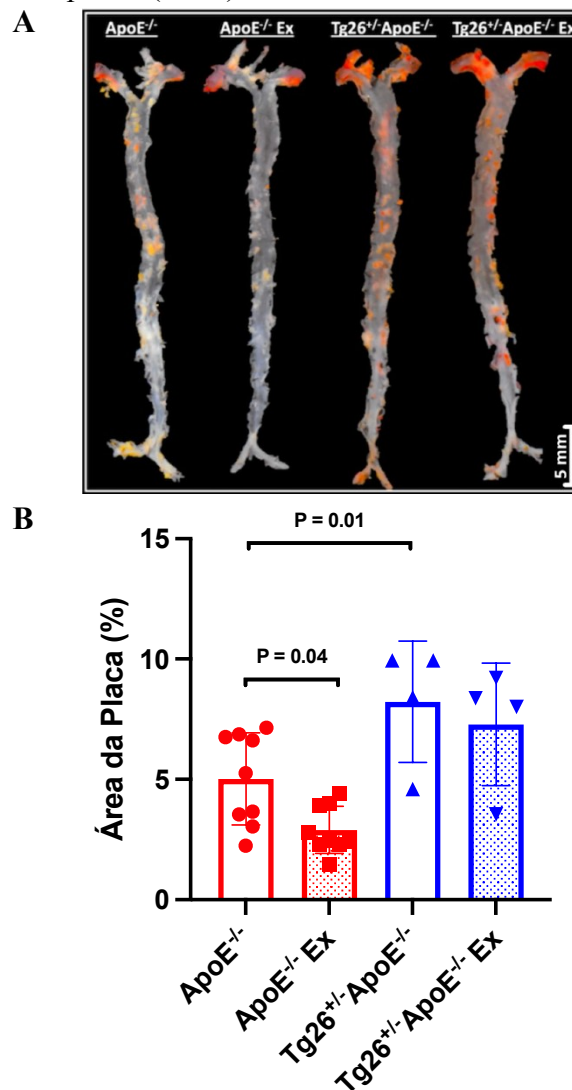


4.2.2 Análise da placa aterosclerótica em face na aorta

A Figura 8 apresenta imagens representativas e dados relativos à análise da área da placa aterosclerótica. O desenvolvimento das placas ateroscleróticas foi significativamente maior nos camundongos *Tg26*^{+/-}*ApoE*^{-/-} quando comparado aos camundongos *ApoE*^{-/-} ($8,22 \pm 2,52$ vs. $4,99 \pm 1,61$ %, $P = 0,01$, Figura 8B). O treinamento físico reduziu significativamente a formação de

placa aterosclerótica nos camundongos $ApoE^{-/-}$, que foi demonstrado pela área de placa reduzida no grupo $ApoE^{-/-}$ Ex em relação ao grupo $ApoE^{-/-}$ ($2,95 \pm 0,85$ vs. $4,99 \pm 1,61$ %, $P = 0,04$, Figura 8B). Contudo, não foi observado diferença significativa na área da placa entre o grupo $Tg26^{+/-}$ $ApoE^{-/-}$ e o grupo $Tg26^{+/-}$ $ApoE^{-/-}$ Ex ($8,22 \pm 2,52$ vs. $7,28 \pm 2,54$ %, respectivamente; $P = 0,85$, Figura 8B).

Figura 8 - Imagens representativas *en face* das aortas de cada grupo experimental coradas com Oil Red O para quantificar a área percentual de placa na aorta desde o arco aórtico até a bifurcação ilíaca (Painel A), e dados correspondente da área de placa aterosclerótica (Painel B) em camundongos controle ($n = 7$) ou exercitados $ApoE^{-/-}$ ($n = 8$) e camundongos controle ($n = 4$) ou exercitados $Tg26^{+/-}$ $ApoE^{-/-}$ ($n = 4$).



4.2.3 Via da Quinurenina, Níveis de Monócitos e Neutrófilos e Citocinas Inflamatórias

Figura 9 apresenta as alterações nos metabólitos da via da KYN entre os grupos ao longo do tempo, enquanto a Tabela 4 apresenta as modificações no perfil inflamatório apresentado ao final do experimento (8ª semana) e o nível de correlação (valor de R) de cada desfecho com a área da placa. Nenhuma diferença foi encontrada nos níveis de KYN entre os grupos ($P = 0,13$ para o efeito da raça e $P = 0,84$ para o efeito do tratamento; Figura 9A) ou intragrupo ao longo do tempo ($P = 0,12$; Figura 9A). Em relação à cinética do TRP, os camundongos $ApoE^{-/-}$ apresentaram aumento na concentração de TRP ao longo do tempo (8ª semana vs. linha de base, $P = 0,001$; Figura 9B). O treinamento físico reduziu os níveis de TRP nos camundongos $ApoE^{-/-}$, já que os valores de $ApoE^{-/-}$ Ex foram menores do que os de $ApoE^{-/-}$ na 8ª semana ($P < 0,05$; Figura 9B). Não foram detectadas diferenças na cinética do TRP entre os grupos ou ao longo do tempo para os camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$.

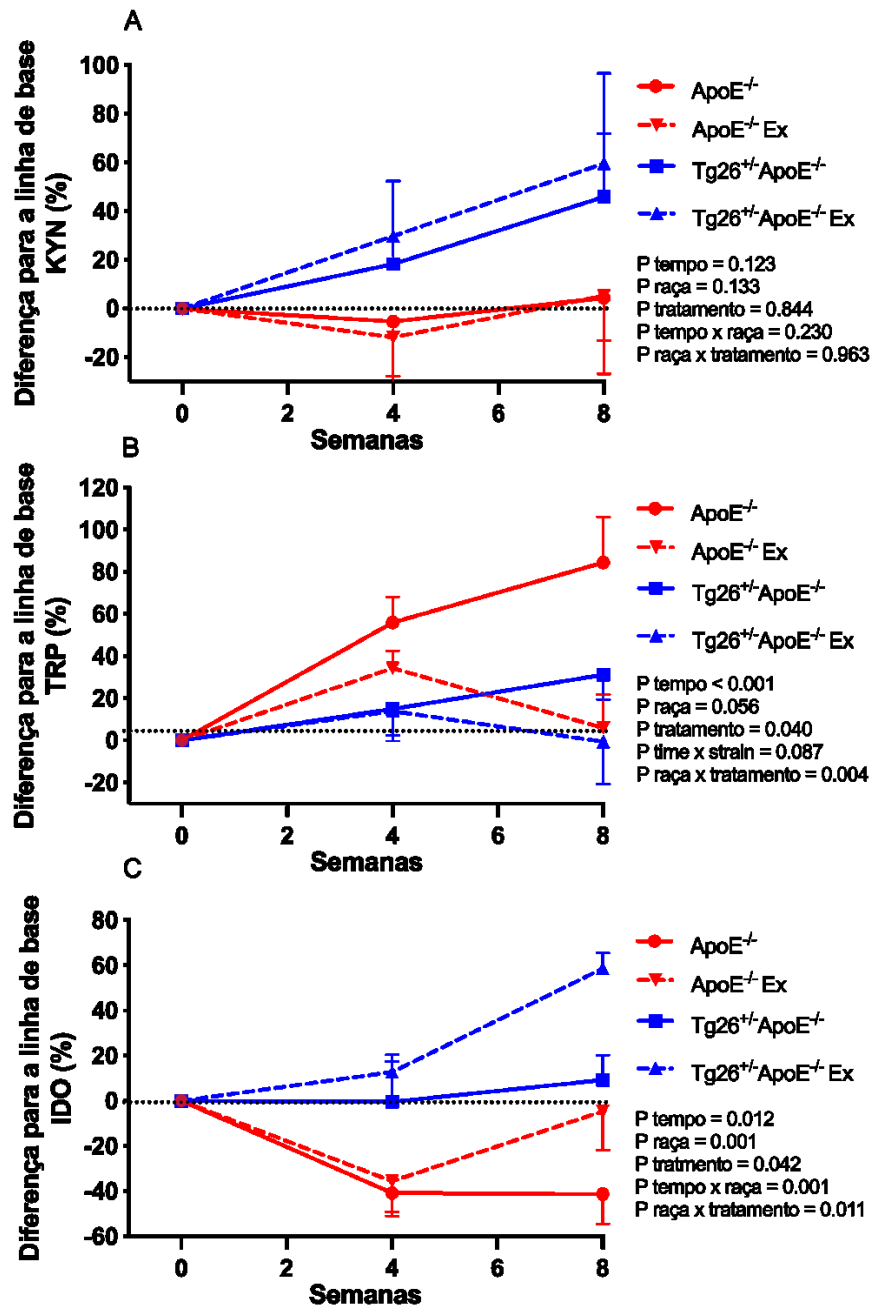
A atividade da IDO, expressa como a razão KTR, foi maior em $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ do que em $ApoE^{-/-}$ na 8ª semana ($P < 0,05$; Figura 9C). O treinamento físico aumentou ainda mais a atividade da IDO em camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$, com valores de $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ Ex aumentados ao longo do tempo (8ª semana vs. linha de base e 4ª semana, $P = 0,001$; Figura 6C), e superiores aos dos camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ na 8ª semana ($58,57 \pm 6,88$ vs. $-4,62 \pm 17,20$ %, $P = 0,01$; Figura 9C). Nenhuma diferença na atividade da IDO foi detectada entre os camundongos $ApoE^{-/-}$ ao longo do experimento. Além disso, a Tabela 4 mostra que a atividade da IDO foi positivamente relacionada com a área da placa tanto em $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ ($R = 0,99$, $P = 0,03$) quanto em camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ Ex ($R = 0,99$, $P = 0,02$), mas não em camundongos $ApoE^{-/-}$ ou $ApoE^{-/-}$ Ex ($P = 0,61$ e $0,52$; respectivamente).

A imunofenotipagem mostrou que $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ apresentaram níveis ligeiramente maior de neutrófilos ($P = 0,05$) e monócitos ($P = 0,06$) em comparação com os camundongos $ApoE^{-/-}$. Nenhuma diferença foi detectada nos níveis de neutrófilos ($P = 0,97$) ou monócitos ($P = 0,80$) associada ao efeito do treinamento físico. No entanto, os monócitos foram positivamente relacionados à área da placa no grupo $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ ($R = 0,99$, $P = 0,01$), mas não em camundongos $Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}$ Ex ($R = 0,56$, $P = 0,62$). Nenhuma relação foi encontrada para neutrófilos ou monócitos nos grupos $ApoE^{-/-}$.

A Tabela 4 também mostra os níveis de citocinas pró-inflamatórias, sem diferenças significativas entre os grupos ou correlação com a área da placa em qualquer grupo, exceto para

os camundongos $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ Ex, nos quais o $TNF-\alpha$ foi negativamente relacionado à área da placa ($R = -0,99$, $P = 0,05$).

Figura 9 - Modificações nas concentrações de quinurenina (KYN – Painel A), triptofano (TRP – Painel B) e indoleamina 2,3-dioxygenase (IDO – Painel C) em relação à linha de base entre os grupos após o treinamento físico em camundongos controle ($n = 4$) ou exercitados $ApoE^{-/-}$ ($n = 4$) e camundongos controle ($n = 4$) ou exercitados $Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}$ ($n = 4$).



4.2.4 Análise do perfil lipídico

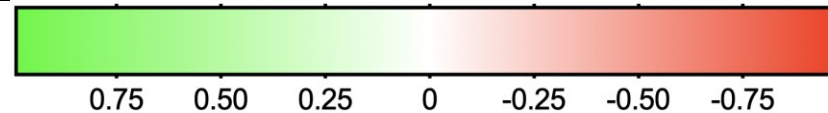
A Tabela 2 ilustra o perfil lipídico, expresso pelas concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos entre os grupos após o treinamento físico. Foram observados efeitos significativos da raça tanto para o colesterol ($P = 0,02$) quanto para os níveis de triglicerídeos ($P = 0,02$), com os camundongos $Tg26^{+/-} ApoE^{-/-}$ apresentando concentrações de colesterol total mais baixas em comparação aos grupos $ApoE^{-/-}$ de maneira geral. Foi encontrada uma interação significativa entre raça \times tratamento para os triglicerídeos ($P = 0,04$). Além disso, comparações múltiplas revelaram que os camundongos $ApoE^{-/-}$ treinados apresentaram níveis de triglicerídeos significativamente reduzidos em comparação aos camundongos $Tg26^{+/-} ApoE^{-/-}$ ($P < 0,01$).

Tabela 4 - Perfil lipídico após o protocolo experimental (8ª semana).

	<i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 5)	<i>ApoE</i> ^{-/-} Ex (n = 5)	<i>Tg26</i> ^{+/-} <i>ApoE</i> ^{-/-} (n = 3)	<i>Tg26</i> ^{+/-} <i>ApoE</i> ^{-/-} Ex (n = 4)	P value*		
					raça	tratamento	interação
Colesterol Total (mg/dL)	1121,2 ±188,7	1277,6 ±228,5	900,6 ±236,7	942,5 ±262,6	0,02	0,39	0,61
Triglicerídeos (mg/dL)	116,4 ±51,6	75,8 ±14,8	122,0 ±25,9	165,2 ±43,6	0,02	0,94	0,04

Tabela 5 - Perfil inflamatório após o protocolo experimental (8ª semana) e o nível de correlação com a área de placa.

Correlação com a área da placa aterosclerótica	ApoE ^{-/-} (n= 4)	ApoE ^{-/-} Ex (n= 4)	Tg26 ^{+/-} ApoE ^{-/-} (n= 4)	Tg26 ^{+/-} ApoE ^{-/-} Ex (n= 4)	Anova 2-way (efeitos principais)		
					Raça	Treinamento	Interação
IDO (%)	-40,50(18,34)	-4,59(34,38)	16,67(7,04)	50,00(35,12)	F=24,73 P<0,01	F=0,02 P=0,87	F=7,00 P=0,02
	0,38(0,61)	-0,38(0,52)	0,99(0,03)*	0,99(0,02)*			
Neutrófilos (%)	21,75(8,08)	26,75(7,66)	36,77(25,24)	41,30(13,18)	F=4,71 P=0,05	F=0,01 P=0,97	F=0,48 P=0,49
	0,15(0,85)	-0,02(0,97)	0,98(0,10)	0,66(0,53)			
Monócitos (%)	33,00(9,70)	38,05(5,94)	45,37(23,22)	53,83(14,80)	F=4,44 P=0,06	F=0,06 P=0,80	F=1,02 P=0,33
	0,23(0,76)	-0,02(0,97)	0,99(0,01)*	0,56(0,62)			
IL-6 (pg/mL)	39,27(2,64)	43,24(11,00)	41,76(8,06)	52,38(7,66)	F=1,77 P=0,21	F=0,45 P=0,51	F=2,74 P=0,12
	-0,41(0,58)	0,64(0,24)	0,99(0,08)	0,15(0,90)			
TNF- α (pg/mL)	18,28(4,80)	19,29(9,72)	15,40(13,60)	9,83(8,76)	F=0,85 P=0,37	F=1,15 P=0,30	F=0,01 P=0,92
	-0,64(0,35)	0,58(0,30)	-0,91(0,26)	-0,99(0,05)*			
IFN- γ (pg/mL)	23,47(2,88)	20,46(1,00)	19,21(3,46)	19,92(3,18)	F=1,67 P=0,22	F=0,62 P=0,44	F=0,01 P=0,90
	-40,50(18,34)	-4,59(34,38)	16,67(7,04)	50,00(35,12)			



*Dados presentes nas linhas em branco representam Média (DP) para cada desfecho; Dados presentes nas linhas coloridas representam coeficiente de correlação – R (P-valor) com a área da placa aterosclerótica.

4.3 Discussão

O presente estudo se propôs a investigar o efeito do treinamento físico aeróbio de intensidade moderada sobre a aterogênese e o catabolismo do triptofano pela via da quinurenina em um modelo animal de aterosclerose associada ao HIV. Os principais achados foram: 1) o treinamento aeróbio de intensidade moderada reduziu o desenvolvimento de placa em camundongos *ApoE^{-/-}*, mas não em *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*; 2) o treinamento físico pareceu aumentar a inflamação em camundongos HIV transgênicos, como indicado pela atividade aumentada da IDO.

Além disso, observou-se que o desenvolvimento de placa nos camundongos HIV transgênicos controle foi acompanhado por atividade aumentada da IDO e níveis aumentados dos monócitos e neutrófilos circulantes. Notavelmente, o desenvolvimento de placa exacerbado nesse modelo animal é correlacionado a atividade da IDO e não é influenciado pelos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total, como sugerido previamente pelo nosso grupo (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019). Mecanismos inflamatórios adicionais parecem estar associados ao desenvolvimento de placa em camundongos HIV transgênicos (Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017).

Notavelmente, a ativação da Caspase-1 mediada pela inflamassoma NLRP3 é tradicionalmente associada a depleção de células T CD4 por mecanismo de piroptose, contribuindo tanto para a morte celular (Doitsh; Galloway; Geng; Yang *et al.*, 2014), quanto para aterosclerose associada a infecção pelo HIV, e sua deficiência atenuou o desenvolvimento de placa aterosclerótica em camundongos HIV transgênicos (Alam; Caocci; Ren; Chen *et al.*, 2023; Kearns; Liu; Dai; Robinson *et al.*, 2019). É plausível dizer que o meio interno com inflamação exacerbada associada ao HIV pode influenciar os efeitos mediados pelo treinamento físico no contexto da aterosclerose associada ao HIV.

O treinamento físico aeróbio, especialmente de intensidade moderada, é capaz de mitigar a progressão da formação de placas de ateroma em humanos e camundongos *ApoE^{-/-}*, controlando o perfil lipídico, melhorando a função endotelial e reduzindo a inflamação sistêmica (Meyer-Lindemann; Moggio; Dutsch; Kessler *et al.*, 2023). É importante destacar que nossos dados do perfil lipídico revelaram diferenças relacionadas à raça e ao treinamento nos níveis de colesterol total e triglicerídeos. Enquanto os camundongos *ApoE^{-/-}* apresentaram, de forma geral, níveis mais elevados de colesterol em comparação aos camundongos

Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}, eles também demonstraram respostas mais acentuadas ao treinamento físico do que os *Tg26^{+/-}/ApoE^{-/-}*, conforme indicado pelos efeitos significativos de interação entre raça × tratamento nos níveis de triglicerídeos. Esses achados sugerem que, embora ambos os genótipos compartilhem uma dislipidemia basal semelhante devido à deficiência da Apolipoproteína E, o efeito redutor de lipídios promovido pelo exercício pode estar atenuado no modelo transgênico para HIV. Essa resposta comprometida pode ser atribuída à inflamação persistente ou à menor flexibilidade metabólica em função da ativação imune relacionada ao HIV, reforçando a noção de que o efeito atenuado do exercício sobre a carga de placas nos camundongos com HIV não é mediado apenas por fatores cardiometabólicos tradicionais

As respostas positivas observadas em ambos os genótipos em nosso estudo acerca da capacidade máxima de exercício, massa e composição corporal alinham-se com estudos prévios que associaram esses benefícios a diversos mecanismos inflamatórios e metabólicos (Huang; Tung; Yang; Lin *et al.*, 2022; Li; Liu; Chen; Pan *et al.*, 2022; Li; Sun; Zheng; Cheng, 2020). Contudo, não foram localizados estudos investigando os efeitos do treinamento físico na aterosclerose e o perfil imunoinflamatório no contexto do HIV. Nossos achados contribuem para o conhecimento atual ao demonstrar originalmente que o treinamento aeróbico de intensidade moderada não reduz a área de placa aterosclerótica em modelo animal de aterosclerose associada ao HIV, apesar das melhorias observadas na composição corporal e capacidade máxima de exercício. A ausência da redução na área da placa foi acompanhada por aumento na atividade da IDO nos camundongos HIV transgênicos exercitados. Além disso, foi detectada significativa correlação direta entre a área de placa e atividade da IDO nesses camundongos.

A IDO exerce papel dicotômico na inflamação. É capaz de modular a resposta imune através da depleção de TRP e promover a formação de metabólitos capazes de suprimir a proliferação de células T e induzir a atividade de células T reguladoras, assim controlando a inflamação excessiva e promovendo tolerância imune (Grishanova; Perepechaeva, 2024). No entanto, quando ativada cronicamente, a IDO pode contribuir para inflamação crônica de baixo grau e conseqüente exacerbação de doenças, como a aterosclerose através de metabólitos pró-inflamatórios (Grishanova; Perepechaeva, 2024). Nossos achados sugerem que o treinamento físico impactou os camundongos HIV transgênicos de maneira diferente dos *ApoE^{-/-}* devido a incrementos adicionais na atividade da IDO, que parecem ter ampliado a inflamação (Kearns; Velasquez; Liu; Dai *et al.*, 2019). Esses achados destacam a complexidade do papel do

exercício na aterosclerose associada ao HIV e sugerem que uma abordagem personalizada pode ser necessária ao recomendar exercícios para PLHIV.

O treinamento físico induz adaptações moleculares na função imune, primariamente através da secreção de miocinas pelos músculos esqueléticos (Pedersen; Febbraio, 2012). Isso parece desencadear mudanças metabólicas nos macrófagos, favorecendo a polarização para um fenótipo anti-inflamatório (M2) através do aumento da expressão de mRNA PPAR- γ . Esse processo também intensifica o metabolismo de células T, ampliando os sinais de ativação dos receptores de célula T e elevando a expressão de Zap70 (Rosa-Neto; Lira; Little; Landells *et al.*, 2022). Entretanto, as respostas imunes ao exercício são influenciadas por seus princípios FITT (frequência, intensidade, tempo/duração e tipo) e o processo de *overtraining* pode induzir prejuízos no perfil imunoinflamatório (Lakier Smith, 2003; Rosa-Neto; Lira; Little; Landells *et al.*, 2022). No contexto da infecção pelo HIV, os transcritos virais podem tornar esses camundongos mais suscetíveis ao desenvolvimento de *overexertion* (Kearns; Gordon; Burdo; Qin, 2017). Nossos dados relativos à atividade da IDO suportam essa premissa. Adicionalmente, apesar de não terem sido detectadas diferenças entre os grupos para massa corporal e capacidade de exercício, os camundongos HIV transgênicos exercitados demonstraram maior irritabilidade durante as sessões de exercício, bem como maior incidência de lesões na pele associadas à infecção por papilomavírus em relação aos camundongos HIV transgênicos controle e *ApoE*^{-/-} (60% vs. 0% para *Tg26*^{+/-}*ApoE*^{-/-} e *ApoE*^{-/-}; P = 0.01; dados não apresentados). Evidentemente, essa hipótese necessita de investigações adicionais.

O protocolo de exercício utilizado no presente estudo foi bem tolerado por camundongos *ApoE*^{-/-}, demonstrando benefícios consistentes com a literatura vigente (Jakic; Carlsson; Buszko; Cappellano *et al.*, 2019; Kadoglou; Stasinopoulou; Christodoulou; Valsami *et al.*, 2022; Kim; Jang; Schellingerhout; Kang *et al.*, 2020). Curiosamente, o treinamento físico foi capaz de reduzir os níveis de TRP em camundongos *ApoE*^{-/-}. É sugerido que o exercício agudo pode aumentar a conversão de TRP em KYN devido ao aumento transitório da inflamação que implica na atividade da IDO (Joisten; Walzik; Metcalfe; Bloch *et al.*, 2020). Ao longo do tempo, o exercício regular parece redirecionar a via da KYN de um ramo descendente marcado por metabolitos pró-inflamatórios e neurotóxicos, como QUINA, em direção a conversão para KYNA (Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017), que é um ramo considerado protetor.

Agudelo; Ferreira; Dadvar; Cervenka *et al.* (2019) demonstraram que esse redirecionamento parece ser mediado por um aumento na expressão da KAT, a partir da ativação durante o exercício do coativador transcricional PGC-1 α , promovendo assim a

conversão de KYN em KYNA. A KYNA, por sua vez, pode influenciar a função imune ao promover a diferenciação de linfócitos do tipo Th17 em células Treg, devido à sua atividade como agonista do receptor AhR. Adicionalmente, a KYNA pode contribuir para a redução dos níveis de KYN na periferia, contribuindo para um estado anti-inflamatório via ativação do receptor GPR35 (Agudelo; Ferreira; Cervenka; Bryzgalova *et al.*, 2018; Joisten; Walzik; Metcalfe; Bloch *et al.*, 2020). Dados adicionais relativos aos demais metabólitos da via das KYN, como KYNA e QUINA, contribuiriam para a melhor compreensão dos efeitos do treinamento físico sobre a via da KYN e sua relação com a aterosclerose, sendo necessário atender essas questões em investigações futuras (Baumgartner; Forteza; Ketelhuth, 2019).

A expressão dos níveis de neutrófilos, monócitos e citocinas pró-inflamatórias permaneceu inalterada após o treinamento físico, exceto pela correlação negativa entre a área da placa aterosclerótica e os níveis de TNF- α . A diferença aparentemente grande, mas não significativa, entre os animais HIV transgênicos exercitados e controles sugere que o estudo pode ter apresentado baixa potência para detectar essas diferenças no momento final, devido a um n amostral relativamente reduzido.

Evidências sugerem que citocinas como TNF- α e IFN- γ têm protagonismo no desenvolvimento e instabilidade placa de ateroma, estabelecendo um ciclo de disfunção endotelial, ativação M1 exagerada, degradação excessiva da matriz e falha na resolução inflamatória (Bouchareychas; Duong; Covarrubias; Alsop *et al.*, 2020; Sudar-Milovanovic; Gluvic; Obradovic; Zaric *et al.*, 2022).

Apesar desses achados, estudos prévios foram capazes de detectar redução na área de placa em animais *ApoE*^{-/-} sem modificações em marcadores inflamatórios (Kadoglou; Stasinopoulou; Christodoulou; Valsami *et al.*, 2022; Stanton; Liu; Kienzle; Bursill *et al.*, 2022). O camundongo deficiente para Apolipoproteína E é o modelo clássico para o estudo da aterosclerose devido à sua capacidade de desenvolver hiperlipidemia (Bouchareychas; Duong; Covarrubias; Alsop *et al.*, 2020), e a redução do tamanho de placa pode, ainda, ser mediada através de alterações no perfil lipídico induzidas pelo exercício físico, como demonstrado por diversos estudos (Muscella; Stefano; Marsigliante, 2020).

O presente estudo apresenta pontos fortes e limitações. A maior limitação do estudo é que o perfil lipídico, níveis de neutrófilos, monócitos e citocinas pró-inflamatórias puderam ser avaliados apenas em um subgrupo dos animais ao final do experimento devido à baixa disponibilidade de sangue ao início e meio do experimento, o que limita inferências de causa e efeito ao longo do tempo. Apesar dessas limitações, o presente estudo representa um primeiro

passo no sentido da compreensão do efeito do treinamento físico no metabolismo do TRP na aterosclerose associada à infecção pelo HIV. A natureza inovadora do estudo possibilita o avanço na compreensão de estratégias terapêuticas não-farmacológicas para o manejo de DCV associadas à aterosclerose na infecção pelo HIV.

4.4 Conclusão

Enquanto o treinamento aeróbio de intensidade moderada reduziu a área de placa aterosclerótica em camundongos *ApoE^{-/-}*, o mesmo protocolo de treinamento não apresentou o mesmo efeito nos camundongos HIV transgênicos. Ao invés disso, o treinamento físico pareceu aumentar a atividade da IDO nos camundongos *Tg26^{+/-}ApoE^{-/-}*. Embora os níveis de citocinas não tenham apresentado diferenças significativas entre os grupos, esses achados levantam a possibilidade de que a inflamação associada ao HIV e as alterações imunometabólicas possam atenuar os benefícios habituais do exercício sobre a aterosclerose. O modelo de aterosclerose associada ao HIV parece apresentar maior suscetibilidade ao *overtraining*. Nesse sentido, investigações adicionais são necessárias para elucidar a relação de dose-resposta entre o treinamento aeróbio e marcadores da aterosclerose e da inflamação no contexto do HIV

REFERÊNCIAS

ADEPOJU, M.; VERHEECKE-VAESSEN, C.; PILLAI, L. R.; PHILLIPS, H. *et al.* Unlocking the Potential of Teff for Sustainable, Gluten-Free Diets and Unravelling Its Production Challenges to Address Global Food and Nutrition Security: A Review. **Foods**, v. 13, n. 21, Oct 25 2024.

AGUDELO, L. Z.; FEMENÍA, T.; ORHAN, F.; PORSMYR-PALMERTZ, M. *et al.* Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. **Cell**, v. 159, n. 1, p. 33-45, Sep 25 2014.

AGUDELO, L. Z.; FERREIRA, D. M. S.; CERVENKA, I.; BRYZGALOVA, G. *et al.* Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. **Cell Metab**, v. 27, n. 2, p. 378-392.e375, Feb 6 2018.

AGUDELO, L. Z.; FERREIRA, D. M. S.; DADVAR, S.; CERVENKA, I. *et al.* Skeletal muscle PGC-1 α 1 reroutes kynurenine metabolism to increase energy efficiency and fatigue-resistance. **Nat Commun**, v. 10, n. 1, p. 2767, Jun 24 2019.

AL-QAHTANI, Z.; AL-KURAI SHY, H. M.; ALI, N. H.; ELEWA, Y. H. A. *et al.* Kynurenine pathway in type 2 diabetes: Role of metformin. **Drug Dev Res**, v. 85, n. 5, p. e22243, Aug 2024.

ALA, M.; EFTEKHAR, S. P. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. **Int J Tryptophan Res**, v. 15, p. 11786469221096643, 2022.

ALAM, M. A.; CAOCCI, M.; REN, M.; CHEN, Z. *et al.* Deficiency of Caspase-1 Attenuates HIV-1-Associated Atherogenesis in Mice. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 16, Aug 17 2023.

ALMULLA, A. F.; THIPAKORN, Y.; ZHOU, B.; VOJDANI, A. *et al.* The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in long COVID disease: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience**, v. 563, p. 268-277, Dec 17 2024.

BANSI, J.; KOLIAMITRA, C.; BLOCH, W.; JOISTEN, N. *et al.* Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. **J Neuroimmunol**, v. 314, p. 101-105, Jan 15 2018.

BAUMGARTNER, R.; FORTEZA, M. J.; KETELHUTH, D. F. J. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. **Cytokine**, v. 122, p. 154148, Oct 2019.

BIRCH, P. J.; GROSSMAN, C. J.; HAYES, A. G. Kynurenic acid antagonises responses to NMDA via an action at the strychnine-insensitive glycine receptor. **Eur J Pharmacol**, v. 154, n. 1, p. 85-87, Sep 1 1988.

BOSSLA, T. K.; WASSERFURTH, P.; REICHEL, T.; WEYH, C. *et al.* 12-week combined strength and endurance exercise attenuates CD8(+) T-cell differentiation and affects the kynurenine pathway in the elderly: a randomized controlled trial. **Immun Ageing**, v. 20, n. 1, p. 19, May 9 2023.

BOUCHAREYCHAS, L.; DUONG, P.; COVARRUBIAS, S.; ALSOP, E. *et al.* Macrophage Exosomes Resolve Atherosclerosis by Regulating Hematopoiesis and Inflammation via MicroRNA Cargo. **Cell Rep**, v. 32, n. 2, p. 107881, Jul 14 2020.

CERVENKA, I.; AGUDELO, L. Z.; RUAS, J. L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. **Science**, v. 357, n. 6349, Jul 28 2017.

CHAJADINE, M.; LAURANS, L.; RADECKE, T.; MOUTTOULINGAM, N. *et al.* Harnessing intestinal tryptophan catabolism to relieve atherosclerosis in mice. **Nat Commun**, v. 15, n. 1, p. 6390, Jul 29 2024.

CHEN, J. Y.; LI, C. F.; KUO, C. C.; TSAI, K. K. *et al.* Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression. **Breast Cancer Res**, v. 16, n. 4, p. 410, Jul 25 2014.

CHEN, X.; XU, D.; YU, J.; SONG, X. J. *et al.* Tryptophan Metabolism Disorder-Triggered Diseases, Mechanisms, and Therapeutic Strategies: A Scientometric Review. **Nutrients**, v. 16, n. 19, Oct 4 2024.

COMAI, S.; BERTAZZO, A.; BRUGHERA, M.; CROTTI, S. Tryptophan in health and disease. **Adv Clin Chem**, v. 95, p. 165-218, 2020.

CORMIE, P.; ZOPF, E. M.; ZHANG, X.; SCHMITZ, K. H. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. **Epidemiol Rev**, v. 39, n. 1, p. 71-92, Jan 1 2017.

CURRELI, S.; KRISHNAN, S.; REITZ, M.; LUNARDI-ISKANDAR, Y. *et al.* B cell lymphoma in HIV transgenic mice. **Retrovirology**, v. 10, p. 92, Aug 28 2013.

CUSSOTTO, S.; DELGADO, I.; ANESI, A.; DEXPERT, S. *et al.* Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation. **Front Immunol**, v. 11, p. 557, 2020.

DA CUNHA, L. L.; FETER, N.; ALT, R.; ROMBALDI, A. J. Effects of exercise training on inflammatory, neurotrophic and immunological markers and neurotransmitters in people with depression: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 326, p. 73-82, Apr 1 2023.

DE FRANCESCO, D.; SABIN, C. A.; REISS, P. Multimorbidity patterns in people with HIV. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 15, n. 2, p. 110-117, Mar 2020.

DEHHAGHI, M.; HEYDARI, M.; PANAHI, H. K. S.; LEWIN, S. R. *et al.* The roles of the kynurenine pathway in COVID-19 neuropathogenesis. **Infection**, v. 52, n. 5, p. 2043-2059, Oct 2024.

DICKIE, P.; FELSER, J.; ECKHAUS, M.; BRYANT, J. *et al.* HIV-associated nephropathy in transgenic mice expressing HIV-1 genes. **Virology**, v. 185, n. 1, p. 109-119, Nov 1991.

DOITSH, G.; GALLOWAY, N. L.; GENG, X.; YANG, Z. *et al.* Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 509-514, Jan 23 2014.

DRIVSHOLM, N.; KNUDSEN, A. D.; FAURHOLT-JEPSEN, M.; MIDTTUN, Ø. *et al.* Alterations in the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism Are Associated With Depression in People Living With HIV. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 87, n. 2, p. e177-e181, Jun 1 2021.

DUMONT, K. D.; JANNIG, P. R.; PORSMYR-PALMERTZ, M.; RUAS, J. L. Constitutive loss of kynurenine-3-monooxygenase changes circulating kynurenine metabolites without affecting systemic energy metabolism. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 328, n. 2, p. E274-E285, Feb 1 2025.

ELLINGER, A.; FLAMAND, C. Über die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. IV. Vorläufige Mitteilung. Synthese des racemischen Tryptophans. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 40, n. 3, p. 3029-3033, 1907.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nat Rev Microbiol**, v. 10, n. 4, p. 279-290, Mar 16 2012.

FALLARINI, S.; MAGLIULO, L.; PAOLETTI, T.; DE LALLA, C. *et al.* Expression of functional GPR35 in human iNKT cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 398, n. 3, p. 420-425, Jul 30 2010.

FAN, J.; WATANABE, T. Atherosclerosis: Known and unknown. **Pathol Int**, v. 72, n. 3, p. 151-160, Mar 2022.

FARAHANI, M.; MULINDER, H.; FARAHANI, A.; MARLINK, R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **Int J STD AIDS**, v. 28, n. 7, p. 636-650, Jun 2017.

FEINSTEIN, M. J.; HSUE, P. Y.; BENJAMIN, L. A.; BLOOMFIELD, G. S. *et al.* Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 140, n. 2, p. e98-e124, Jul 9 2019.

FERGUSON, M. R.; ROJO, D. R.; VON LINDERN, J. J.; O'BRIEN, W. A. HIV-1 replication cycle. **Clin Lab Med**, v. 22, n. 3, p. 611-635, Sep 2002.

FLEMYNG, E.; MOORE, T. H.; BOUTRON, I.; HIGGINS, J. P. *et al.* Using Risk of Bias 2 to assess results from randomised controlled trials: guidance from Cochrane. **BMJ Evid Based Med**, v. 28, n. 4, p. 260-266, Aug 2023.

FREIBERG, M. S.; CHANG, C. C.; KULLER, L. H.; SKANDERSON, M. *et al.* HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA Intern Med**, v. 173, n. 8, p. 614-622, Apr 22 2013.

GASPAR, R.; HALMI, D.; DEMJAN, V.; BERKECZ, R. *et al.* Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. **Front Immunol**, v. 12, p. 768560, 2021.

GHARAVI, A. G.; AHMAD, T.; WONG, R. D.; HOOSHYAR, R. *et al.* Mapping a locus for susceptibility to HIV-1-associated nephropathy to mouse chromosome 3. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 8, p. 2488-2493, Feb 24 2004.

GOLDANI, L. Z. Descoberta do HIV: o reconhecimento. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 28, n. 3, p. 205-206, 2008.

GOUASMI, R.; FERRARO-PEYRET, C.; NANCEY, S.; COSTE, I. *et al.* The Kynurenine Pathway and Cancer: Why Keep It Simple When You Can Make It Complicated. **Cancers (Basel)**, v. 14, n. 11, Jun 4 2022.

GRISHANOVA, A. Y.; PEREPECHAEVA, M. L. Kynurenic Acid/AhR Signaling at the Junction of Inflammation and Cardiovascular Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 25, n. 13, Jun 25 2024.

HERRSTEDT, A.; BAY, M. L.; SIMONSEN, C.; SUNDBERG, A. *et al.* Exercise-mediated improvement of depression in patients with gastro-esophageal junction cancer is linked to kynurenine metabolism. **Acta Oncol**, v. 58, n. 5, p. 579-587, May 2019.

HOEL, H.; HOVE-SKOVSGAARD, M.; HOV, J. R.; GAARDBO, J. C. *et al.* Impact of HIV and Type 2 diabetes on Gut Microbiota Diversity, Tryptophan Catabolism and Endothelial Dysfunction. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 6725, Apr 30 2018.

HOJMAN, P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. **Biochem Soc Trans**, v. 45, n. 4, p. 905-911, Aug 15 2017.

HOPKINS, F. G.; COLE, S. W. On the proteid reaction of Adamkiewicz, with contributions to the chemistry of glyoxylic acid. **Proc. R. Soc. Lond.**, v. 68, p. 21-33, 1901.

HORNYÁK, L.; DOBOS, N.; KONCZ, G.; KARÁNYI, Z. *et al.* The Role of Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Cancer Development, Diagnostics, and Therapy. **Front Immunol**, v. 9, p. 151, 2018.

HUANG, T.; SONG, J.; GAO, J.; CHENG, J. *et al.* Adipocyte-derived kynurenine promotes obesity and insulin resistance by activating the AhR/STAT3/IL-6 signaling. **Nat Commun**, v. 13, n. 1, p. 3489, Jun 17 2022.

HUANG, W. C.; TUNG, C. L.; YANG, Y. S. H.; LIN, I. H. *et al.* Endurance exercise ameliorates Western diet-induced atherosclerosis through modulation of microbiota and its metabolites. **Sci Rep**, v. 12, n. 1, p. 3612, Mar 7 2022.

HUENGSBERG, M.; WINER, J. B.; GOMPELS, M.; ROUND, R. *et al.* Serum kynurenine-to-tryptophan ratio increases with progressive disease in HIV-infected patients. **Clin Chem**, v. 44, n. 4, p. 858-862, Apr 1998.

INCALZA, M. A.; D'ORIA, R.; NATALICCHIO, A.; PERRINI, S. *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. **Vascul Pharmacol**, v. 100, p. 1-19, Jan 2018.

IRIGOYEN, M. C.; PAULINI, J.; FLORES, L. J.; FLUES, K. *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 998-1003, Oct 2005.

IRIMES, M. B.; TERTIS, M.; BOGDAN, D.; DICULESCU, V. *et al.* Customized flexible platform - starting point for the development of wearable sensor for the direct electrochemical detection of kynurenic acid in biological samples. **Talanta**, v. 280, p. 126684, Dec 1 2024.

ISUNG, J.; GRANQVIST, M.; TREPCI, A.; HUANG, J. *et al.* Differential effects on blood and cerebrospinal fluid immune protein markers and kynurenine pathway metabolites from aerobic physical exercise in healthy subjects. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 1669, Jan 18 2021.

JAKIC, B.; CARLSSON, M.; BUSZKO, M.; CAPPELLANO, G. *et al.* The Effects of Endurance Exercise and Diet on Atherosclerosis in Young and Aged ApoE^{-/-} and Wild-Type Mice. **Gerontology**, v. 65, n. 1, p. 45-56, 2019.

JAVELLE, F.; BLOCH, W.; KNOOP, A.; GUILLEMIN, G. J. *et al.* Toward a neuroprotective shift: Eight weeks of high intensity interval training reduces the neurotoxic kynurenine activity concurrently to impulsivity in emotionally impulsive humans - A randomized controlled trial. **Brain Behav Immun**, v. 96, p. 7-17, Aug 2021.

JOISTEN, N.; KUMMERHOFF, F.; KOLIAMITRA, C.; SCHENK, A. *et al.* Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. **Exerc Immunol Rev**, v. 26, p. 24-42, 2020.

JOISTEN, N.; RADEMACHER, A.; WARNKE, C.; PROSCHINGER, S. *et al.* Exercise Diminishes Plasma Neurofilament Light Chain and Reroutes the Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v. 8, n. 3, May 2021.

JOISTEN, N.; RUAS, J. L.; BRAIDY, N.; GUILLEMIN, G. J. *et al.* The kynurenine pathway in chronic diseases: a compensatory mechanism or a driving force? **Trends Mol Med**, v. 27, n. 10, p. 946-954, Oct 2021.

JOISTEN, N.; WALZIK, D.; METCALFE, A. J.; BLOCH, W. *et al.* Physical Exercise as Kynurenine Pathway Modulator in Chronic Diseases: Implications for Immune and Energy Homeostasis. **Int J Tryptophan Res**, v. 13, p. 1178646920938688, 2020.

JOISTEN, N.; WALZIK, D.; SCHENK, A.; METCALFE, A. J. *et al.* Acute exercise activates the AHR in peripheral blood mononuclear cells in an intensity-dependent manner. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 327, n. 2, p. C438-C445, Aug 1 2024.

KADOGLU, N. P. E.; STASINOPOULOU, M.; CHRISTODOULOU, E.; VALSAMI, G. *et al.* Exercise training inhibits atherosclerosis progression and reduces VE-cadherin levels within atherosclerotic plaques in hypercholesterolemic mice. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 623, p. 39-43, Oct 1 2022.

KAMANDULIS, S.; LUKONAITIENE, I.; SNIECKUS, A.; BRAZAITIS, M. *et al.* Mood, Cognitive Function, and Plasma Kynurenine Metabolites Responses Following Severe Changes in Physical Activity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 56, n. 10, p. 2007-2015, Oct 1 2024.

KANG, I.; THEODOROPOULOS, G.; WANGPAICHITR, M. Targeting the kynurenine pathway: another therapeutic opportunity in the metabolic crosstalk between cancer and immune cells. **Front Oncol**, v. 14, p. 1524651, 2024.

KEARNS, A.; GORDON, J.; BURDO, T. H.; QIN, X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. **J Am Coll Cardiol**, v. 69, n. 25, p. 3084-3098, Jun 27 2017.

KEARNS, A. C.; LIU, F.; DAI, S.; ROBINSON, J. A. *et al.* Caspase-1 Activation Is Related With HIV-Associated Atherosclerosis in an HIV Transgenic Mouse Model and HIV Patient Cohort. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 39, n. 9, p. 1762-1775, Sep 2019.

KEARNS, A. C.; VELASQUEZ, S.; LIU, F.; DAI, S. *et al.* Elevated indoleamine-2,3-dioxygenase enzyme activity in a novel mouse model of HIV-associated atherosclerosis. **Aids**, v. 33, n. 10, p. 1557-1564, Aug 1 2019.

KIM, J.; JANG, H. J.; SCHELLINGERHOUT, D.; KANG, J. W. *et al.* Effects of exercise training and detraining on atheromatous matrix metalloproteinase activity in mice. **Atherosclerosis**, v. 299, p. 15-23, Apr 2020.

KONDO, T.; OKADA, Y.; SHIZUYA, S.; YAMAGUCHI, N. *et al.* Neuroimmune modulation by tryptophan derivatives in neurological and inflammatory disorders. **Eur J Cell Biol**, v. 103, n. 2, p. 151418, Jun 2024.

KOPP, J. B.; KLOTMAN, M. E.; ADLER, S. H.; BRUGGEMAN, L. A. *et al.* Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type 1 genes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 89, n. 5, p. 1577-1581, Mar 1 1992.

KOZIEŁ, K.; URBANSKA, E. M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? **Cells**, v. 12, n. 3, Jan 31 2023.

KUPJETZ, M.; PATT, N.; JOISTEN, N.; UELAND, P. M. *et al.* Baseline Inflammation but not Exercise Modality Impacts Exercise-induced Kynurenine Pathway Modulation in Persons

With Multiple Sclerosis: Secondary Results From a Randomized Controlled Trial. **Int J Tryptophan Res**, v. 17, p. 11786469241284423, 2024.

KÜSTER, O. C.; LAPTINSKAYA, D.; FISSLER, P.; SCHNACK, C. *et al.* Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. **J Alzheimers Dis**, v. 59, n. 3, p. 1097-1111, 2017.

LAKIER SMITH, L. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? **Sports Med**, v. 33, n. 5, p. 347-364, 2003.

LEBECH, A. M.; KRISTOFFERSEN, U. S.; MEHLSSEN, J.; WIINBERG, N. *et al.* Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 27, n. 6, p. 363-367, Nov 2007.

LI, X. H.; LIU, L. Z.; CHEN, L.; PAN, Q. N. *et al.* Aerobic exercise regulates FGF21 and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and inhibits atherosclerosis in mice. **PLoS One**, v. 17, n. 8, p. e0273527, 2022.

LI, Y.; C, G. Z.; WANG, X. H.; LIU, D. H. Progression of atherosclerosis in ApoE-knockout mice fed on a high-fat diet. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 20, n. 18, p. 3863-3867, Sep 2016.

LI, Y.; SUN, D.; ZHENG, Y.; CHENG, Y. Swimming exercise activates aortic autophagy and limits atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. **Obes Res Clin Pract**, v. 14, n. 3, p. 264-270, May-Jun 2020.

LIBBY, P. The changing landscape of atherosclerosis. **Nature**, v. 592, n. 7855, p. 524-533, Apr 2021.

LIBBY, P.; BURING, J. E.; BADIMON, L.; HANSSON, G. K. *et al.* Atherosclerosis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 5, n. 1, p. 56, Aug 16 2019.

LIM, A.; HARIJANTO, C.; VOGRIN, S.; GUILLEMIN, G. *et al.* Does Exercise Influence Kynurenine/Tryptophan Metabolism and Psychological Outcomes in Persons With Age-Related Diseases? A Systematic Review. **Int J Tryptophan Res**, v. 14, p. 1178646921991119, 2021.

LIU, J.; SHAH, S. K.; BASU-RAY, I.; GARCIA-DIAZ, J. *et al.* QT prolongation in HIV-positive patients: Review article. **Indian Heart J**, v. 71, n. 6, p. 434-439, Nov-Dec 2019.

MACCANN, R.; LANDAY, A. L.; MALLON, P. W. G. HIV and comorbidities - the importance of gut inflammation and the kynurenine pathway. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 18, n. 2, p. 102-110, Mar 1 2023.

MALLAT, Z.; TALEB, S.; AIT-OUFELLA, H.; TEDGUI, A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. **J Lipid Res**, v. 50 Suppl, p. S364-369, Apr 2009.

MARINCOWITZ, C.; GENIS, A.; GOSWAMI, N.; DE BOEVER, P. *et al.* Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. **Febs j**, v. 286, n. 7, p. 1256-1270, Apr 2019.

MARTIN, K. S.; AZZOLINI, M.; LIRA RUAS, J. The kynurenine connection: how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 318, n. 5, p. C818-C830, May 1 2020.

MASENGA, S. K.; ELIJOVICH, F.; KOETHE, J. R.; HAMOOYA, B. M. *et al.* Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. **Curr Hypertens Rep**, v. 22, n. 10, p. 78, Sep 3 2020.

MEYER-LINDEMANN, U.; MOGGIO, A.; DUTSCH, A.; KESSLER, T. *et al.* The Impact of Exercise on Immunity, Metabolism, and Atherosclerosis. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 4, Feb 8 2023.

MOR, A.; TANKIEWICZ-KWEDLO, A.; KRUPA, A.; PAWLAK, D. Role of Kynurenine Pathway in Oxidative Stress during Neurodegenerative Disorders. **Cells**, v. 10, n. 7, Jun 26 2021.

MUDRA RAKSHASA-LOOTS, A. Depression and HIV: a scoping review in search of neuroimmune biomarkers. **Brain Commun**, v. 5, n. 5, p. fcad231, 2023.

MUNN, D. H.; MELLOR, A. L. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. **Trends Immunol**, v. 34, n. 3, p. 137-143, Mar 2013.

MUSCELLA, A.; STEFÀNO, E.; MARSIGLIANTE, S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 319, n. 1, p. H76-h88, Jul 1 2020.

NAKASHIMA, Y.; PLUMP, A. S.; RAINES, E. W.; BRESLOW, J. L. *et al.* ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. **Arterioscler Thromb**, v. 14, n. 1, p. 133-140, Jan 1994.

NIINISALO, P.; RAITAKARI, O. T.; KÄHÖNEN, M.; HURME, M. *et al.* IDO activity forecasts obesity in males and premenopausal females in a 10-year follow-up study: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Atherosclerosis**, v. 336, p. 32-38, Nov 2021.

NORI, P.; HAGHSHENAS, R.; AFTABI, Y.; AKBARI, H. Comparison of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training effects on the Idol-KYN-Ahr axis in the heart tissue of rats with occlusion of the left anterior descending artery. **Sci Rep**, v. 13, n. 1, p. 3721, Mar 6 2023.

OLENCHOCK, B. A.; MOSLEHI, J.; BAIK, A. H.; DAVIDSON, S. M. *et al.* EGLN1 Inhibition and Rerouting of alpha-Ketoglutarate Suffice for Remote Ischemic Protection. **Cell**, v. 164, n. 5, p. 884-895, Feb 25 2016.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, p. n71, Mar 29 2021.

PAL, A.; SCHNEIDER, J.; SCHLÜTER, K.; STEINDORF, K. *et al.* Different endurance exercises modulate NK cell cytotoxic and inhibiting receptors. **Eur J Appl Physiol**, v. 121, n. 12, p. 3379-3387, Dec 2021.

PAL, A.; ZIMMER, P.; CLAUSS, D.; SCHMIDT, M. E. *et al.* Resistance Exercise Modulates Kynurenine Pathway in Pancreatic Cancer Patients. **Int J Sports Med**, v. 42, n. 1, p. 33-40, Jan 2021.

PAZ, G. A.; RANGEL, M. V.; FARIAS, C. L.; SOARES, A. L. C. *et al.* Acute and chronic effects of physical exercise on atherosclerosis, kynurenine pathway, endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease: a clinical trial protocol. **BMJ Open Sport Exerc Med**, v. 1, n. 1, p. e002432, 2025.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, n. 8, p. 457-465, Apr 3 2012.

PERCIE DU SERT, N.; HURST, V.; AHLUWALIA, A.; ALAM, S. *et al.* The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **PLoS Biol**, v. 18, n. 7, p. e3000410, Jul 2020.

POLYZOS, K. A.; KETELHUTH, D. F. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease. An emerging field. **Hamostaseologie**, v. 35, n. 2, p. 128-136, 2015.

POLYZOS, K. A.; OVCHINNIKOVA, O.; BERG, M.; BAUMGARTNER, R. *et al.* Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes vascular inflammation and increases atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. **Cardiovasc Res**, v. 106, n. 2, p. 295-302, May 1 2015.

QI, Q.; HUA, S.; CLISH, C. B.; SCOTT, J. M. *et al.* Plasma Tryptophan-Kynurenine Metabolites Are Altered in Human Immunodeficiency Virus Infection and Associated With Progression of Carotid Artery Atherosclerosis. **Clin Infect Dis**, v. 67, n. 2, p. 235-242, Jul 2 2018.

QUILES, N.; GARBER, C.; CICOLO, J. Resting Autonomic Function in Active and Insufficiently Active People Living with HIV. **Int J Sports Med**, v. 39, n. 1, p. 73-78, Jan 2018.

ROBBINS, R. N.; KELLEHER, J. L.; VELLANKI, P.; O'CONNOR, J. C. *et al.* Kynurenine Metabolism as a Mechanism to Improve Fatigue and Physical Function in Postmenopausal Breast Cancer Survivors Following Resistance Training. **J Funct Morphol Kinesiol**, v. 7, n. 2, Jun 1 2022.

RODRIGUES, B.; FIGUEROA, D. M.; MOSTARDA, C. T.; HEEREN, M. V. *et al.* Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovasc Diabetol**, v. 6, p. 38, Dec 13 2007.

ROSA-NETO, J. C.; LIRA, F. S.; LITTLE, J. P.; LANDELLS, G. *et al.* Immunometabolism-fit: How exercise and training can modify T cell and macrophage metabolism in health and disease. **Exerc Immunol Rev**, v. 28, p. 29-46, 2022.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 2, p. 115-126, Jan 14 1999.

ROTHHAMMER, V.; QUINTANA, F. J. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 19, n. 3, p. 184-197, Mar 2019.

SÁNCHEZ CHAPUL, L.; PÉREZ DE LA CRUZ, G.; RAMOS CHÁVEZ, L. A.; VALENCIA LEÓN, J. F. *et al.* Characterization of Redox Environment and Tryptophan Catabolism through Kynurenine Pathway in Military Divers' and Swimmers' Serum Samples. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 7, Jun 22 2022.

SARAN, T.; TURSKA, M.; KOCKI, T.; ZAWADKA, M. *et al.* Effect of 4-week physical exercises on tryptophan, kynurenine and kynurenic acid content in human sweat. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 11092, May 27 2021.

SARKAR, S.; BROWN, T. T. Diabetes in People with HIV. **Curr Diab Rep**, v. 21, n. 5, p. 13, Mar 17 2021.

SCHWARCZ, R.; BRUNO, J. P.; MUCHOWSKI, P. J.; WU, H. Q. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 7, p. 465-477, Jul 2012.

SHAH, A. S. V.; STELZLE, D.; LEE, K. K.; BECK, E. J. *et al.* Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation**, v. 138, n. 11, p. 1100-1112, Sep 11 2018.

SIEDNER, M. J.; KIM, J. H.; NAKKU, R. S.; BIBANGAMBAH, P. *et al.* Persistent Immune Activation and Carotid Atherosclerosis in HIV-Infected Ugandans Receiving Antiretroviral Therapy. **J Infect Dis**, v. 213, n. 3, p. 370-378, Feb 1 2016.

SMART, N. A.; WALDRON, M.; ISMAIL, H.; GIALLAURIA, F. *et al.* Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 1, p. 9-18, Mar 2015.

SMITH, C. J.; RYOM, L.; WEBER, R.; MORLAT, P. *et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. **Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 241-248, Jul 19 2014.

SONG, P.; RAMPRASATH, T.; WANG, H.; ZOU, M. H. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. **Cell Mol Life Sci**, v. 74, n. 16, p. 2899-2916, Aug 2017.

STANTON, K. M.; LIU, H.; KIENZLE, V.; BURSILL, C. *et al.* The Effects of Exercise on Plaque Volume and Composition in a Mouse Model of Early and Late Life Atherosclerosis. **Front Cardiovasc Med**, v. 9, p. 837371, 2022.

STOYELL-CONTI, F. F.; IRIGOYEN, M. C.; SARTORI, M.; RIBEIRO, A. A. *et al.* Aerobic Training Is Better Than Resistance Training on Cardiac Function and Autonomic Modulation in Female ob/ob Mice. **Front Physiol**, v. 10, p. 1464, 2019.

SUDAR-MILOVANOVIC, E.; GLUVIC, Z.; OBRADOVIC, M.; ZARIC, B. *et al.* Tryptophan Metabolism in Atherosclerosis and Diabetes. **Curr Med Chem**, v. 29, n. 1, p. 99-113, 2022.

SUKKA, S. R.; AMPOMAH, P. B.; DARVILLE, L. N. F.; NGAI, D. *et al.* Efferocytosis drives a tryptophan metabolism pathway in macrophages to promote tissue resolution. **Nat Metab**, v. 6, n. 9, p. 1736-1755, Sep 2024.

SULO, G.; VOLLSET, S. E.; NYGARD, O.; MIDTTUN, O. *et al.* Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults, the Hordaland Health Study. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 2, p. 1435-1440, Sep 30 2013.

SULTANA, S.; ELENGICKAL, A.; BENSRETI, H.; BELIN DE CHANTEMÈLE, E. *et al.* The kynurenine pathway in HIV, frailty and inflammaging. **Front Immunol**, v. 14, p. 1244622, 2023.

SUN, S.; HU, F.; SANG, Y.; WANG, S. *et al.* Dysregulated tryptophan metabolism contributes to metabolic syndrome in Chinese community-dwelling older adults. **BMC Endocr Disord**, v. 25, n. 1, p. 7, Jan 8 2025.

TANAKA, M.; SZABO, A.; VECSEI, L. Redefining Roles: A Paradigm Shift in Tryptophan-Kynurenine Metabolism for Innovative Clinical Applications. **Int J Mol Sci**, v. 25, n. 23, Nov 27 2024.

TEERAANANCHAI, S.; KERR, S. J.; AMIN, J.; RUXRUNGTHAM, K. *et al.* Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV Med**, v. 18, n. 4, p. 256-266, Apr 2017.

TEUNIS, C. J.; STROES, E. S. G.; BOEKHOLDT, S. M.; WAREHAM, N. J. *et al.* Tryptophan metabolites and incident cardiovascular disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. **Atherosclerosis**, v. 387, p. 117344, Dec 2023.

TISZLAVICZ, Z.; NÉMETH, B.; FÜLÖP, F.; VÉCSEI, L. *et al.* Different inhibitory effects of kynurenic acid and a novel kynurenic acid analogue on tumour necrosis factor- α (TNF- α) production by mononuclear cells, HMGB1 production by monocytes and HNP1-3 secretion by neutrophils. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 383, n. 5, p. 447-455, May 2011.

TRICKEY, A.; SABIN, C. A.; BURKHOLDER, G.; CRANE, H. *et al.* Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. **Lancet HIV**, v. 10, n. 5, p. e295-e307, May 2023.

UNAIDS. **Global HIV & AIDS statistics - 2024 fact sheet**. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 4 jan. 2024.

WANG, H. J.; LI, Y. L.; ZUCKER, I. H.; WANG, W. Exercise training prevents skeletal muscle afferent sensitization in rats with chronic heart failure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 302, n. 11, p. R1260-1270, Jun. 2012.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. HIV: cell binding and entry. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 8, Aug 1 2012.

WONG, R.; BALACHANDRAN, A.; MAO, A. Y.; DOBSON, W. *et al.* Differential effect of CLK SR Kinases on HIV-1 gene expression: potential novel targets for therapy. **Retrovirology**, v. 8, p. 47, Jun 17 2011.

WU, G.; HU, W.; SHAHSAFAEI, A.; SONG, W. *et al.* Complement regulator CD59 protects against atherosclerosis by restricting the formation of complement membrane attack complex. **Circ Res**, v. 104, n. 4, p. 550-558, Feb 27 2009.

WYCKELSMA, V. L.; TREPCI, A.; SCHWIELER, L.; VENCKUNAS, T. *et al.* Vitamin C and E Treatment Blocks Changes in Kynurenine Metabolism Triggered by Three Weeks of Sprint Interval Training in Recreationally Active Elderly Humans. **Antioxidants (Basel)**, 10, n. 9, Sep 10 2021.

YANG, Y.; LIU, X.; LIU, X.; XIE, C. *et al.* The role of the kynurenine pathway in cardiovascular disease. **Front Cardiovasc Med**, v. 11, p. 1406856, 2024.

YU, E.; RUIZ-CANELA, M.; GUASCH-FERRE, M.; ZHENG, Y. *et al.* Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) Study. **J Nutr**, v. 147, n. 3, p. 314-322, Mar 2017.

ZIMMER, P.; JOISTEN, N.; SCHENK, A.; BLOCH, W. Impact of physical exercise on the kynurenine pathway in patients with cancer: current limitations and future perspectives. **Acta Oncol**, v. 58, n. 8, p. 1116-1117, Aug 2019.

ZIMMER, P.; SCHMIDT, M. E.; PRENTZELL, M. T.; BERDEL, B. *et al.* Resistance Exercise Reduces Kynurenine Pathway Metabolites in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. **Front Oncol**, v. 9, p. 962, 2019.

APÊNDICE A - Estratégia de Busca

Estratégia de Busca

("exercise" OR "exercises" OR "concurrent exercise" OR walking OR bicycling[mesh] OR bicycling OR bicycle OR cycling OR "cycle ergometer" OR "arm ergometer" OR running[mesh] OR treadmill* OR "endurance training" OR "aerobic endurance" OR "weight lifting" OR "weight training" OR "resistance training" OR "strength training" OR "isometric training" OR "hand grip" OR "training duration" OR "training frequency" OR "training intensity" OR "anaerobic training") AND (tryptophan OR kynurenine OR "kynurenic acid" OR quinolinic OR kynurenic OR "indoleamine 2, 3-dioxygenase" OR "Tryptophan-2,3-dioxygenase" OR "kynurenine aminotransferases" OR "3-hydroxykynurenine" OR "aryl hydrocarbon receptor" OR "picolinic acid" OR anthranilic) NOT ("Cross-Sectional Studies"[mesh] OR "Case Reports"[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR "case control"[tiab] OR "case report"[tiab] OR "case study"[tiab] OR guidelines[ti] OR "inspiratory muscle-training"[tiab] OR "manipulation, osteopathic"[MeSH] OR "osteopathic manipulation"[tiab] OR "Cross-Sectional Study"[ti] OR "cohort study" OR "Case Report" OR Comment OR Editorial OR Letter OR "Keynote lecture" OR Review OR "meta analysis" OR "meta-analysis" OR "factor analysis" OR "principal component analysis" OR "correlation study" OR "correlates" OR "case control" OR "case study" OR "epidemiologic study" OR "position stand" OR rats[tiab] OR dog[tiab] OR dogs[tiab] OR bovine[tiab] OR cow[tiab] OR cows[tiab] OR mice[tiab] OR mouse[tiab] OR bird[tiab] OR birds[tiab] OR fish[tiab] OR cat[tiab] OR cats[tiab] OR horse[tiab])

Filters: Human [x] English [x]

APÊNDICE B - Avaliação do risco de viés para cada estudo incluído na revisão sistemática

Avaliação do risco de viés para cada estudo incluído na revisão sistemática

Estudo (Ano)	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Sanchez, 2022	-	-	+	!	!	!	+
Wyckelsma 2021	+	!	+	!	!	!	!
Kamandulis 2024	-	-	-	-	!	-	-
Robbins, 2022	!	-	+	+	+	!	
Pal, 2021	+	!	!	+	+	!	D1 Processo de randomização
Pal, 2020	+	!	-	+	+	!	D2 Desvios das intervenções pretendidas
Zimmer, 2019	+	!	!	+	+	!	D3 Dados de desfecho ausentes
Herrstedt, 2019	!	-	+	+	+	!	D4 Mensuração do desfecho
Joisten, 2021	+	!	+	+	+	+	D5 Seleção do resultado reportado
Bansi, 2017	+	!	!	!	+	!	
Javelle, 2021	+	!	!	!	!	!	
Kuster, 2017	-	-	!	!	+	-	
Saran, 2021	-	-	!	!	!	-	