

O papel do exercício na era da terapia anti-retroviral fortemente ativa

The role of exercise in the era of highly active antiretroviral therapy

BRITO CJ, MENDES EL, BASTOS AA, NÓBREGA OT, PAULA SO, CÓRDOVA C. O papel do exercício na era da terapia anti-retroviral fortemente ativa. **R. bras. Ci. e Mov** 2010;18(4):109-116.

RESUMO: O vírus da imunodeficiência humana (HIV), disseminado em todo o mundo, é o agente responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). No entanto, a proposta terapêutica denominada de *High Active Antiretroviral Therapy* (HAART) — terapia anti-retroviral fortemente ativa veio proporcionar significativo aumento na sobrevida aos pacientes soropositivos. Entretanto, portadores de HIV submetidos à (HAART) podem apresentar redistribuição da gordura corporal, ou seja, síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV). De acordo com estudos revisados, o exercício físico pode ser utilizado como coadjuvante à terapia (HAART), uma vez que beneficia diversos aspectos da saúde e qualidade de vida de soro-positivos.

Palavras-chave: Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade; Síndrome de lipodistrofia associada ao HIV; Terapia por exercício.

ABSTRACT: The human immunodeficiency virus (HIV), widespread throughout the world, is the agent for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). However, the proposed treatment called Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) — offers significant increase in survival of AIDS people. However, patients with HIV undergoing therapy (HAART) may have body fat redistribution, or HIV-associated lipodystrophy syndrome (SLHIV). According to studies reviewed, the exercise can be used as adjuvant therapy (HAART), it benefits various aspects of health and quality of life of seropositive.

Key Words: Highly Active Antiretroviral Therapy; HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome; Exercise Therapy

Ciro J. Brito¹
Edmar L. Mendes²
Afrânio de A. Bastos¹
Otávio de T. Nóbrega³
Sérgio O. de Paula⁴
Cláudio Córdova⁵

¹Departamento de Educação Física, Núcleo de Pesquisa em Aptidão Física de Sergipe/UFS

²Departamento de Ciências do Esporte, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Laboratório Imunologia e Metabologia do Exercício e do Esporte/UFTM

³Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Médicas/UnB

⁴Departamento de Biologia, Laboratório de Imunovirologia Molecular/UFV

⁵Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Educação Física, Grupo de Estudos em Imunogenética e Fisiologia do Exercício/UCB

Enviado em: 04/02/2010
Aceito em: 01/06/2011

Contato: Ciro José Brito - cirojbrito@gmail.com

Introdução

A proposta terapêutica denominada de “*High Active Antiretroviral Therapy*”¹ — Terapia Anti-retroviral Fortemente Ativa (HAART) veio proporcionar grande aumento na sobrevida aos pacientes soropositivos²⁻⁵. No entanto, as pesquisas atuais demonstram associações relacionadas ao uso de antiretrovirais, em especial os inibidores de protease (IP), à síndrome lipodistrófica em portadores de HIV (SLHIV)⁶⁻⁹. A SLHIV é reconhecida como efeito adverso associado a todos inibidores de protease em terapia de longa duração²³. Outra categoria de drogas associada ao tratamento, definida como inibidores de transcriptase reversa (ITR), relaciona-se também às alterações do tipo lipoatrofia²³ e toxicidade mitocondrial^{25,26}.

A SLHIV caracteriza-se pelo aumento da gordura visceral, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento da mama em mulheres, perda da gordura subcutânea da face e das extremidades¹⁰. Carr *et al.*²⁰ descreveram com detalhes a associação entre antirretrovirais e lipodistrofia, resistência à insulina, problemas hepáticos, dislipidemia, hipertensão arterial²¹ e, conseqüentemente, maior risco de doença cardiovascular²².

Por outro lado, os exercícios aeróbios e anaeróbios surgem como estratégia não medicamentosa à prevenção e controle de patologias decorrentes do acúmulo de gordura visceral e, portanto, reduzem fatores de risco associados a problemas cardiovasculares, dislipidemias, hipertensão arterial e diabetes^{10,11}.

A presente revisão teve por objetivo discutir a influência do exercício físico sobre a SLHIV e qualidade de vida (QV) de indivíduos submetidos à HAART. Neste sentido, realizou-se uma pesquisa no banco de dados *Medline* entre os meses de outubro de 2007 a junho de 2008. Foram utilizados os descritores: HIV, HAART, SLHIV, Lipodistrophy, Exercise.

Infecção pelo vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), mundialmente disseminado, é o agente responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O HIV é

um membro do gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae* e abrange os sorotipos HIV-1 e HIV-2¹². Esses vírus possuem notável capacidade de mutação e adaptação às novas demandas do organismo humano. A elevada variabilidade genômica do HIV é resultado de uma sucessão de falhas ao nível transcricional do genoma, proporcionando alterações nos pares de bases durante o ciclo replicativo. Esta condição apresenta importante implicação para o diagnóstico, tratamento e prevenção, bem como nas investigações epidemiológicas¹³. Na Figura 1 têm-se esquematizado o ciclo de replicação do HIV.

Complicações associadas ao HIV

A contaminação pelo vírus HIV está associada a complicações de ordem temporal. A partir da década de 80, o centro de monitoração de doenças dos Estados Unidos tem divulgado uma série de parâmetros indicadores da gravidade da infecção denominada *wasting*: perda de peso superior a 10% associada à diarreia crônica ou fadiga crônica e febre documentada por período igual ou superior a 30 dias intermitentes ou contínuos na ausência de doenças concorrentes¹⁴.

Estudos têm demonstrado que o HIV e a HAART influenciam negativamente a cinética do oxigênio. A infecção do HIV limita a extração/utilização do O₂ na musculatura periférica por reduzir a atividade de enzimas oxidativas¹⁵. A menor capacidade de utilização do oxigênio afeta diretamente a aptidão física, e conseqüentemente, a disposição do indivíduo a realização de atividades rotineiras. A incapacidade do indivíduo em realizar atividades físicas pode elevar o risco de desenvolvimento de depressão¹⁶.

Os sintomas de depressão estão associados à alta mortalidade em portadores de HIV. No entanto, Lima *et al.*¹⁶ observaram que a aderência a HAART reduz esses sintomas e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade. Mais ainda, a prática regular de exercício é conhecida como terapia antidepressiva^{17,18}. Nesse sentido, se integrada a HAART, contribui como importante estratégia para aderência à terapia. Novos estudos devem ser

realizados com a atenção focada para interações entre o exercício e a terapia HAART nas respostas dos sintomas depressivos.

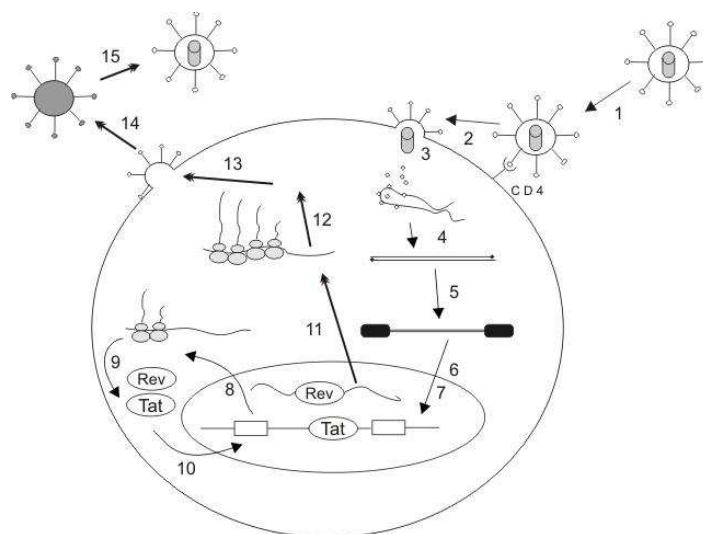


Figura 1. O ciclo de replicação do HIV-1

A infecção produtiva inicia com a adsorção viral à célula e suas interações com os receptores CD4 (etapa 1). No caso do HIV, a entrada viral (etapa 2) se verifica por processo independente de Ph que acompanha a fusão das membranas viral e celular e, portanto, resulta na descapsidação viral (etapa 3). A transcrição reversa ocorre dentro da partícula subviral no citoplasma da célula infectada (passos 4 e 5). O produto DNA fita-dupla é transportado ao núcleo (etapa 5) onde integração ao DNA genômico (etapa 7) é mediado pela enzima *integrase* que é codificada pelo vírus, um componente pertencente ao complexo de pré-integração subviral. O DNA viral integrado serve como um molde para o DNA dependente de RNA *polimerase* (Pol II) e coordena a produção de mRNAs que são traduzidas em proteínas virais no citoplasma das células infectadas (etapas 8-11). O envelope e as poliproteínas Gag e Gag/Pol (etapa 12) são transportados por vias independentes em direção a membrana plasmática, onde a progênie da partícula viral inicia o brotamento (etapa 13) a partir da célula infectada e são lançadas como partículas imaturas (etapa 14). A subsequente proteólise pela *protease* gera partículas maduras (etapas 15) contendo núcleo condensado característico¹². REV – transcriptase reversa, TAT – transcrição

HIV-soropositivos estão mais propensos a infecções no trato gastrointestinal (TGI). As adversidades TGI mais frequentes em HIV-soropositivos incluem diarreia, náusea, vômito, disfagia, perda de massa corporal, dores abdominais, sangramento e tumores como sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodkin. Possivelmente, as infecções e doenças no TGI estão associadas à depleção na concentração linfócitos CD4 no intestino decorrentes da progressão da doença (Aproximadamente 60% dos linfócitos intestinais são CD4). Esta redução na concentração de linfócitos aumentam as chances de infecções por bactérias oportunistas como *cryptosporidiosis*, *microsporidiosis*, e *Mycobacterium avium*. Ademais a infecção pelo HIV reduz as concentrações de bactérias benéficas à saúde intestinal como lactobacilos e bifidobactérias¹⁴.

A infecção pelo HIV também aumenta a concentração de algumas citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). A elevada produção de TNF- α torna o ambiente mais propício a replicação viral dentro do CD4 através da ativação do fator nuclear κ -B⁵⁰.

Terapia HAART e seus efeitos colaterais em HIV-soropositivos

A HAART inclui inibidores protéicos do HIV-1 que resulta em marcante supressão do HIV. Relata-se que portadores de HIV submetidos à HAART¹ podem desenvolver SLHIV. A SLHIV está associada a aumento da gordura visceral, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento da mama em mulheres, perda da gordura subcutânea da face e das extremidades^{20,22-24}. O primeiro estudo a detectar a redistribuição de gordura corporal em um paciente infectado por HIV associado à terapia anti-retroviral (ARV) foi publicado na literatura especializada em 1997¹⁹. Um ano após, Carr *et al.*²⁰ descreveram com detalhes a associação entre a terapia ARV à síndrome da lipodistrofia periférica, resistência a insulina, dislipidemia, hipertensão arterial²¹ e, consequentemente, maior risco de doença cardiovascular²².

A lipodistrofia tem sido associada a todos IP, particularmente a combinação terapêutica envolvendo os medicamentos estavudina, efavirenz, ritonavir, saquinavir, e amprenavir em terapia de longa duração²³. Outra terapia envolvida no tratamento do HIV, definida como

inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (IsTRN), em especial a estavudina (d4T[®]), vem sendo relacionada a alterações lipodistóticas do tipo (lipo-atrofia)²⁴, toxicidade mitocondrial. Portanto, contribuindo para a elevação da 'lática^{25,26} e osteopenia²⁶.

Carr *et al.*²⁶ verificaram em seu estudo que a osteopenia foi prevalente em 22% de uma amostra de aids (média de idade 43 anos). Além disso, o risco aumenta quando associado à lactacidemia.

Exercício aeróbio e anaeróbio e carga viral do HIV

A perda de massa corporal magra (MCM) ocorre em portadores de HIV com relativa manutenção da massa corporal total mesmo aqueles submetidos a terapia HAART²⁷. Essas alterações estão associadas à redução da capacidade de gerar força²⁸. Como terapias inibidoras de protease não têm demonstrado eficiência no aumento de MCM em portadores de HIV²⁹, sugere-se que terapias anabólicas sejam prescritas para estes indivíduos, dentre eles a realização de exercícios físicos.

Alguns autores verificaram que períodos curtos de exercício (8-12 semanas) não influenciam positivamente na carga viral e contagem de CD4, tanto para exercício de força³⁰ quanto para o exercício aeróbio³¹. Neste sentido, faz-se necessário a adoção do exercício regular e por longo período a fim de promover alterações importantes em variáveis associadas à saúde e QV de soro-positivos como: a MCM, Densidade Mineral Óssea, perfil lipídico.

Efeito do exercício crônico

Exercício resistido e aeróbio são os mais populares métodos para prevenir ou tratar a sarcopenia e estimular a hipertrofia muscular e, conseqüentemente, a MCM em portadores de HIV²¹ além de minimizar os efeitos adversos no metabolismo de portadores de HIV submetidos à terapia anabólica³². De acordo com Boop *et al.*³³ o programa de treinamento deve ser iniciado com atividades aeróbicas respeitando a capacidade funcional do paciente. Após cinco a seis semanas de trabalho aeróbio, o treinamento de resistência deve ser iniciado.

De acordo com ACSM³⁴, a variação de carga do treino (volume e intensidade) deve ser estabelecida de

acordo com grau de treinabilidade do indivíduo. Para iniciantes recomendam-se mais repetições e menos carga (8-12 RM) e para intermediários e avançados menos repetições e mais carga (1-6 RM). Em relação ao período mínimo de treino, seis a sete semanas são recomendados para se observarem efeitos hipertróficos do treinamento de força. Nessa linha, Roubenoff *et al.*³⁰ verificaram que oito semanas de treinamento de força progressivo aumentaram a massa magra e a força em pacientes portadores de HIV. O mesmo foi observado após 16 semanas de treinamento concorrente dividido em 20 minutos de exercício aeróbico e 1 hora de treinamento de força a 80% de 1 RM³⁴. Entretanto, deve-se ter cautela com este tipo de trabalho físico, uma vez que o exercício de alta intensidade está associado à imunodepressão³⁵, e deste modo, agravando à saúde do portador de HIV³⁶. Em revisão sobre a terapêutica do exercício físico no tratamento do HIV, Boop *et al.*³³ recomendam evitar exercício de alta intensidade devido a imunodepressão observada após o exercício. No entanto, não existem restrições ao exercício resistido de baixa e moderada intensidade.

Dentre os principais benefícios do exercício resistido, verifica-se o aumento da massa magra e densidade mineral óssea³⁷. Neste sentido, é altamente recomendada, a inclusão do exercício resistido no tratamento do HIV, pois, homens soro-positivos tendem a apresentar redução da densidade mineral óssea e baixa massa corporal²⁶. Uma vez que a sarcopenia está diretamente associada à progressão da doença, a combinação de estratégias envolvendo nutrição e atividade física regular parece surtir efeitos benéficos na massa muscular.

Por outro lado, em relação ao treinamento aeróbico o principal efeito parece relacionado à redução da gordura corporal. De acordo com o estudo de Grinspoon *et al.*³¹, 12 semanas de treinamento aeróbico proporcionou redução significativa na massa corporal total, IMC, dobras cutâneas centrais/periféricas, circunferência de cintura e relação cintura/quadril, além de aumentar significativamente o tempo de corrida em esteira em

indivíduos portadores de HIV em relação ao grupo controle.

Uma vez que o portador de HIV é acometido de alterações no perfil lipídico e topografia da gordura, torna-o mais susceptível a problemas vasculares³⁸. No entanto, permanece controverso a associação da HAART ao desenvolvimento da aterosclerose³⁹. Estudos mais recentes indicaram associação direta entre a HAART à aterosclerose^{38,40}. Jiang *et al.*⁴¹ verificaram que a HAART induz a disfunção mitocondrial com concomitante aumento de espécies reativas de oxigênio derivadas da mitocôndria. Esse comprometimento da função mitocondrial pode ser um importante fator desencadeador da disfunção endotelial.

O exercício vem sendo utilizado como método na prevenção de aterosclerose⁴². De Saint Martin *et al.*⁴³ recomendam que um programa de prevenção de doenças cardiovasculares deve ser coadjuvante ao tratamento de portadores de HIV. Cabe ressaltar que a eficiência do tratamento só poderá ser alcançada com a adoção de um estilo de vida saudável⁴⁴. No estudo de Birk *et al.*⁴⁵ após 12 meses de exercício aeróbico, não observaram redução das concentrações de colesterol total, porém, aumento significativo nas concentrações de triglicerídeos. Cabe ressaltar que nesse estudo o número de avaliados foi de apenas cinco pacientes.

vida diária do paciente com HIV. No entanto, a inserção em programas de atividade física tem sugerido melhorar a QV do portador de HIV nos campos físico, psicológico e social. Em estudo com suplementação protéica (*whey protein*) ou treinamento de força para ganho de massa muscular em portadores de HIV, Agin *et al.*⁴⁶ observaram que embora o aumento de massa muscular ocorreu em ambos os grupos, verificou-se alterações significativas na QV apenas para o grupo que se exercitou.

Investigando a influência da dieta e exercício na QV de mulheres obesas portadoras de HIV Engelson *et al.*⁴⁷ verificaram que a implementação de um programa de treinamento e controle dietético por 12 semanas reduziu significativamente a adiposidade subcutânea e visceral. No entanto, apesar da redução de massa corporal, ganho de força, aptidão física e QV não se observou alterações nos padrões metabólicos associados ao risco de diabetes e doenças cardiovasculares. Em outro estudo com duração similar verificou-se redução em sintomas de depressão⁴⁸. Deve-se ressaltar que as alterações induzidas pelo exercício dependem do volume, intensidade, progressão de cargas e supervisão profissional⁴⁹. A Figura 2 aponta os estudos que comprovaram a influência do exercício em variáveis de saúde e qualidade de vida em HIV-soropositivos, bem como aquelas que ainda não foram comprovadas, no entanto, apresentam potencial influência.

Exercício e QV no HIV

Um dos fatores que contribuem para o agravamento da doença reside nas severas alterações nas atividades da

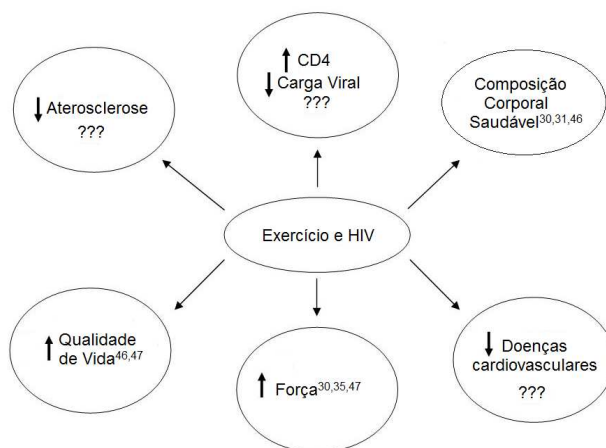


Figura 2. Impacto do exercício físico nas variáveis associadas à saúde e qualidade de vida em portadores de HIV

↑ - Aumento nas variáveis medidas em associação ao exercício físico, ↓ - Redução nas variáveis medidas em associação ao exercício físico. ??? - Ausência de estudos que comprovem a associação destas variáveis ao exercício físico

Conclusões

Até o presente momento, a terapia HAART tem se apresentado como a melhor estratégia para o tratamento de portadores do vírus HIV. No entanto, muitos são os indesejáveis efeitos colaterais dessa terapia. Nesta linha, o exercício físico surge como coadjuvante não medicamentoso à HAART, uma vez que reduz a adiposidade corporal, aumenta a MCM e reduz sintomas relacionados com distúrbios de humor em portadores do vírus HIV. Entretanto, grande parte dos estudos revisados utilizou períodos de até 12 semanas, o que sugere novas investigações de caráter prospectivo contemplando intervalos de maior duração.

Referências

- BAUER AM, STERNFELD T, HORSTER S, SCHUNK M, GOEBEL FD, BOGNER JR. Kinetics of lactate metabolism after submaximal ergometric exercise in HIV-infected patients. **HIV Med** 2004;5:371-376.
- COUZIGOU C, SEMAILLE C, STRAT YL, PINGET R, PILLONEL J, LOT F *et al.* Differential improvement in survival among patients with AIDS after the introduction of HAART. **AIDS Care** 2007;19:523-531.
- VIGOUROUX C. [Lipodystrophies: what treatment?]. **Journ Annu Diabetol Hotel Dieu** 2003;159-177.
- SHATTUCK D. Complexities beyond simple survival: challenges in providing care for HIV patients. **J Am Diet Assoc** 2001;101:13-15.
- MCDERMOTT AY, SHEVITZ A, KNOX T, ROUBENOFF R, KEHAYIAS J, GORBACH S. Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. **Am J Clin Nutr** 2001;74:679-686.
- CHO M, YE X, DOBS A, COFRANCESCO J, JR. Prevalence of complementary and alternative medicine use among HIV patients for perceived lipodystrophy. **J Altern Complement Med** 2006;12:475-482.
- CALZA L, MANFREDI R, CHIODO F. Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. **Recenti Prog Med** 2004;95:265-275.
- WEBER K, HEIKEN H, STOLL M, SCHMIDT RE, BEHRENS G. Lipodystrophy syndrome. Therapeutic progress is still pending. **MMW Fortschr Med** 2003;145Spec No 1:28-32.
- ENGELSON ES. HIV lipodystrophy diagnosis and management. Body composition and metabolic alterations: diagnosis and management. **AIDS Read** 2003;13:S10-4.
- TERRY L, SPRINZ E, STEIN R, MEDEIROS NB, OLIVEIRA J, RIBEIRO JP. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. **Med Sci Sports Exerc** 2006;38:411-417.
- SCEVOLA D, DI MATTEO A, LANZARINI P, UBERTI F, SCEVOLA S, BERNINI V. *et al.* Effect of exercise and strength training on cardiovascular status in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. **Aids** 2003; 17 Suppl 1:S123-9.
- YAMAMOTO T, MIYOSHI H, YAMAMOTO N, YAMAMOTO N, INOUE J, TSUNETSUGU-YOKOTA Y. Lentivirus vectors expressing short hairpin RNAs against the U3-overlapping region of HIV nef inhibit HIV replication and infectivity in primary macrophages. **Blood** 2006;108:3305-3312.
- DAN CRISTEA P, AURORA TUDUCE R, OTELEA D. Study of HIV Variability based on Genomic Signal Analysis of Protease and Reverse Transcriptase Genes. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc** 2005;5:4795-4798.
- CDC: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 1987;36(Suppl 1):1S-15S.
- CADE WT, FANTRY LE, NABAR SR, SHAW DK, KEYSER RE. Impaired oxygen on-kinetics in persons with human immunodeficiency virus are not due to highly active antiretroviral therapy. **Arch Phys Med Rehabil** 2003;84:1831-1838.
- LIMA VD, GELLER J, BANGSBERG DR, PATTERSON TL, DANIEL M, KERR T. *et al.* The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. **Aids** 2007;21:1175-1183.
- BLUMENTHAL JA, BABYAK MA, DORAISWAMY PM, WATKINS L, HOFFMAN BM, BARBOUR KA *et al.* Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. **Psychosom Med** 2007;69:587-596.
- SJOSTEN N, KIVELA SL: The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. **Int J Geriatr Psychiatry** 2006;21:410-418.
- HENGEL RL, WATTS NB, LENNOX JL.: Benign symmetric lipomatosis
- associated with protease inhibitors. **Lancet**. 1997; 350:1596.
- CARR A, SAMARAS K, BURTON S, LAW M, FREUND J, CHISHOLM DJ *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **Aids** 1998;12:F51-F58.
- ROBINSON FP, QUINN LT, RIMMER JH. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. **Biol Res Nurs** 2007; 8:177-185.

23. FISHER SD, MILLER TL, LIPSHULTZ SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. **Atherosclerosis** 2006;185:1-11.
24. DUONG M, PETIT JM, MARTHA B, GALLAND F, PIROTH L, WALLDNER A. *et al.* Concentration of circulating oxidized LDL in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents: relation to HIV-related lipodystrophy. **HIV Clin Trials** 2006; 7:41-47.
25. DELL'ISOLA C, APREA L, PIZZELLA T, IZZO C. Effect of anti-retroviral therapy on body composition changes: a literature review. **Infez Med** 2006;14:5-12.
26. KOHLER JJ, LEWIS W. A brief overview of mechanisms of mitochondrial toxicity from NRTIs. **Environ Mol Mutagen** 2007;48:166-172.
27. CARR A, MILLER J, EISMAN JA, COOPER DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. **Aids** 2001;15:703-709.
28. MACERA CA. A home-based exercise program for women with HIV. **Clin J Sport Med** 2007;17:172.
29. O'BRIEN K, NIXON S, GLAZIER RH, TYNAN AM. Progressive resistive exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. **Cochrane Database Syst Rev** 2004:CD004248.
30. CADE WT, REEDS DN, MITTENDORFER B, PATTERSON BW, POWDERLY WG, KLEIN S. *et al.* Blunted lipolysis and fatty acid oxidation during moderate exercise in HIV-infected subjects taking HAART. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2007; 292:E812-819.
31. ROUBENOFF R, MCDERMOTT A, WEISS L, SURI J, WOOD M, BLOCH R. *et al.* Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. **Aids** 1999;13:231-239.
32. SMITH BA, NEIDIG JL, NICKEL JT, MITCHELL GL, PARA MF, FASS RJ. Aerobic exercise: effects on parameters related to fatigue, dyspnea, weight and body composition in HIV-infected adults. **Aids** 2001;15:693-701.
33. GRINSPOON S, CORCORAN C, PARLMAN K, COSTELLO M, ROSENTHAL D, ANDERSON E. *et al.* Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med** 2000;133:348-355.
34. BOPP CM, PHILLIPS KD, FULK LJ, HAND GA. Clinical implications of therapeutic exercise in HIV/AIDS. **J Assoc Nurses AIDS Care** 2003;14:73-78.
35. ROUBENOFF R, WEISS L, MCDERMOTT A, HEFLIN T, CLOUTIER GJ, WOOD M. *et al.* A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. **Aids** 1999;13:1373-1375.
36. PERSHIN BB, GELIEV AB, TOLSTOV DV, KOVALCHUK LV, MEDVEDEV VY. Reactions of immune system to physical exercises. **Russ J Immunol** 2002;7:2-24.
37. BOASSO A, HERBEUVAL JP, HARDY AW, ANDERSON SA, DOLAN MJ, FUCHS D. *et al.* HIV inhibits CD4+ T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells. **Blood** 2007;109:3351-3359.
38. KRAEMER WJ, ADAMS K, CAFARELLI E, DUDLEY GA, DOOLY C, FEIGENBAUM MS *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc** 2002;34:364-380.
39. MAGGI P, MASERATI R, ANTONELLI G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? **AIDS Rev** 2006;8:204-209.
40. MOOSER V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? **Aids** 2003;17(Suppl 1):S65-S69.
41. LORENZ MW, STEPHAN C, HARMJANZ A, STASZEWSKI S, BUEHLER A, BICKEL M *et al.* Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. **Atherosclerosis** 2007.
42. JIANG B, HEBERT VY, LI Y, MATHIS JM, ALEXANDER JS, DUGAS TR. HIV antiretroviral drug combination induces endothelial mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species production, but not apoptosis. **Toxicol Appl Pharmacol** 2007; 224:60-71.
43. SHIMADA K, KISHIMOTO C, OKABE TA, HATTORI M, MURAYAMA T, YOKODE M *et al.* Exercise training reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via nitric oxide. **Circ J** 2007;71:1147-1151.
44. DE SAINT MARTIN L, VANDHUICK O, GUILLO P, BELLEIN V, BRESSOLLETTE L, ROUDAUT N *et al.* Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). **Atherosclerosis** 2006;185:361-367.
45. FITCH KV, ANDERSON EJ, HUBBARD JL, CARPENTER SJ, WADDELL WR, CALIENDO AM *et al.* Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. **Aids** 2006; 20:1843-1850.
46. BIRK TJ, MACARTHUR RD, LIPTON LM, LEVINE SD. Aerobic exercise training fails to lower hypertriglyceridemia levels in persons with advanced HIV-1 infection. **J Assoc Nurses AIDS Care** 2002;13:20-24.
47. AGIN D, GALLAGHER D, WANG J, HEYMSFIELD SB, PIERSON RN, JR., KOTLER DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. **Aids** 2001;15:2431-2440.
48. ENGELSON ES, AGIN D, KENYA S, WERBER-ZION G, LUTY B, ALBU JB *et al.* Body composition

and metabolic effects of a diet and exercise weight loss regimen on obese, HIV-infected women. **Metabolism** 2006;55:1327-1336.

49. NEIDIG JL, SMITH BA, BRASHERS DE. Aerobic exercise training for depressive symptom management in adults living with HIV infection. **J Assoc Nurses AIDS Care** 2003;14:30-40.

50. BAIGIS J, KORNIWICZ DM, CHASE G, BUTZ A, JACOBSON D, WU AW. Effectiveness of a home-based

exercise intervention for HIV-infected adults: a randomized trial. **J Assoc Nurses AIDS Care** 2002;13:33-45.

51. MAHLKNECHT U, DENG C, LU MC, GREENOUGH TC, SULLIVAN JL, O'BRIEN WA, HERBEIN G. Resistance to apoptosis in HIV-infected CD4⁺ T lymphocytes is mediated by macrophages: role for Nef and immune activation in viral persistence. **J Immunol** 2000;165:6437-6446.