

André Luiz Estrela

Efeito do exercício agudo nos níveis circulantes do hormônio de crescimento em pré-púberes HIV-1 positivos

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof Álvaro Reischak de Oliveira

Colaboradora: Dra Carmem Lúcia Oliveira da Silva

Porto Alegre

2006

CATALOGAÇÃO NA FONTE

E82e Estrela, André Luiz
Efeito do exercício agudo nos níveis circulantes do hormônio de crescimento em pré-puberes HIV-1 positivos. / André Luiz Estrela. - Porto Alegre: Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
80 f. : il., tab.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Crianças. 2. HIV. 3. Hormônio de crescimento. I. Título. II. Oliveira, Álvaro Reischak, orientador. III. Silva, Carmem Lúcia Oliveira da, colaboradora.

CDU: 796.616-053.2

Dedico este esforço a memória do meu pai, a perseverança de minha mãe, a determinação de minha irmã e ao futuro de minha filha.

Resumo

As variações imunológicas causadas pelo vírus HIV possuem uma grande variação de possibilidades de debilitar as células que apresentam CD4 ou seus coreceptores CCR5 e CXCR4 (*Martinez et al. 1996, Bajetto et al 1997*). As alterações celulares iniciam no Sistema Nervoso Central que é o primeiro órgão a ser infectado em contato com o HIV. Quando chega ao SNC o vírus inicia uma série de complexas interações entre as citocinas e ativa os alvos da infecção que são as células microgliais causando encefalopatia e neuropatia (*Cohen et al. 1999*). Algumas interações ocorrem através do eixo hipotalâmico/hipofisário. O vírus HIV age na hipófise anterior e interfere na liberação de hormônio do crescimento. A homologia observada entre os pentapeptídeos da gp120/HIV e o GHRH (*Growth Hormone Release Hormone*) demonstram claramente que a gp120/HIV pode interferir com os receptores de VIP/GHRH no hipotálamo e/ou na hipófise para suprimir diretamente os eventos do GHRH no sistema de liberação do GH (*Growth Hormone*) (*Mulrone et al. 1998*). Este fator é sempre associado a qualquer outro sintoma da infecção causada pelo HIV. As alterações clínicas mais importantes desta associação é representada pelo atraso no desenvolvimento em crianças e por perda de massa magra nos adultos (*Laue et al. 1990, Mc Kinney et al. 1993*).

As alterações apresentadas no controle endócrino regulam a liberação de hormônios anabólicos e catabólicos demonstrando a relação com o sistema imune. O exercício físico ativa a ativação do eixo Hipotalâmico/Hipofisário e gera aumento na secreção de Hormônio do Crescimento (*Rowland 1993*) estimulando efeitos como o aumento da síntese proteica com a promoção do ganho de massa muscular e estimula o crescimento dos ossos. Este processo é maior no exercício agudo do que no exercício crônico. O controle adequado da intensidade e da duração do exercício físico pode equilibrar os benefícios de um programa inicial de treinamento como complemento ao tratamento da doença. As crianças HIV- sofrem alterações induzidas pelo exercício no sistema imune incluindo aumento nos leucócitos, aumento na resposta proliferativa dos leucócitos e aumento na função das células NK e

LAK. O interessante é que as crianças HIV+ demonstram menor habilidade para mobilizar neutrófilos e as células que ativam os linfócitos, principalmente NK que crianças HIV- (*Pedersen; Hoffmann-Goetz; 2000*).

Palavras chave: CRIANÇAS. HIV. HGH. HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Abstract

The immune alteration caused by HIV has a great variation of choices to debilitate the cells who present CD4 or their co receptors CCR5 and CXCR4 (*Martinez et al. 1996, Bajetto et al. 1997*). The cell alterations began at the central neural system which is the first organ to be infected in the contact to HIV. When arrives the CNS the HIV began a series of complex interactions between cytokines and activated the infection targets which are microgliais cells and cause encephalopathy and neuropathy (*Cohen et al. 1999*). Some interactions between the immune and endocrine systems are made through hypothalamic/pituitary axis. The HIV virus acts in the anterior pituitary and interfere on release of growth hormone. The observed homology between the pent peptide of gp120/HIV and the GHRH, clearly demonstrate that gp120 can interact with the receptors of VIP/GHRH in the hypothalamus and/or pituitary to suppress directly the events that mediate endogenous GHRH on the release system of GH (*Mulroney et al. 1998*). This factor is always been associate to any other harmful symptom of the infection by HIV. The clinical manifestation of this association has been represented as growth delay in children and wasting in adults (*Laue et al. 1990; Mc Kinney et al, 1993*). The alteration presented in endocrine control regulates the release of anabolic and catabolic hormones and demonstrate a relationship with immune system. Physical exercise activates the hypothalamic/pituitary axis and causes an increase in the release of GH (*Rowland 1993*), stimulate effects like the increase of the protein synthesis and promote muscular mass gain and stimulate the growth of the bones. This process is bigger in acute than in the chronic exercise. The right control of intensity and duration of the physical exercise could balance the benefits of an initial training program to complement treatment of disease. The children not infected with HIV virus induced by exercise alterations in immune system including increase in leukocyte counts, increase the proliferate response of leukocytes and increase the function of Natural Killer cells and limphokine activated killer (LAK). The interesting is that children HIV+ demonstrate lower ability to mobilize neutrophils and the cells that activate NK lymphocyte then children HIV- (*Pedersen; Hoffmann-Goetz; 2000*).

Keywords: CHILDREN. HIV. HGH. GROWTH HORMONE.

Lista de Ilustrações

Figura 01 – Esquema demonstrativo do Sistema Imune e suas principais células

Figura 02 – Esquema demonstrativo das estruturas que compõem o vírus HIV-1

Figura 03 – Estrutura genômica do vírus HIV-1

Figura 04 - Ergoespirômetro Medical Graphics CPX/D

Figura 05 – Frequencímetro Polar S610

Figura 06 – Plicômetro Lange Skinfold Caliper

Figura 07 – Balança Urano PS 180

Figura 08 – PKR 120R Refrigerated Centrifuge

Figura 09 – Capela do laboratório de Bioquímica do exercício LAPEX

Figura 10 – Freezer Nuair -86° Ultralow – RevCo Technologies

Gráfico 01 – Perfil Imunológico pré-exercício

Gráfico 02 – Perfil Imunológico pós-exercício

Gráfico 03 – Perfil Imunológico repouso

Gráfico 04 – Comportamento RNA HIV

Gráfico 05 – Relação CD4:CD8

Gráfico 06 – Comportamento hGH

Lista de Tabelas

Tabela 01 – Sequência de pentapeptídeos gp120, GHRH e VIP

Tabela 02 – Características gerais

Tabela 03 – Dobras cutâneas

Tabela 04 – Perímetros

Tabela 05 – Perfil Imunológico pré-exercício

Tabela 06 – Perfil Imunológico pós-exercício

Tabela 07 – Perfil Imunológico repouso

Tabela 08 – RNA HIV – pré, pós-exercício e repouso

Tabela 09 – Relação CD4:CD8 pré, pós-exercício e repouso

Tabela 10 – hGH comportamento pré, pós-exercício e repouso

Lista de siglas, abreviaturas e símbolos

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CCR5 – Quimioquina receptora

CD4 – Proteína de Membrana CD="cluster of differentiation"

CRH – Hormônio liberador da corticotropina

CXCR4 – Quimioquina de fusão

FC – Frequência cardíaca

GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento humano

GHRP-2 – Hormônio liberador do peptídeo do crescimento 2

gp120 – glicoproteína de envelopamento de 120 kDa

gp41 – glicoproteína de envelopamento de 41 kDa

hGH – Hormônio do crescimento humano

HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

LAK – Ativação da linfoquina matadora – destruição de células tumorais sem sensibilização por antígeno

MHC – Complexo de histocompatibilidade principal

TLR – Terminação longa repetida

TR – transcriptase reversa

VE – Ventilação

VIP – Peptídeo intestinal vasoativo

$VO_{2\text{máx}}$ – Consumo de Oxigênio máximo

$VO_{2\text{pico}}$ – Consumo de Oxigênio de pico

Sumário

		P
1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	PERFIL ENDÓCRINO.....	28
2.2	PERFIL IMUNE.....	30
2.3	AÇÃO VIRAL.....	33
2.4	SECREÇÃO E LIBERAÇÃO DE HGH.....	38
2.5	TERAPIA ANTI-RETROVIRAL.....	39
2.6	EXERCÍCIO FÍSICO.....	41
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL.....	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
4	MÉTODO	45
4.1	DELINEAMENTO.....	45
4.2	PROCESSO DE AMOSTRAGEM E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	45
4.3	AMOSTRA.....	45
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	46
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	46
4.6	CAMPO DE PESQUISA.....	47
4.7	INSTRUMENTOS PARA O REGISTRO DOS DADOS.....	47
4.8	TAMANHO DA AMOSTRA.....	47
4.9	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	50
5	SEQÜÊNCIA DE PROCEDIMENTOS	51
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	51
5.2	AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA.....	52
5.3	AVALIAÇÃO SANGÜÍNEA.....	52
5.4	PERFIL ENDÓCRINO.....	53
5.4.1	HGH.....	53
5.5	PERFIL IMUNE.....	53
5.5.1	Linfócitos (Cd3, Cd4 E Cd8).....	53
5.5.2	Rna/Hiv.....	54
5.6	LABORATÓRIOS.....	54
5.7	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	57
6	RESULTADOS	58
6.1	CARACTERISTICAS GERAIS.....	58
6.2	CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS.....	60
6.3.1	Dobras Cutâneas.....	60
6.3.2	Perímetros.....	61
6.4	PERFIL IMUNE.....	62
6.4.1	Pré Exercício.....	62
6.4.2	Pós Exercício.....	63
6.4.3	Repouso.....	64
6.5	RNA/HIV.....	65
6.5.1	Relação Cd4: Cd8.....	66
6.6	PERFIL ENDÓCRINO.....	67
6.7	INTERAÇÃO HGH/RNA HIV.....	69

7	DISCUSSÃO.....	70
8	CONCLUSÃO.....	82
9	REFERÊNCIAS.....	83
10	ANEXOS.....	91

1 INTRODUÇÃO

A epidemia de AIDS causada pelo vírus HIV-1 evoluiu progressivamente de doença fatal no seu surgimento na década de 80 à infecção crônica com sobrevivência prolongada nos dias atuais (*Futterman et al. 2000*). Muitas crianças infectadas por transmissão vertical apresentam índice de sobrevivência elevado devido a alta eficácia na terapia anti-retroviral nos testes periódicos de controle do nível de imunossupressão (*Taha et al. 1999*) e na disponibilidade de medicamentos profiláticos que buscam tratar e prevenir as infecções oportunistas com alterações no curso de tratamento da infecção (*Laufer et al. 2000*).

A alteração causada pelo vírus HIV-1 nos indivíduos infectados causa uma grande variedade de opções para o vírus debilitar as células do organismo que apresentem o CD4 ou seus correceptores CCR5 ou CXCR4 (*Martinez et al. 1996, Bajetto et al. 1997*). As alterações celulares ocorrem primeiramente no sistema nervoso central (SNC), o principal órgão a ser infectado ao contato com o vírus HIV-1. Quando chega ao SNC o HIV-1 inicia uma série de complexas interações entre a rede de citocinas e ativa os alvos da infecção que são as células microgliais causando encefalopatia e neuropatia (*Cohen et al. 1999*). Algumas interações entre os sistemas imunológico e endócrino ocorrem através do eixo hipotalâmico/hipofisário. O vírus HIV-1 age na adenohipófise interferindo na secreção de hormônio do crescimento humano (hGH) devido a homologia encontrada nas sequências de pentapeptídeos da gp120/HIV e do GHRH, demonstrando que a gp120 pode interagir com os receptores de VIP/GHRH hipotalâmico e/ou hipofisário para suprimir diretamente os eventos sinalizadores da mediação do GHRH endógeno no sistema de secreção do hGH. Este fator é associado a outros sintomas da infecção do HIV-1 ocorrendo manifestações clínicas fisicamente representadas pelo retardo no desenvolvimento em crianças e a síndrome do emagrecimento em adultos (*Laue et al. 1990; Mc Kinney et al, 1993*).

As alterações causadas ao controle endócrino que regula a secreção dos hormônios anabólicos e catabólicos apresentam interrelação com o sistema imune. O exercício físico atua no eixo hipotalâmico/hipofisário causando um aumento na secreção de hGH (*Rowland 1993*), estimulando efeitos como o aumento da síntese protéica com ganho de massa

muscular e estímulo ao crescimento da estrutura óssea, acontecendo mais intensamente no exercício agudo que no exercício crônico, porém com duração reduzida. Ocorre simultaneamente a ativação do eixo hipotalâmico/hipofisário/adrenal com a secreção de corticóides (cortisol em humanos) que apresenta efeitos anti reprodutivo, anti crescimento, imunossupressor e catabólico. O controle adequado dos níveis de intensidade e duração deve equilibrar os benefícios adquiridos com a realização das sessões iniciais de um programa de exercícios físicos complementar ao tratamento da doença causada pelo vírus HIV-1. Nas crianças não portadoras do vírus HIV-1 (soronegativas), o exercício físico induz a alterações no sistema imune incluindo alterações nos leucócitos, na resposta proliferativa dos leucócitos, na função dos linfócitos *natural killer* (NK) e nas *killer* ativadas por linfoquinas (LAK). O interessante é que as crianças portadoras do vírus HIV-1 (soropositivas) demonstram uma alteração na habilidade de mobilizar os neutrófilos e as células que realizam a ativação da atividade dos linfócitos NK (*Pedersen; Hoffmann-Goetz; 2000*). O mecanismo responsável pelo recrutamento celular defeituoso ainda não foi completamente elucidado, mas compreende:

- Um enfraquecimento na resposta aos hormônios do estresse (o aumento nas catecolaminas e no hormônio do crescimento durante o exercício físico é diminuído nas crianças soropositivas);

- Baixa expressão de β -receptores na membrana das células NK, normalmente as células NK são as mais responsivas a noradrenalina através dos β -receptores na membrana;

- Crianças HIV+ possuem simplesmente uma reserva menor de células disponíveis para o recrutamento (*Pedersen; Hoffmann-Goetz; 2000*).

Os estudos que visam determinar as anormalidades do crescimento em crianças HIV+ e AIDS devem avaliar a atividade dos sistemas endócrino, imunológico e nutricional envolvidos no crescimento e no desenvolvimento infantil (*Kaufman et al. 1997*).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Um agente estressor é um evento ou atividade que cause estresse. O estresse é definido como o estado manifestado por uma síndrome específica que consiste de todas as mudanças induzidas dentro do sistema biológico; uma ruptura na homeostase corporal e o esforço máximo para readquirir o equilíbrio (*Selye 1956 apud Plowman 2003*). O sistema biológico aqui é o corpo humano e a síndrome específica é a Síndrome de Adaptação Geral, que consiste de três estágios nas reações a um estressor:

- O estágio de Alarme-Reação: choque e o contrachoque;
- O estágio de resistência e
- O estágio da exaustão.

No estágio de Alarme-Reação o corpo responde ao estressor com a ruptura da homeostase (Choque). Imediatamente tenta recuperar o equilíbrio (Contrachoque). Se o corpo tem capacidade de se ajustar a resposta é moderada e vantajosa para o organismo. Este é o estágio de resistência ou de adaptações. Porém se o estresse se torna crônico ou a aquisição da adaptação é perdida o corpo entra no estágio da exaustão. A este ponto as alterações são rotuladas como *tríade de sintomas*:

- Aumento da medula e do córtex adrenal;
- Diminuição dos tecidos linfático e do timo;
- E úlceras no trato digestivo.

Os mecanismos reguladores do sistema hormonal e neural estão envolvidos na resposta ao estresse. O hipotálamo, por ser uma estrutura tanto endócrina quanto neural, coordena a resposta corporal com a estimulação do sistema nervoso simpático e das glândulas endócrinas.

2.1 PERFIL ENDÓCRINO

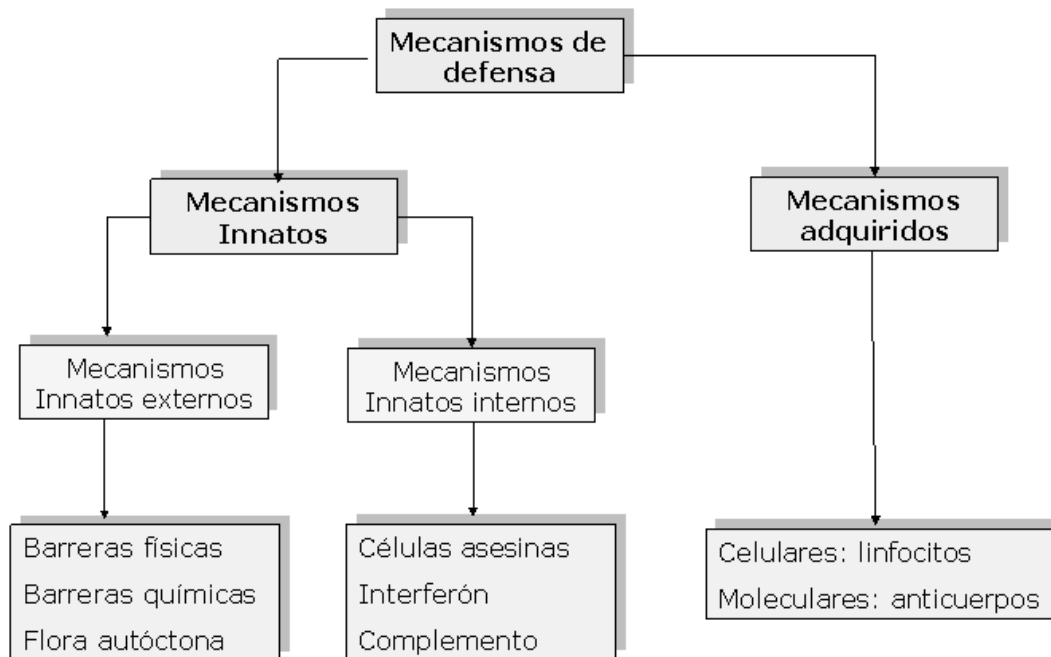
O SNC interage com todo o organismo através de uma rede de transmissores, enzimas, proteínas e hormônios. Os hormônios regulam quase todas as funções corporais, mas principalmente as relacionadas ao metabolismo e ao crescimento. A infecção pelo vírus HIV-1 promove diversas alterações ao causar alterações no sistema imunológico e também no efeito regulador do sistema hormonal (*Plowman 2003; Wilmore 1999*). O desenvolvimento hormonal de crianças soropositivas apresentou resultados de T₃ (Triiodotironina), T₄ (Tiroxina) e TSH (Hormônio estimulante da tireóide) em níveis normais, demonstrando o estado inalterado do eixo hipotalâmico/hipofisário, mantendo elevada a captação de glicose pelas células, a glicólise e a glicogênese atuando no metabolismo dos carboidratos, estimulando a transformação dos lipídios em ácidos graxos livres no plasma e acentuando a oxidação através do aumento significativo da velocidade de secreção do colesterol para a manutenção do equilíbrio no nível plasmático das lipoproteínas (*Laue e Pizzo 1990*). As medidas de hGH (Hormônio do crescimento) e de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina-1) apresentaram resultados considerados normais para idade (*Laue et al., 1990; Lepage et al., 1991*).

O exercício físico é um potente agente estressor. No exercício agudo a função predominante é a regulação dos sistemas metabólico e cardiovascular (*Bunt 1986 apud Plowman 2003*). As alterações decorrentes do exercício agudo mobilizam combustível para a produção energética de ATP necessária ao suporte da contração muscular (ação do glucagon, da adrenalina, da noradrenalina, do hGH e do cortisol sob a influência permissiva da T₃) e a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose (tecido neural utiliza somente glicose para a produção de energia). O sistema cardiovascular é alterado com o aumento da função cardíaca e o aumento da oferta de sangue para a musculatura exercitada, sendo primariamente realizado pelos hormônios adrenalina e noradrenalina com o suporte do neurotransmissor noradrenalina. O ADH ou vasopressina e a aldosterona são hormônios importantes para a manutenção estável do nível dos fluídos e do balanço eletrolítico do controle do volume sanguíneo e da pressão arterial.

A resposta da estimulação aguda (exercício físico ou fármaco) aos hormônios regulados pelo eixo hipotalâmico/hipofisário apresentam no lobo anterior da hipófise respostas positivas nos quatro hormônios tróficos, ou seja, os hormônios que afetam o funcionamento das outras glândulas endócrinas (aumentam ACTH, TSH, FSH e não altera LH). Já os hormônios não tróficos apresentam respostas com o aumento do hormônio do crescimento proporcionalmente a intensidade e a duração do estímulo. A resposta orgânica, quando insuficiente, pode ser associada a possíveis altas concentrações de hGH e/ou a níveis diminuídos de receptores periféricos, IGF-I e IGF-II. Para que os estímulos atinjam os níveis otimizados deve-se observar o período mínimo de uma hora e vinte minutos de intervalo entre os estímulos (*Wilmore et al. 1999; Eliakim et al. 1999*).

Existem diversas etiologias possíveis que podem explicar a associação da deficiência de hGH e a infecção pelo HIV-1 (*Mota et al. 1995*). A infecção aparentemente diminui a produção ou liberação de hGH e a secreção de hormônios andrógenos, mesmo antes do desenvolvimento da AIDS e do comprometimento do perfil imunológico. Esta associação suporta a idéia que a própria deficiência de hGH leva a perda de massa magra e diminui a capacidade do organismo de restaurar o sistema imune estressado (*Kaufman et al. 1997*).

Apesar dos estudos apresentarem resultados controversos quanto as respostas na secreção de hGH, as crianças soropositivas ainda apresentam anormalidades no crescimento, sendo proporcionalmente menores tanto no peso quanto na altura (*McKinney et al., 1993*).



4

Figura 01 – Esquema demonstrativo do Sistema Imune e suas principais células.

2.2 PERFIL IMUNE

A função primária do sistema imune é o reconhecimento dos antígenos estranhos, mobilização da resposta às substâncias patogênicas, a retirada dos excessos e o retorno ao estado de descanso inicial para responder eficientemente a outro antígeno ou a um segundo desafio com o mesmo antígeno com mais potência.

O sistema imune pode ser dividido em dois ramos separados, porém inter relacionados: o inato (não específico) e o adaptativo (específico) (Plowman 2003 apud Marieb 2001) Figura 1.

O ramo Inato/natural consiste de componentes celulares e barreiras físicas. A pele intacta e as membranas das mucosas são as maiores barreiras físicas. As células primárias são os linfócitos NK, os neutrófilos e os macrófagos. Os mediadores solúveis são o complemento e as proteínas de fase aguda e o sistema inato atua na forma de lise celular, opsonização e fagocitose. A função principal do ramo inato é a resposta inflamatória em

decorrência de lesões (térmicas ou físicas) quando ocorre a necessidade de concentrar as células imunes no local da inflamação através de quatro processos: Vasodilatação e aumento do suprimento de sangue para a área; aumento da permeabilidade dos capilares; quimiotaxia (aumento direcionado na migração das células) e leucocitose (aumento do número de leucócitos) (*Natale 2000; Pedersen e Hoffman-Goetz 2000*).

O ramo adaptativo do sistema imune apresenta o reconhecimento e a reação seletiva específica para a destruição do material estranho, isto é antígeno específico, sistêmico e possui memória. O ramo adaptativo é dividido em humoral (anticorpos secretados por células B) e imunidade mediada por células (linfócitos T que atacam diretamente as células infectadas por viroses, parasitas, células cancerosas por lise celular; liberação de mediadores químicos; ativação dos linfócitos e macrófagos). A habilidade corporal de resposta imune especializada é baseada em proteínas específicas chamadas MHC (complexo de histocompatibilidade principal). As MHC são marcadores de membranas que cada pessoa possui como identidade única (exceto gêmeos). Os componentes celulares são os linfócitos T e B. Os mediadores solúveis são as citocinas, os anticorpos e o complexo de complemento e os processos de ação são de lise celular, neutralização, opsonização e indiretamente fagocitose - *Figura 01*.

Durante a resposta imune adaptativa o organismo invasor é inicialmente englobado pelos macrófagos que os processam e apresenta o resultado aos linfócitos T auxiliar (CD4+). As células T CD4+ são ativadas por mediadores protéicos (linfocinas) produzidas em efeito cascata, que atuam sobre outras células do sistema imune e da medula óssea. Em um determinado estágio ocorre a secreção de Interleucina-2 (IL-2) que ativa a produção de uma segunda classe de células T, as células T citotóxicas (CD8+). As células T CD4+ reagem com antígenos específicos apresentados por MHC classe II e as células T CD8+ reagem a antígeno específicos apresentados por MHC classe I (*Pedersen e Hoffman-Goetz L 2000*).

Os linfócitos T CD4+ e as células da linhagem dos monócitos/macrófagos são os principais alvos da infecção pelo vírus HIV-1. Contudo qualquer molécula que expresse o

CD4+ junto com um co-receptor (quimioquinas) apropriado pode potencialmente ser infectada pelo vírus HIV. Em estudos *in vitro* algumas células primárias foram infectadas sem a presença de CD4+ e seus co-receptores, dentre as quais células do dendrito folicular, células microgliais, astrócitos e oligodendrócitos (*Laufer; Scott 2000*). Na infecção pelo HIV o organismo é constantemente ativado em resposta à persistente replicação viral. O vírus HIV subverte o sistema imune por indução e utilização do próprio sistema para o aumento da capacidade de replicação viral (*Pedersen e Hoffman-Goetz 2000; Natale 2000*). Neste período a contagem de T CD4+ diminui a ponto de desenvolver doenças neurológicas na forma de encefalopatias (*Pedersen e Hoffman-Goetz 2000*).

Os níveis de células T CD8+ variam com o decorrer da infecção, mantendo-se altos, em níveis supernormais, por longos períodos (*Cohen et al. 1999*). As células T CD4+ liberam fatores de crescimento e diferenciação (IL-5 e IL-13) para células B, acelerando sua proliferação. A memória ativa será determinada por proteínas de membrana com características antígeno específicas (*Pizzo e Wilfert 1998*). Na ausência das linfocinas derivadas das células T o resto do sistema imune fica quase totalmente paralisado, perdendo as capacidades de hiperativação das células B; proliferação espontânea dos linfócitos; ativação dos monócitos; aumento na expressão dos marcadores de ativação nos T CD4+ e T CD8+; hiperplasia do tecido linfático (nos estágios iniciais); aumento da secreção de citocinas pro inflamatória e de aumento dos receptores solúveis de IL-2 (proliferação de cel. T CD4+).

2.3 AÇÃO VIRAL

O HIV é um membro da família dos retrovírus, sendo caracterizado por uma enzima, a Transcriptase Reversa (TR), que permite ao vírus copiar seu RNA em duplo filamento de

DNA a fim de servir como modelo para a replicação. Juntamente com a família dos retrovirus o HIV é classificado como um lentivirus e caracterizado por apresentar três regiões principais. São elas a *gag*, região do código nucléico, *pol*, região da polimerase e *env* a região das proteínas de ligação (*Pizzo e Wilfert 1998*).

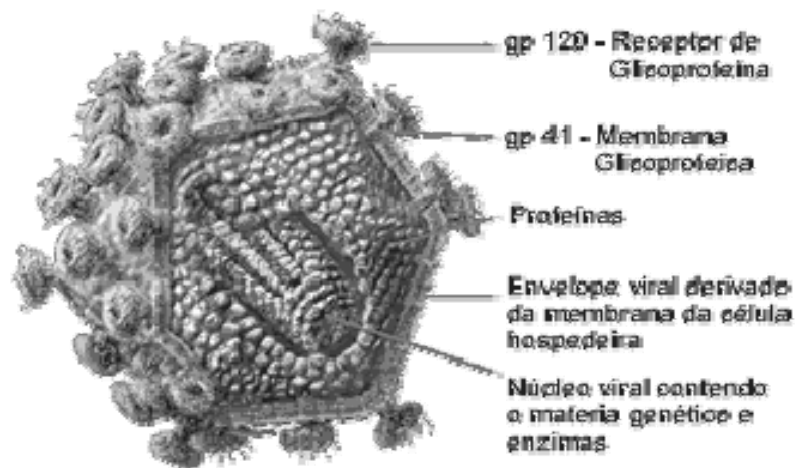


Figura 02 – Esquema demonstrativo das estruturas do vírus HIV-1.

A ação viral inicia com a ligação da glicoproteína gp120, componente que apresenta grande afinidade com as células alvo via receptores CD4 e a sete co-receptores transmembrana. A fusão viral ocorre através do domínio da gp41, outro componente da gp160 (precursora da gp120 e gp41). Esta interação induz a diversas mudanças e adaptações na ligação viral, permitindo a participação de moléculas de co-receptores e expondo porções da gp41 que consistem em um pacote de seis hélices com três regiões interiores e três canais hidrofóbicos altamente conservados. O código viral entra na célula e o RNA viral é reversamente transcrito em duplo filamento de DNA no citoplasma por transcriptase reversa codificada do vírus. O duplo filamento de DNA do HIV associado à enzima viral integrase é um produto do gene *pol* e viaja até o núcleo onde é inserido no DNA do cromossoma (*Pizzo e Wilfert, 1998*).

A ativação celular ocorre através do RNA mensageiro viral que ordena a produção de novos vírus. A face externa do vírus contém a glicoproteína codificada pelo HIV e a medida

que o vírus se liga na membrana plasmática das células hospedeiras, ocorre a incorporação de porções desta membrana, incluindo proteínas derivadas de células infectadas. Após a fusão a proteína codificada do núcleo do HIV é liberada no citoplasma da célula hospedeira onde ocorre a Transcrição reversa do RNA viral no DNA do hospedeiro (Cohen et al. 1999).

Antes de liberar o vírus produzido na célula hospedeira, a transcriptase reversa e o RNAt (RNA transferidor do hospedeiro) estão associados ao RNA viral. O RNAt do hospedeiro possui a seqüência complementar do HIV, sendo usado pela transcriptase reversa como exemplo, iniciando na região 5' R-U5 da terminação longa repetida do vírus (TLR) o processo para produzir o fio negativo de DNA. A atividade da RNase H da transcriptase reversa degrada a região 5' R e induz novamente a síntese negativa do fio re-hibridizado com o mesmo ou outro RNA genômico. A síntese do fio positivo inicia com a replicação da 3' TLR (Cohen et al. 1999).

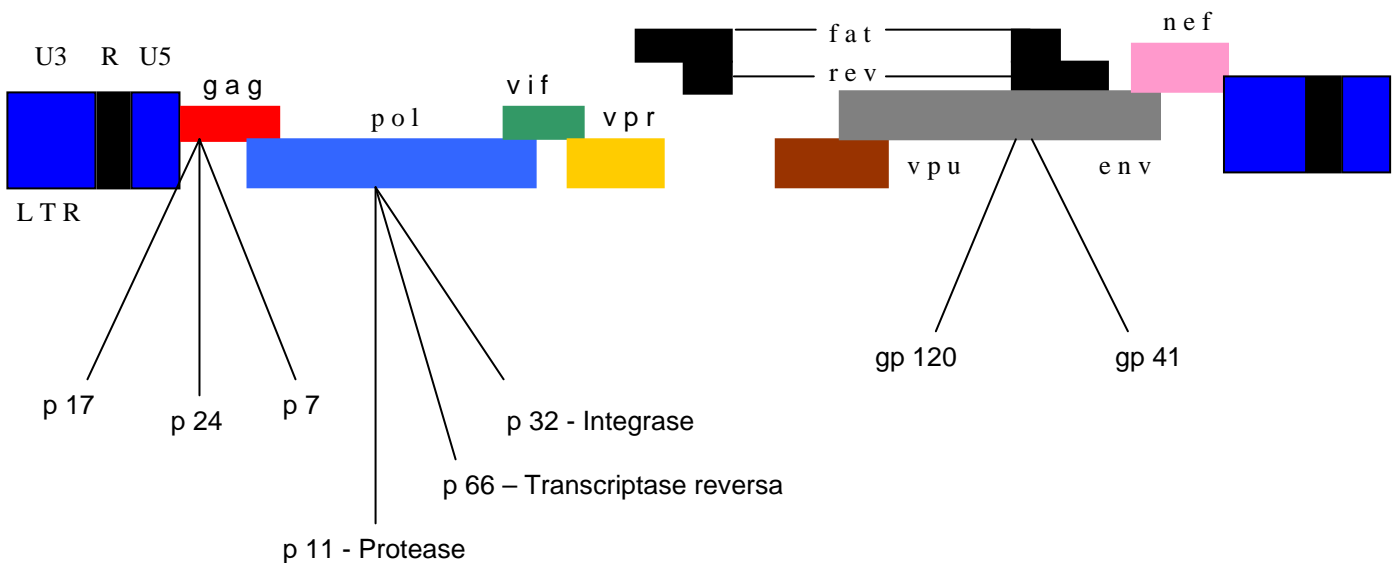


Figura 03 – Estrutura genômica do vírus HIV-1.

Alguns grupos de estudo buscaram determinar o tempo de ação plasmática do vírus encontrando valores médios de 02 (dois) dias (Ho et al 1995 and Wei et al 1995). Perelsen e colaboradores (1996) estimaram a meia vida plasmática entre 5 e 8 horas. A produção viral é proporcional ao número de células produtivas infectadas e ao número de vírus

produzido por célula implicando em que o nível plasmático de vírus no “estado de equilíbrio” seja abastecido por células alvo que são rápida e continuamente infectadas (*Paul 1998*).

Visando combater a replicação e mutação viral utiliza-se a terapia retroviral combinada resultando em decréscimo na curva da viremia plasmática de modo bifásico. A primeira fase de decréscimo ocorre após a primeira semana de tratamento. Após a primeira semana a curva da viremia torna-se menos inclinada indicando a existência de uma segunda fonte de viremia com uma meia vida plasmática aumentada em aproximadamente quatorze (14) dias incluindo fontes de células HIV infectadas de longa vida como macrófagos ou células dendríticas, células adormecidas que se tornam ativadas ou a liberação de vírus aprisionados na superfície da rede de células dos dendritos foliculares no tecido linfático (*Paul 1998*).

Outro fator que interfere no controle da doença é a grande diversidade genética apresentada pelo vírus, aqui divididos em dois grandes grupos:

- Variação intra-hospedeiro;
- Variação inter hospedeiros.

As análises das variações entre hospedeiros são particularmente úteis em estudos epidemiológicos sobre a transmissão viral intra e inter populações. A análise da seqüência das variações intra-hospedeiro pode esclarecer as complexas interações entre o hospedeiro e o vírus.

Primeiramente observou-se um comportamento do mecanismo bioquímico responsável pela diversidade na seqüência demonstrando que o erro tendente é da transcriptase reversa viral (*Roberts et al 1998; Takeuchi et al 1989*). Entretanto os estudos recentes demonstram que um grande percentual da diversidade está na seqüência de proteínas concentrada no gene responsável pelo envelopamento (*env*), sugerindo que a geração diversificada não é um evento isolado. Os hospedeiros apresentam outros fatores que exercem pressão seletiva na evolução da diversidade viral como meio para a mediação da resposta imune celular e humoral.

As diversificações são direcionadas para escapar da resposta imune do hospedeiro, da pressão das drogas retrovirais ou devido à mudança na ação dos co-receptores representados através das anormalidades na segmentação das glicoproteínas da membrana viral. Estas glicoproteínas virais externas realizam a ligação com o linfócito T CD4+ e seus co-receptores CXCR4 e CCR5, ativando a habilidade viral da fusão e iniciando o processo de infecção e replicação viral (*Petri e Mann 1994; Roitt 1994*). A gp120 tem a capacidade de realizar a ligação com o CD4+ nos linfócitos T e agir com o cerebrogalactosídeo nas linhas de células neurais, como receptor para a gp120, infectadas pelo HIV, mas com carência de CD4+. O cerebrogalactosídeo pertence à família dos glicolipídios e encontra-se de forma abundante nos oligodentrócitos do sistema nervoso central e nas células de Schwann no sistema nervoso periférico (*Petri e Mann 1994*). A gp120 do HIV é capaz também de realizar a ligação com outra membrana molecular no sistema nervoso central que não T CD4 nem cerebrogalactosídeo e funciona como receptor liderando a infecção das células neurais (*Hao et al. 1997*). A ligação da gp120 com a superfície da membrana de outras moléculas ocorre em regiões com proteínas de ligação específicas, como as hipervariáveis V1-V2 (*Martinez et al. 1996*) e a hipervariável alça V3 (*Louisirirotchanakul et al. 1997*).

A região da terceira variável (alça V3) é apontada como um determinante crítico das escolhas dos co-receptores (quimioquina CXCR4 de fusão e CCR5 quimioquina receptora) e tem capacidade de ligação com a protease da célula alvo (*Dean et al. 1996*). A região V2 da gp120 apresenta homologia nas seqüências de pentapeptídeos com peptídeo vasoativo intestinal (VIP), neuropeptídeo produzido e secretado por células imunocompetentes e responsável por mediar o processo inflamatório (*Gilles et al. 1998; Brenneman et al. 2000; Gomariz 2001*) e hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), o maior peptídeo que atua como fator de liberação do hGH. Baseado na seqüência homóloga entre gp120 e GHRH, determina-se que gp120 interage com os receptores hipotalâmico e hipofisário de VIP e GHRH, suprimindo diretamente os eventos da mediação endógena de GHRH que controlam a secreção de hGH (*Mulroney et al., 1998*); Veja detalhes na Tabela 1.

A ação do VIP ao estimular a liberação de GHRH no hipotálamo, torna aceitável o bloqueio da gp120 ao GHRH e ao VIP nos seus receptores hipofisários e inibem a secreção de hGH, sendo representado através de baixas concentrações de gp120, que já reduzem da liberação pulsátil de hGH (*Mulroney et al., 1998*).

Tabela 1: Seqüências dos pentapeptídeos apresentados em gp120 e subdivisões, GHRH, VIP e DAPTA (antagonista). *Mulroney et al. 1998 - Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 95 p1927-1932.*

<i>Peptídeos</i>	<i>Seqüência</i>
Gp120 isolada	
IIIB	Thr Thr Ser Tyr Thr
WMJ1	Ser Ser Thr Tyr Arg
SF-2	Thr Thr Asn Tyr Thr
GHRH	Thr Asn Ser Tyr Arg
VIP	
(Humanos, ratos ...)	Thr Asp Asn Tyr Thr
(Galinhas, porquinhos da india)	Thr Asp Thr Tyr Thr
DAPTA (D-Ala-Peptide T-amide)	d-Ala Ser Thr Thr Asn Tyr Thr - NH ₂

As informações suportam a concepção de que a infecção com o vírus HIV-1, não a progressão para AIDS, tem impacto na habilidade de produzir e liberar hGH.

2.4 SECREÇÃO E LIBERAÇÃO DE HGH

O hipotálamo é um centro coletor de informações relacionadas com o bem estar interno do organismo e o controle ocorre através da secreção de numerosos hormônios hipofisários com funções importantes.

Neurônios especiais no hipotálamo sintetizam hormônios de liberação e inibição que controlam a secreção dos hormônios adeno hipofisários. O controle ocorre através dos vasos porta hipotalâmico hipofisário que descem do hipotálamo ao pedúnculo hipofisário para fornecer sangue, transportando os hormônios hipotalâmicos de liberação ou inibição para o seio da adeno hipófise.

A secreção de hormônio do crescimento é controlada por dois fatores secretados no hipotálamo: hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) e o hormônio de inibição do hormônio do crescimento (GHIH ou somatostatina). A secreção de GHRH é realizada no núcleo ventro medial, que é sensível a hipoglicemia. As catecolaminas, a dopamina, a acetilcolina e a serotonina liberadas por diferentes sistemas neuronais no hipotálamo aumentam a velocidade de secreção (*Wilson et al. 1996*).

Devido ao efeito prolongado sobre a síntese de proteínas e o crescimento dos tecidos, o principal fator de controle da secreção de hGH a longo prazo é o estado nutricional dos tecidos, ou seja, o nível de nutrição protéica. A necessidade excessiva de proteínas celulares pelos tecidos como após um período de exercício intenso, promovem um aumento na secreção de hGH (*Sartorio et al. 2001*).

Os estímulos com efeitos na secreção de GHRH pelo hipotálamo com posterior estimulação da adeno hipófise para a secreção de hGH ocorrem a partir da diminuição da glicose ou dos ácidos graxos livres ou privação calórica prolongada, aumento de aminoácidos (arginina) e jejum, IV estágio do sono, exercício físico e estresse, puberdade, aumento dos hormônios androgênicos, dopamina, acetilcolina e serotonina (neurotransmissores), agonistas adrenérgicos, ácido aminobutírico e encefalinas e são inibidos através do aumento dos níveis intracelulares de AMPc e de cálcio (*Kern et al 1995*).

As respostas do hGH ao exercício, estresse, hipoglicemia e a arginina são reduzidas pelo bloqueio α adrenérgico e são aumentadas pelo bloqueio β adrenérgico. β bloqueadores causam bloqueio dos receptores β adrenérgicos prevenindo a ligação aos neurotransmissores, diminuindo o batimento cardíaco basal e reduzindo o $VO_{2máx}$ em indivíduos treinados (*Wilmore et al. 1999*).

A secreção diária de hGH é ligeiramente aumentada em crianças, sobe ainda mais durante o período da puberdade e depois declina em níveis adultos. A redução tardia adicional da secreção de hGH em resposta ao GHRH e a outros estímulos ocorre com o envelhecimento, podendo ser parcialmente responsável pelo declínio da massa corporal magra e da taxa metabólica bem como pelo aumento da massa adiposa (*Mendell 1994*).

2.5 TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Com o passar dos anos 90 dois fatores contribuíram para o entendimento da epidemia e a melhora na terapia de medicamentos para o combate a infecção do HIV em crianças:

- o advento de numerosos e potentes agentes antiretrovirais;
- a habilidade de quantificar precisamente o vírus contido no plasma.

Cálculos conseguem prever que para indivíduos nos quais o nível de vírus está estável, ocorre produção diária de aproximadamente 10 bilhões de unidades, apresentando uma meia vida plasmática de 6 horas. O alto índice de replicação viral é associado à implementação de regimes terapêuticos equivocados causando assim a destruição das células-alvo do sistema imune e também a extensa capacidade do vírus em mutar e se recombinar como resposta às pressões ambientais (*Viganó et al. 1999*).

Um grande número de estágios durante o ciclo de vida viral servem de alvo para os agentes que buscam o controle do avanço da doença.

Os primeiros agentes a serem desenvolvidos para o tratamento da infecção pelo HIV-1 foram os inibidores da transcriptase reversa viral (TR). Continuam sendo agentes importantes do “coquetel” terapêutico anti-HIV. A maioria dos inibidores da TR são análogos de nucleosídeos. Estes agentes agem como terminação da corrente de DNA por virtude de suas estruturas apresentarem carência de metade de 3' hidroxil necessária para o alongamento da corrente (*Cohen 1999*). O uso de inibidores de TR oferece algumas desvantagens como efeitos colaterais associados a fatores hematológicos e neurológicos, se usados sozinhos, a variação na replicação viral e a perda de efeito nas células

infectadas. A transcriptase reversa do RNA viral em DNA é acompanhada pela transcrição reversa do código viral. Esta polimerase apresenta um dos maiores índices de erro, com um erro para cada 10.000 nucleotídeos. Devido ao genoma viral apresentar aproximadamente o comprimento de 10.000 nucleotídeos determinando em média uma mutação por vírus. O desenvolvimento dos inibidores de protease baseados na estrutura cristalóide da protease tem como objetivo impedir a quebra da poliproteína precursora *gag* em p24 e p17, componentes necessários para a infectividade viral.

As evidências quanto ao estado dinâmico da replicação viral e mudança de células alvo foi primeiramente demonstrada entre os adultos tratados com inibidores da transcriptase reversa não análogos do nucleosídeo e da protease. A combinação de agentes que consigam inibir a reinfecção das células hospedeiras (Inibidores TR) com agentes que levam a liberação de vírus defeituosos e incapazes de infectar as células não infectadas pelo HIV-1 (Inibidores de Protease) resulta em uma potente ação retroviral. A recente descoberta da estrutura cristalóide da enzima integrase estimula a descoberta de agentes que possam inibir a transcrição reversa do RNA viral para o DNA do hospedeiro.

A medicação utilizada por crianças tem um papel importante na manutenção dos níveis de imunidade. De acordo com o consenso do Ministério da Saúde os parâmetros indicados ao início da terapia anti-retroviral baseia-se na classificação da infecção pelo HIV em crianças (*Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS, 2000*).

Clinicamente o tratamento anti-retroviral no Brasil tem sido indicado para pacientes com contagem de células linfócitos T CD4+ abaixo de 15% do total. Nos paciente entre os 06 e os 12 anos a recomendação para o início do tratamento ocorre a partir da diminuição abaixo de 200 células.mm³. Para a confirmar o início do tratamento é necessário que os resultados sejam repetidos em pelo menos duas vezes em exames simultâneos para melhor balizar o esquema anti-retroviral a ser utilizado.

As variações existentes nos resultados de carga viral são expressas em logaritmos. Os aumentos, reduções ou oscilações entre dois exames de carga viral menores do que 0,5

log¹⁰, (ou 03 vezes em relação ao anterior), não são consideradas significativas do ponto de vista clínico (*Ministério da Saúde 2001*).

A utilização da terapia anti-retroviral apresenta efeitos adversos, sendo os mais comuns náuseas, vômitos, diarreia, cefaléia e podem chegar a pancreatite, insuficiência hepática e miocardiopatia, de acordo com a classe, a dosagem, a periodicidade, a aderência e a tolerância do paciente.

2.6 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico induz a mudanças fisiológicas consideráveis no sistema imune. Alguns fatores clínicos de estresse (cirurgia, trauma, queimaduras) induzem a alterações hormonais e imunológicas que possuem similaridades com o exercício. O exercício representa um modelo aceito de quantificar o estresse físico (*Duarte et al. 1999*). O exercício tem a capacidade de induzir uma imunomodulação mediada por complexa interação entre hormônios, citocinas, fatores neurológicos e hematológicos promovendo leucocitose imediata que tem sua magnitude relacionada com a intensidade e a duração da atividade proposta (*Malm et al. 1999*). A leucocitose é a resposta ao aumento do número de células brancas (principalmente neutrófilos e linfócitos T CD4+, T CD8+, B e NK) (*Fernández et al. 1997*).

As alterações celulares (numéricas e funcionais) estão inter-relacionadas a alterações hormonais que ocorrem durante o exercício e os efeitos dos seguintes hormônios devem ser observados: catecolaminas, cortisol, hGH, esteróides sexuais e endorfinas, devendo também observar os fatores metabólicos como: glicose e glutamina (*Cannon 1993*).

O hormônio do crescimento humano (hGH) é liberado de modo pulsátil em cursos de tempo irregulares. A secreção de hGH está mais relacionada com a intensidade do que com a duração do estresse físico. O hGH não possui função principal no recrutamento induzido pelo exercício dos linfócitos em circulação, mas o treinamento em níveis intensos tem a capacidade de suprimir a função imune normal tornando os atletas mais suscetíveis ao

aumento do risco de infecções durante o período de transição entre o período de repouso para o de treinamento também comparado com o efeito do exercício agudo representado pela primeira sessão de treinamento (*Wilmore e Costill, 1999*). Entretanto a combinação do hGH com a adrenalina é responsável pelo recrutamento dos neutrófilos durante o estresse físico (*Maas et al. 2000; de Vries et al. 2002*). Devido a alta funcionalidade das células brancas, a contagem das células sofre uma pequena diminuição dos granulócitos, monócitos e da resposta de citocinas pro- e antiinflamatórias (*Nieman 1998*).

Em 1976, J. Sutton encontrou resultados para definir a intensidade do exercício em relação a secreção de hGH com a resposta situada entre 75 e 90% do VO_2 máx e após a hipoglicemia induzida por insulina de ação rápida na quantidade de $0,1 \text{ U.kg}^{-1}$. No exercício a resposta da elevação dos níveis de hGH ocorreu de 5 a 15 minutos após o início do estímulo e a resposta à insulina intravenosa ocorreu 15 a 30 minutos após alcançar os níveis máximos de hipoglicemia e aproximadamente 45 a 60 minutos após a administração. O exercício físico intenso tem a capacidade de aumentar a produção de hGH em até 50 vezes, sendo o nível normal em torno de 1 a 5 ng/ml (cerca de 10^{-10} M). A meia vida plasmática do hGH é de 20 minutos e a secreção diária esperada para um adulto normal é de 300 a 500 ng (*Mendell 1994*).

Na noite após uma sessão de exercícios físicos de moderada intensidade a liberação de hormônios continua a ocorrer durante o sono. O hGH sofre uma diminuição na primeira fase e um aumento na segunda fase do sono (*Kern et al. 1995*).

A ação do vírus HIV-1 é causadora das deficiências hormonais como estímulo da resposta a infecção crônica no sistema imunológico. Este conjunto de alterações inicia com a homologia entre o GHRH e a glicoproteína *env gp120* que inibe a secreção do hGH da hipófise anterior, causando deficiência no aumento e na recuperação dos tecidos lesados e na promoção do crescimento e do desenvolvimento dos órgãos do sistema neural, muscular e ósseo.

A partir dos dados apresentados questiona-se qual a capacidade do exercício agudo (moderado ou intenso) em alterar positivamente os níveis de produção e secreção de hGH

em crianças infectadas pelo HIV-1 sem causar alterações negativas na contagem de linfócitos totais CD3+, T CD4 e T CD8 e RNA HIV?

Caso ocorra a confirmação desta hipótese, qual deve ser a relação entre a contagem de RNA HIV e o hGH em decorrência do estresse causado pelo exercício físico após a sessão? De acordo com *Mulroney 1998* existe uma correlação negativa entre os níveis de carga viral e a secreção de hGH que não foi testada em crianças.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre o hGH e o RNA HIV-1 em crianças pré-púberes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito agudo do exercício moderado e intenso nos níveis circulantes de hormônio do crescimento (hGH), nos níveis de linfócitos totais CD3+, T CD4+, T CD8+, relação CD4:CD8, RNA/HIV em pré-púberes HIV positivos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do exercício moderado e intenso no Perfil Endócrino nos níveis circulantes de hGH;
- Avaliar o efeito do exercício moderado e intenso no perfil imunológico, nos níveis circulantes de linfócitos totais CD3+, T CD4+, T CD8+, relação CD4:CD8 e níveis de RNA/HIV;
- Avaliar a correlação entre o hGH e o RNA HIV-1 em crianças pré-púberes;

4. MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

O estudo foi configurado em uma metodologia quasi-experimental.

4.2 PROCESSO DE AMOSTRAGEM E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A amostra da pesquisa foi caracterizada como não-probabilística, do tipo intencional, composta por 3 grupos: pré-púberes soropositivos totais (HIV+), pré-púbere soropositivo moderado (HIVMOD) e pré-púbere soropositivo intenso (HIVINT). A participação das crianças na pesquisa estavam de acordo com a conduta ética das Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (*Ministério da Saúde, 1997*).

O Projeto de Pesquisa e o Termo de Consentimento Informado (Anexo 1) foram aprovados pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa da Pós Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no dia 23/04/2003 sob o número 03057 (Anexo 02).

O Projeto foi encaminhado para a apreciação e o Termo de Consentimento Informado para a assinatura do Sr. José Antônio Daltoé Cezar, Juiz de Direito da II Vara da Infância e da Juventude, responsável legal por todas as crianças participantes (Anexo 03).

4.3 AMOSTRA

A amostra foi selecionada entre as crianças em atendimento no ambulatório pediátrico de doenças infecciosas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e internos nas casas da Fundação de Proteção a Criança e ao Adolescente (FPCA), meninos e meninas entre 06 e 11 anos de idade (*Matsudo e Matsudo 1995*) e/ou estágios G1 e P1 masculino e M1 e P1 feminino (*Tanner et al. 1976*), HIV-1 positivos de acordo com as determinações do Ministério da Saúde (*Coordenação Nacional de DST e Aids 2001*).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de:

Velocidade de desenvolvimento -

HIV+ (mod ou int): altura e peso abaixo do percentil 50 ;

HIV-: com medidas normais de altura e peso para a idade (*CDC Growth Charts, 2000*);

Perfil imunológico -

HIV+ parâmetro mínimo para participação:

6-12 anos T CD4+ < 200 célula.mm⁻³;

HIV+ parâmetro ideal de participação:

6-12 anos T CD4+ 200-499 célula.mm⁻³;

(*Guia de Tratamento Clínico da Infecção do HIV em Crianças; Ministério da Saúde 2001*).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentaram diabetes tipo I, hemofilia ou patologias que não o HIV. Também foram excluídos pacientes que apresentaram sinais e/ou sintomas de categoria C2 e C3, definidos clinicamente por: Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura em 2 episódios com intervalo de 1 ano): sepsis, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos; candidíase esofágica ou pulmonar; coccidioidomicose disseminada; criptococose extra pulmonar; criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês); Citomegalovirus (CMV) em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida; encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses) (*Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, Ministério da Saúde 2001 e 2004*).

4.6 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi estabelecido em 32 crianças considerando o exercício agudo e o retardo do crescimento associado ao HIV-1 como fatores e níveis de hGH como desfecho. Não existindo nenhum trabalho similar, o tamanho da amostra foi estimado com base no número de crianças que preenchiam os requisitos para a inclusão no estudo (*Eliakim et al. 1999; Elias et al., 1997; Fernández et al. 1997*).

4.7 CAMPO DE PESQUISA

O campo de pesquisa foi o Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (zona 04), a unidade da Fundação de Proteção a Criança e ao Adolescente na Rua Déa Coufal na Unidade Zona Sul, no Centro Vida na Av. Baltazar de Oliveira Garcia e o LAPEX (Laboratório de Pesquisa do Exercício ESEF\UFRGS).

4.8 INSTRUMENTOS PARA O REGISTRO DOS DADOS

Os instrumentos utilizados:

Ficha de Consentimento Informado assinado pelo tutor ou responsável;

Registros Perfil Imune e níveis de hGH e demais exames de rotina que constam no prontuário de atendimento da criança no HCPA;

Exercício – o consumo máximo do oxigênio ($VO_{2máx}$), o pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico}) e a ventilação (VE) foram determinados por Ergoespirometro *Medical Graphics Corporation Cardiopulmonary Exercise - System CPX/D 350 Oak Grove Parkway St Paul MN 55127 – USA – Figura 04*.



Figura 04 - Ergoespirometro Medical Graphics Corporation Cardiopulmonary Exercise - System CPX/D 350 Oak Grove Parkway St Paul MN 55127 – USA.



Figura 05 - Frequêncímetro Polar S610 POLAR ELECTRO OY Professornitie S FIN - 90440 Kempele Finlândia.



Figura 06 - Plicômetro Lange Skinfold Caliper - NewMed Beta Technology Incorporated - Cambridge, Maryland 21613 –

1985

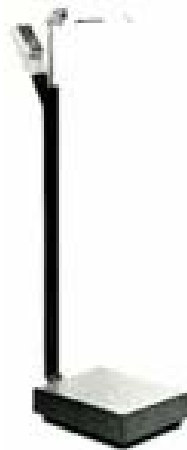


Figura 07 - Balança Urano PS180 com estadiômetro

O protocolo de exercício foi realizado em esteira *Imbramed 10200 ATL Brasil* e a frequência cardíaca medida por frequencímetro *Polar S610 POLAR ELECTRO OY Professornitie S FIN - 90440 Kempele Finlândia*. *Figura 05*.

As crianças foram medidas com o plicômetro *Lange Skinfold Caliper - NewMed Beta Technology Incorporated - Cambridge, Maryland 21613 - 1985* antes da sessão de coleta das amostras. *Figura 06*.

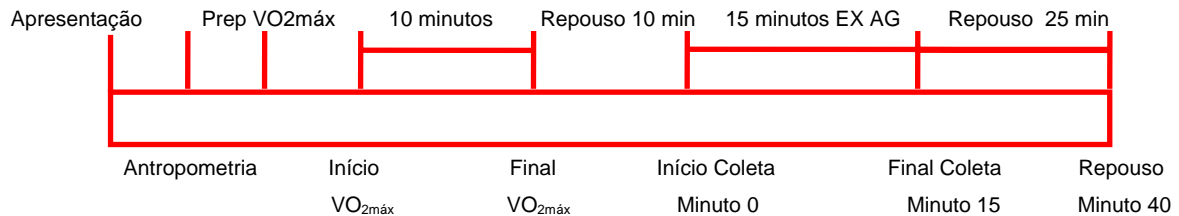
O peso e a altura foram aferidos na balança *Urano PS180 3.20.280.014* com estadiômetro. *Figura 07*.

4.9 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. Como em outros estudos com amostras reduzidas em populações relativamente homogêneas uma distribuição normal dos dados foi assumida (*Natale et al. 2003*). Para as variáveis das características gerais (idade, peso, altura, $VO_{2máx}$, VE e FC repouso) foi utilizado o teste *t* de student para amostras independentes. Os linfócitos (CD3, CD4 e CD8), a carga viral (em *log*) e o hGH utilizou-se das análises de variância para medidas repetidas (ANOVA) envolvendo cinco fatores e três medidas no tempo. A correlação entre a carga viral em *log* e o hGH utiliza o índice de correlação de Spearman.

5. SEQÜÊNCIA DE PROCEDIMENTOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO



As crianças incluídas no estudo foram ao total 16 - 13 crianças portadoras do vírus HIV-1 e 03 crianças não portadoras do vírus HIV-1. Durante os meses de agosto e setembro de 2003, as crianças previamente randomizadas nas para determinar as intensidades de exercício (Moderado 70% e Intenso 85% do VO₂máx) foram submetidas às sessões de VO₂máx e posteriormente as sessões de coleta de amostras de sangue para a análise de CD3+, TCD4, TCD8, RNA/HIV e hGH. As visitas ao LAPEX eram realizadas com duas crianças de cada vez e obedecem ao modelo a seguir:

Chegada ao laboratório e apresentação da equipe de trabalho; coleta das medidas antropométricas em sala reservada. Somente o profissional e uma criança de cada vez; alongamento e leve aquecimento; preparação para o teste de VO₂máx com a instalação e a verificação do monitor de frequência cardíaca (POLAR S610) e do bocal para a coleta dos gases (CPX/D MEDGRAPH 500); reconhecimento da esteira ergométrica (INBRAMED 10200 ATL) com correções no movimento e comportamento da caminhada/corrida; realização teste de VO₂máx iniciando em 4 km.h⁻¹ e aumentando 0,5 km.h⁻¹ a cada 30 segundos até a exaustão; repouso e recuperação de 10 minutos com reposição hídrica; preparação e coleta de sangue do minuto 0. Início imediato do exercício físico por 15 minutos na intensidade pré-determinada em Moderada 70% ou Intensa 85% do VO₂máx de acordo com o grupo; final da sessão de coleta no minuto 15 com a coleta da amostra sanguínea e início do período de repouso de 25 minutos; após 25 minutos de repouso

ocorre a coleta de amostra de sangue no minuto 40 do teste; as crianças realizam a sessão de relaxamento muscular e são reidratadas.

As atividades descritas no desenho do estudo foram realizadas em um único dia como determina o protocolo de exercício proposto por *Rowland 1993*.

5.2 AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

O protocolo consiste na medida direta do consumo de O_2 para determinar o nível de aptidão individual utilizando teste de esforço máximo. As crianças realizaram uma sessão de teste com intensidades progressivas iniciando com 04 km.h^{-1} e aumentando $0,5 \text{ km.h}^{-1}$ a cada 30 segundos até a exaustão para determinar o pico de $VO_{2\text{máx}}$. Ao final do teste de $VO_{2\text{máx}}$ as crianças ficavam em repouso por 10 minutos podendo somente beber água. Durante este período ocorreu o cálculo da intensidade de 70% ou 85% do $VO_{2\text{máx}}$ para cada grupo. Ao início da sessão de 15 minutos de exercício físico ocorre a coleta das amostras de sangue nos tempos 0 minuto (ao iniciar a sessão), 15 minutos (ao final da sessão) e 40 minutos (aos 25 minutos do repouso). Tanto a sessão de teste como a coleta de dados foi realizada no Laboratório de Pesquisa do Exercício da Faculdade de Educação Física da UFRGS em Porto Alegre (ESEF/UFRGS) (*Rowland 1993*).

5.3 AVALIAÇÃO SANGÜÍNEA

Antes da sessão de exercício para a coleta, imediatamente ao final da sessão de exercício e 25 minutos após o final da sessão de exercício foram realizadas as coletas das amostras de sangue em veia da região antecubital do braço, com VACUTTAINER - EDTA, para as seguintes avaliações:

5.3.1 PERFIL ENDÓCRINO:

As amostras foram analisadas no Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA.

5.3.1.1. HORMÔNIO DO CRESCIMENTO hGH

Radioimunoensaio semi manual em plasma com duplo anticorpo hGH - DPC Medlab Los Angeles CA USA. Anticorpo Duplo para hGH, o hGH marcado com Iodo 125 (I^{125}) compete com a amostra da criança pelos sítios de hormônio do crescimento anticorpo específico. Após a incubação por período determinado de tempo, ocorreu a separação da ligação realizada pelo método de aceleração de anticorpo duplo. O tubo é então contado em um contador gama. A contagem é inversamente proporcional ao relatado na quantidade de hormônio do crescimento presente na amostra da criança.

5.3.2. PERFIL IMUNOLÓGICO:

As amostras foram analisadas no Laboratório Central do Estado (LACEN).

5.3.2.1. NÍVEIS DE LINFÓCITOS T (CD3+), T AUXILIARES (CD3+\CD4+) E T SUPRESSORES\CITOTÓXICOS (CD3+\CD8+).

A citometria de fluxo é a técnica mais usada para a contagem de subpopulações celulares em suspensão. Os linfócitos utilizam marcadores de superfície que diferenciam os linfócitos CD3+, dos T CD4 e dos T CD8 de acordo com os compostos químicos fluorescentes que reagem cada um com uma cor diferente, facilitando sua identificação e contagem *Diagnóstico Sorológico da infecção pelo HIV (Portaria 488/98) Ministério da Saúde 17\06\98 Seção 1 p. 3.*

5.3.2.2. CARGA VIRAL RNA HIV-1

Hibridação do Ácido nucléico para quantificação direta do HIV-1 RNA no plasma. Bayer HIV-1 RNA 3.0 assay (bDNA) Catálogo 116147 6/2000.

O teste é um procedimento de hibridação tipo sanduíche do ácido nucléico para a quantificação direta do HIV-1 RNA no plasma humano. Inicia com a Centrifugação da amostra para concentração do plasma. Ocorre a liberação do RNA genômico de HIV-1 dos virions. As sondas de captura (1) detém a amostra nos micro poços. A sonda alvo (2) hibrida o RNA viral. As sondas de captura e alvo ligam-se a regiões diferentes do gene *pol* do RNA viral. As sondas amplificadoras (3) se hibridam ao pré amplificador formando um complexo de DNA ramificado (bDNA). Uma série de sondas marcadas com fosfatase alcalina hibrida-se ao complexo imobilizado. A detecção ocorre através da incubação do complexo com um substrato quimioluminescente. A emissão de luz é diretamente proporcional à quantidade de HIV-1 RNA presente em cada amostra.

Os resultados são registrados pelo luminômetro como unidades relativas de luz (RLUs) (*Conselho Nacional de Saúde – Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de DST/AIDS – Ministério da Saúde - Contagem de Células T CD4+ e Testes de Carga Viral: Principais marcadores laboratoriais para a indicação e monitorização do tratamento anti-retroviral – 1998*).

5.3.2.3 LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA E BIOQUÍMICA DO EXERCÍCIO DO LAPEX

Para cada coleta são necessários 04 ml de amostra para hGH, 04 ml de amostra para linfócitos CD3+, T CD4+, T CD8+, relação CD4:CD8+ e 04 ml de amostra para Carga Viral RNA HIV-1. O total de sangue para cada criança foi de 36 ml de sangue. O procedimento de cada coleta (Minuto 0, 15 e 40) seguiram a seguinte ordem: As crianças são colocadas em decúbito dorsal; ocorre a avaliação da veia em melhores condições para a coleta e a colocação do garrote com a desinfecção do local; para a coleta do minuto 0 são utilizados 02 tubos de 05 ml (hGH e CD3-CD4-CD8); início da sessão de exercício; para a coleta do minuto 15 são utilizados 03 tubos de 05 ml (hGH, RNA HIV e CD3-CD4-CD8);

período de repouso; e para a coleta do minuto 40 são utilizados 03 tubos de 05 ml (hGH, RNA HIV e CD3-CD4-CD8).

A dosagem do perfil Imunológico que compreende os linfócitos T (CD3-CD4-CD8) - 03 testesXcriança e a Carga Viral (RNA HIV) - 02 testesXcriança - utilizam as requisições padronizadas do SUS - Ministério da Saúde para os 05 procedimentos realizados no LACEN.

Preparação das amostras de hGH para armazenamento.

Após a coleta as amostras são colocadas em repouso por 10 minutos e então centrifugadas a 1500 g por 15 minutos na centrífuga *ALC Refrigerated Centrifuge PK120r Milan Italy Figura 08*. Após a centrifugação das amostras, por apresentar risco de contaminação, a coleta dos leucócitos em suspensão para armazenamento em ependorff de 2ml é realizada na capela do laboratório de Bioquímica do Exercício do LAPEX – *Figura 09* - com a utilização pipetas descartáveis pasteurs e posterior congelamento no *Freezer NUAIRE - 86° Ultralow Revco Technologies - Ashville, NC, USA Figura 10*, a -75° em média. As amostras permaneceram congeladas por 04 meses e foram entregues ao Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA - Farmacêutico Bioquímico Responsável Sr Romildo de Jesus - para a realização dos procedimentos de análise pela Farmacêutica Bioquímica Rosana Scalco.



Figura 08 - ALC Refrigerated Centrifuge PK120r



Figura 09 – Utilização da capela do laboratório de Bioquímica do Exercício do LAPEX



Figura 10 - Freezer NUAIRE - 86° Ultralow Revco Technologies - Ashville, NC, USA

5.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas morfológicas externas com peso (em kg), altura (em cm), as dobras cutâneas de bíceps, tríceps, subescapular e suprailíaca (em mm) e os perímetros de coxa e braços estendidos e flexionados (em cm) (resultados obtidos através da média de três coletas de cada medida) (*Docherty 1996; Kotler 2000; CDC Growth Charts: United States 2000*).

6. RESULTADOS

Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão.

6.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS CRIANÇAS

O critério de inclusão (HCPA e Fundação de Proteção) apresenta crianças em condições de participar provenientes de três abrigos residenciais (AR28, AR29 e AR21). No AR28 residem 13 crianças, no AR29 07 crianças e no AR21 com 12 crianças. Do total de 32 crianças 18 não preenchiam os requisitos de inclusão. Das crianças excluídas, 07 estavam na puberdade, 04 estavam abaixo do estágio de desenvolvimento necessário para o entendimento das tarefas a serem realizadas, 05 possuíam outras doenças além do vírus HIV, 01 criança possuía desvio de atenção e não apresentava capacidade de permanecer o tempo necessário concentrado nos testes e 01 criança finalizou o processo de adoção e mudou para outro município. Durante a realização dos testes uma menina mudou de estágio de maturação e 02 crianças não permitiram que as amostras de sangue fossem coletadas. Os testes foram realizados em 11 crianças, sendo 09 crianças portadoras do vírus HIV por transmissão vertical (desde seus nascimentos) e 02 crianças não portadoras. As características gerais das crianças estão resumidas na *Tabela 02*. O grupo HIV foi composto de 09 crianças com idade média de $8,64 \pm 2,66$ anos. O peso médio de $30,55 \pm 11,76$ kg e altura média de $1,27 \pm 0,9$ m. O grupo HIV foi randomizado em *Moderado*: composto de 05 crianças com idade de $8,48 \pm 3,57$ anos, peso de $30,8 \pm 16,15$ kg, altura de $1,24 \pm 0,12$ m e *Intenso* com 04 crianças de idade $8,85 \pm 1,31$ anos, peso de $30,25 \pm 4,58$ kg e altura de $1,29 \pm 0,41$ m.

A média de consumo de pico de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$) no grupo HIV foi de $14,75 \pm 4,04$ ml.kg⁻¹.min⁻¹, a ventilação máxima média ($VE_{\text{máx}}$) HIV $21,76 \pm 5,11$ L.min⁻¹ e a frequência cardíaca máxima (FC) HIV $147,94 \pm 9,44$ bpm. A média do consumo de pico de oxigênio para o grupo HIVMOD apresentou resultado de $14,37 \pm 5,43$ ml.kg.min⁻¹ enquanto o grupo HIVINT apresentou $15,23 \pm 1,92$ ml.kg.min⁻¹. A frequência cardíaca máxima foi de $147,93 \pm 5,02$ bpm para HIVMOD e $147,95 \pm 14,29$ bpm para o grupo HIVINT. A ventilação apresenta resultados de $21,86 \pm 5,15$ L.min⁻¹ para HIVMOD e $21,65 \pm 5,85$ L.min⁻¹ para HIVINT.

Tabela 02: Apresentação das características dos grupos HIVMOD, HIVINT e todo o grupo HIV; VO_2 - Consumo máximo de oxigênio dividido pelo peso ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$); F C - Frequência Cardíaca (batimentos/minuto); V E - Ventilação ($L.min^{-1}$).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
"n"	09	05	04
Idade – anos	8,64±2,66	8,48±3,57	8,85±1,31
Peso – kg	30,55±11,76	30,8±16,15	30,25±4,58
Altura – m	1,27±0,9	1,24±0,12	1,29±0,41
V E_{max} - L.min⁻¹	21,76±5,11	21,86±5,15	21,65±5,85
VO_{2max} - ml.kg⁻¹.min⁻¹	14,75±4,04	14,37±5,43	15,23±1,92
F C_{max} - bpm	147,94±9,44	147,93±5,02	147,95±14,29

6.2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Os grupos foram aferidos em peso, altura, dobras cutâneas e perímetros.

6.2.1. DOBRAS CUTÂNEAS

Os valores para os grupos estão apresentados na *Tabela 03*. O grupo HIV apresentou $10,94\pm 4,05$ mm, $13,38\pm 8,63$ mm, $8,44\pm 5,56$ mm, $12,77\pm 8,62$ mm (tricipital, abdominal, subescapular e supra ilíaca respectivamente) antes da randomização em *HIVMOD* e *HIVINT* apresentando os seguintes resultados: $11,2\pm 4,59$ mm, $14,9\pm 10,34$ mm, $9,7\pm 6,96$ mm e $14,3\pm 10,13$ mm (tricipital, abdominal, subescapular e supra ilíaca respectivamente) para *HIVMOD* $10,62\pm 3,94$ mm, $11,5\pm 6,89$ mm, $6,87\pm 3,47$ mm, $10,87\pm 7,26$ mm (tricipital, abdominal, subescapular e supra ilíaca respectivamente) para *HIVINT*.

Tabela 03: Apresentação dos resultados das Dobras Cutâneas (mm).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
Tricipital	$10,94\pm 4,05$	$11,2\pm 4,59$	$10,62\pm 3,94$
Abdominal	$13,38\pm 8,63$	$14,9\pm 10,34$	$11,5\pm 6,89$
Subescapular	$8,44\pm 5,56$	$9,7\pm 6,96$	$6,87\pm 3,47$
Suprailíaca	$12,77\pm 8,62$	$14,3\pm 10,13$	$10,87\pm 7,26$

6.2.2. PERÍMETROS

Na *Tabela 04* estão dispostos os resultados das medidas dos perímetros dos braços (estendido e flexionado) e coxa direita e esquerda. O grupo HIV $21,21\pm 3,78$ cm, $19,93\pm 3,91$ cm, $21,21\pm 3,83$ cm, $20,14\pm 4,43$ cm, $37,25\pm 6,93$ cm e $36,81\pm 6,30$ cm para BDF, BDE, BEF, BEE, CD e CE respectivamente. Quando o grupo HIV é dividido os resultados são $21,14\pm 5,2$ e $21,3\pm 1,44$ cm para BDF, $19,96\pm 5,32$ e $19,9\pm 1,73$ cm para BDE $21,1\pm 5,29$ e $21,35\pm 1,33$ cm para BEF, $20,22\pm 6,11$ e $20,05\pm 1,61$ cm para BEE, $37,38\pm 9,31$ e $37,1\pm 3,51$ cm para CD e $37,02\pm 8,69$ e $36,55\pm 2,25$ cm para CE no grupo moderado e no grupo intenso respectivamente.

Tabela 04: Apresentação dos resultados dos perímetros (cm).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
Br Dir Flex	$21,21\pm 3,78$	$21,14\pm 5,2$	$21,3\pm 1,44$
Br Dir Ext	$19,93\pm 3,91$	$19,96\pm 5,32$	$19,9\pm 1,73$
Br Esq Flex	$21,21\pm 3,83$	$21,1\pm 5,29$	$21,35\pm 1,33$
Br Esq Ext	$20,14\pm 4,43$	$20,22\pm 6,11$	$20,05\pm 1,61$
Coxa Dir	$37,25\pm 6,93$	$37,38\pm 9,31$	$37,1\pm 3,51$
Coxa Esq	$36,81\pm 6,30$	$37,02\pm 8,69$	$36,55\pm 2,25$

6.3. PERFIL IMUNOLÓGICO

6.3.1. Pré Exercício - Minuto 0

A Tabela 05 e o Gráfico 01 apresentam valores no início da sessão de coleta para CD3 $2724 \pm 941 \text{ mm}^3$, CD4 $1022 \pm 540 \text{ mm}^3$, CD8 $1638 \pm 515 \text{ mm}^3$ no grupo HIV. Para o grupo HIVMOD os resultados apresentados para CD3 $2787 \pm 1052 \text{ mm}^3$, CD4 $886 \pm 514 \text{ mm}^3$, CD8 $1589 \pm 615 \text{ mm}^3$ e para HIVINT CD3 $2645 \pm 934 \text{ mm}^3$, CD4 $1192 \pm 596 \text{ mm}^3$, CD8 $1700 \pm 439 \text{ mm}^3$.

Tabela 05: Apresentação dos resultados dos Linfócitos T CD3, T CD4, T CD8 (mm^3) antes do início do exercício (Minuto 0).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
CD3	2724 ± 941	2787 ± 1052	2645 ± 934
CD4	1022 ± 540	886 ± 514	1192 ± 596
CD8	1638 ± 515	1589 ± 615	1700 ± 439

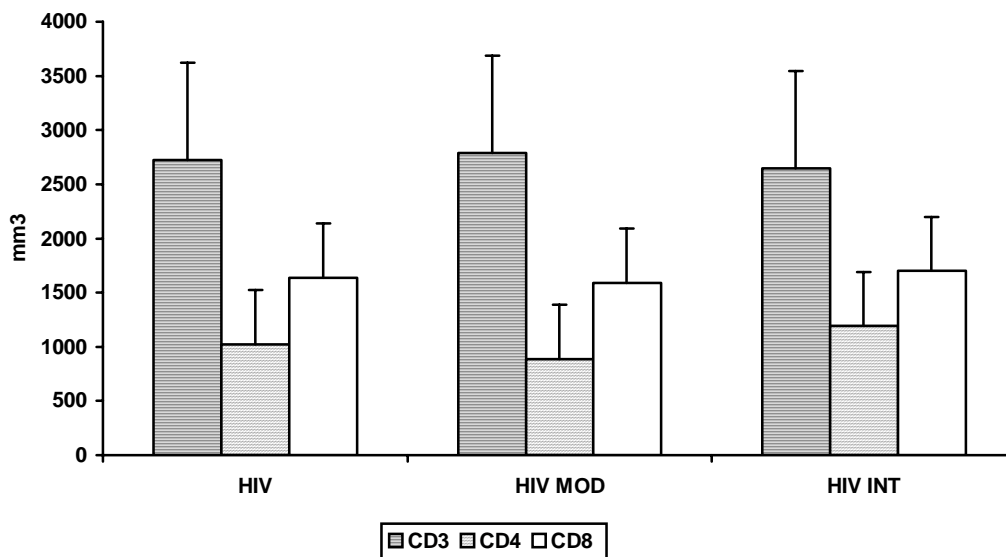


Gráfico 01 - Comparação entre os resultados encontrados para linfócitos totais (CD3), T CD4 e T CD8 nos Grupos HIV, HIV MOD e HIV INT no Minuto 0

6.3.2. Pós Exercício - Minuto 15

A *Tabela 06* e o *Gráfico 02* apresentam os resultados ao final da sessão de coleta de 15 minutos de exercício na contagem de CD3 $2754 \pm 1135 \text{ mm}^3$, CD4 $952 \pm 544 \text{ mm}^3$, CD8 $1603 \pm 547 \text{ mm}^3$ no grupo HIV. Quando separado em *HIVMOD* os resultados para CD3 $3118 \pm 747 \text{ mm}^3$, CD4 $1014 \pm 627 \text{ mm}^3$, CD8 $1772 \pm 326 \text{ mm}^3$ e no grupo *HIVINT* o CD3 $2186 \pm 1482 \text{ mm}^3$, CD4 $875 \pm 501 \text{ mm}^3$, CD8 $1393 \pm 742 \text{ mm}^3$.

Tabela 06: Apresentação dos resultados dos Linfócitos T CD3, T CD4, T CD8 (mm^3) após o término do exercício (Minuto 15).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
CD3	2754 ± 1135	3118 ± 747	2186 ± 1482
CD4	952 ± 544	1014 ± 627	875 ± 501
CD8	1603 ± 547	1772 ± 326	1393 ± 742

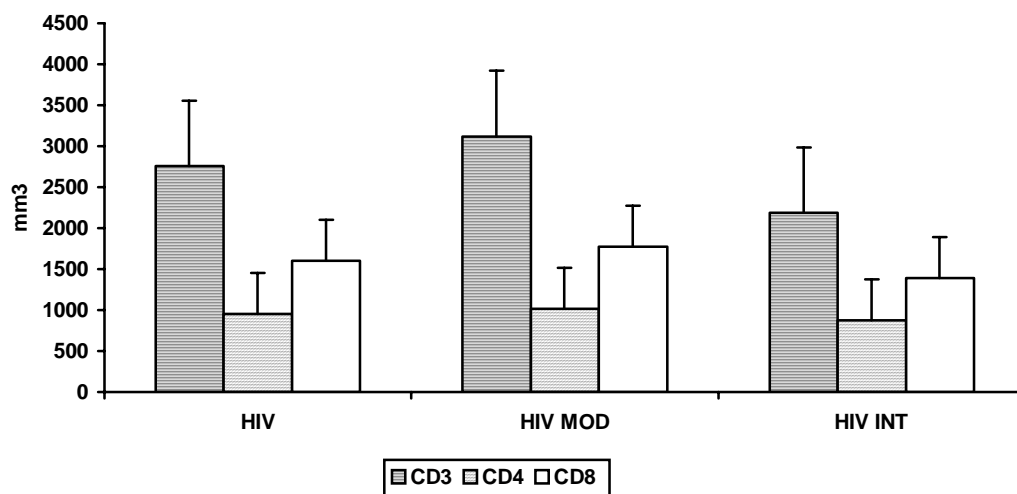


Gráfico 02 - Comparação entre os resultados encontrados para linfócitos totais (CD3), T CD4 e T CD8 nos Grupos HIV, HIV MOD e HIV INT no Minuto 15.

6.3.3. Repouso - Minuto 40

A *Tabela 07* e o *Gráfico 03* apresentam os resultados ao final de 25 minutos de repouso ou a 40 minutos do início do teste. O grupo HIV apresenta resultados para CD3 de $2503 \pm 854 \text{ mm}^3$, CD4 $900 \pm 365 \text{ mm}^3$, CD8 $1703 \pm 762 \text{ mm}^3$. Quando ocorre a divisão em *HIVMOD* apresenta contagem de CD3 $2625 \pm 866 \text{ mm}^3$, CD4 $837 \pm 468 \text{ mm}^3$, CD8 $1562 \pm 606 \text{ mm}^3$ e no *HIVINT* CD3 $2351 \pm 944 \text{ mm}^3$, CD4 $979 \pm 221 \text{ mm}^3$, CD8 $1879 \pm 993 \text{ mm}^3$.

Tabela 07: Apresentação dos resultados dos Linfócitos T CD3, T CD4, T CD8 (mm^3) após 25 minutos de repouso do exercício (minuto 40).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
CD3	2503 ± 854	2625 ± 866	2351 ± 944
CD4	900 ± 365	837 ± 468	979 ± 221
CD8	1703 ± 762	1562 ± 606	1879 ± 993

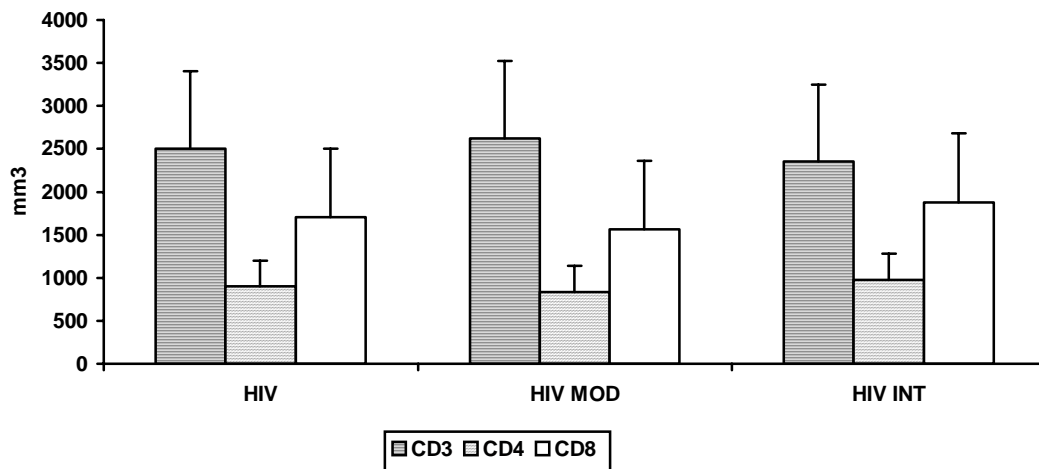


Gráfico 03 - Comparação entre os resultados encontrados para linfócitos totais (CD3), T CD4 e T CD8 nos Grupos HIV, HIV MOD e HIV INT no Minutos40

6.3.4 Log RNA HIV

A *Tabela 08* e o *Gráfico 04* apresentam os resultados de RNA Viral em cópias /ml são expressos em Log^{10} para os minutos 0, 15 e 40. O grupo HIV demonstra valores $3,16 \pm 1,03$ para Minuto 0 de $2,93 \pm 1,37$ para Minuto 15 e $2,87 \pm 1,3$ Log para Minuto 40. O Grupo *HIVMOD* apresenta valores para o Minuto 0 de $3,38 \pm 1,33$, para o Minuto 15 de $3,52 \pm 0,8$ e para Minuto 40 de $3,45 \pm 0,77$ Log e o Grupo *HIVINT* apresenta valores para o Minuto 0 de $2,89 \pm 0,56$, para o Minuto 15 de $2,2 \pm 1,68$ e para Minuto 40 de $2,15 \pm 1,58$ Log.

Tabela 08 - Apresentação dos resultados de RNA Viral (cópias/ml) ao iniciar o exercício, ao final do exercício e após 25 minutos de repouso (minuto 40).

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
Minuto 0	$3,16 \pm 1,03$	$3,38 \pm 1,33$	$2,89 \pm 0,56$
Minuto 15	$2,93 \pm 1,37$	$3,52 \pm 0,8$	$2,2 \pm 1,68$
Minuto 40	$2,87 \pm 1,3$	$3,45 \pm 0,77$	$2,15 \pm 1,58$

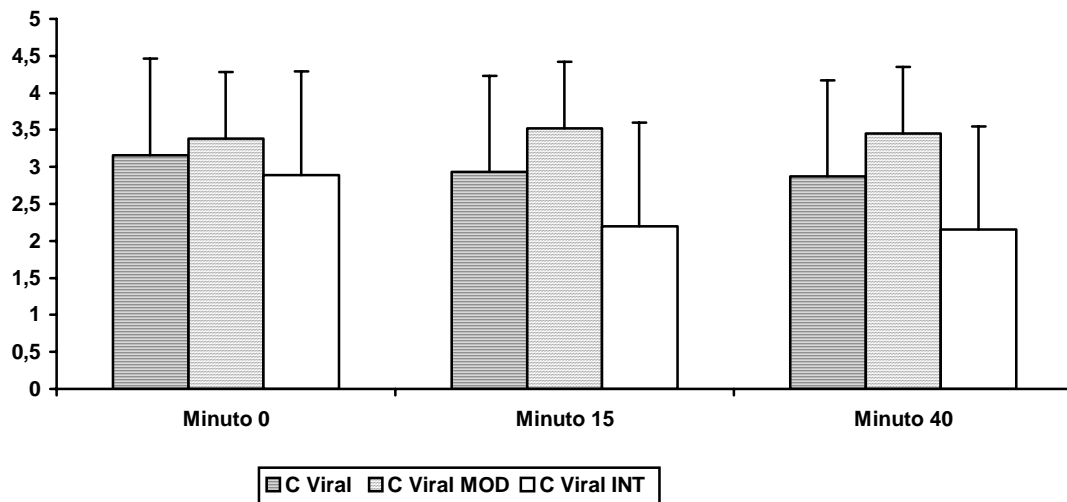


Gráfico 04 - Comparação entre os resultados encontrados para RNA HIV em log nos Grupos HIV, HIV MOD e HIV INT nos Minutos 0, 15 e 40

Os resultados não apresentaram diferenças significativas nas variáveis estudadas entre os grupos (CD3 $p=0,551$; CD4 $p=0,739$; CD8 $p=0,963$ e CV $p=0,462$), no efeito do tempo (CD3 $p=0,243$; CD4 $p=0,669$; CD8 $p=0,683$ e CV $p=0,831$) e na interação entre tempo*grupo (CD3 $p=0,082$; CD4 $p=0,348$; CD8 $p=0,128$ e CV $p=0,689$).

6.3.5 Relação CD4:CD8

A *Tabela 09* e o *Gráfico 05* apresentam os resultados da relação CD4:CD8 que não apresentam diferenças significativas entre os grupos ($p=0,752$), no efeito do tempo ($p=0,330$) e na interação entre o tempo e os grupos ($p=874$).

Tabela 09 – Apresentação dos resultados da relação CD4:CD8 para os grupos HIV, HIVMOD e HIVINT no transcorrer do tempo de exercício.

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT
Minuto 0	0,56±0,25	0,58±0,34	0,52±0,11
Minuto 15	0,67±0,44	0,58±0,4	0,78±0,53
Minuto 40	0,55±0,32	0,59±0,45	0,5±0,04

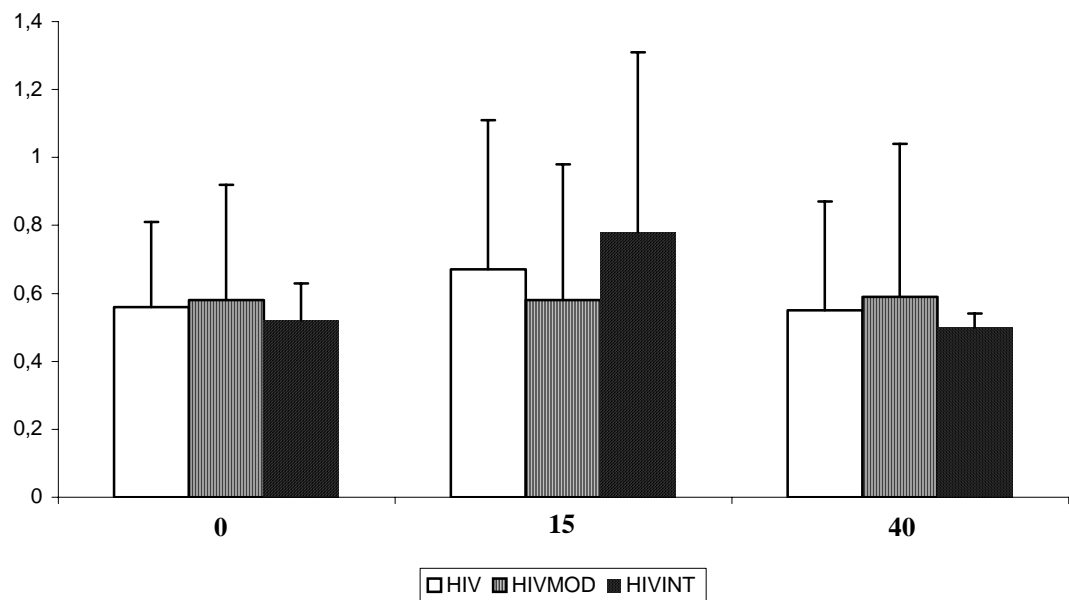


Gráfico 05 – Apresentam as variações dos resultados para a relação entre CD4:CD8 nos diferentes momentos do exercício. Minutos 0, 15 e 40.

6.4 PERFIL ENDÓCRINO

A dosagem de hGH no início do exercício (Minuto 0) apresenta os seguintes valores para os grupos HIV 2,20±1,55 ng/ml, HIVMOD 2,00±1,51 ng/ml, HIVINT 2,45±1,78 ng/ml e HIV- 4,26±4,75 ng/ml. A resposta de hGH para o minuto 15 nos grupos HIV 2,54±2,23 ng/ml, HIVMOD 1,68±3,62 ng/ml HIVINT 3,62±3,06 ng/ml e HIV- de 8,94±7,42 ng/ml. Ao final do período de repouso (Minuto 40) o hGH apresentou valores para os grupos HIV 1,35±0,76 ng/ml , para HIVMOD 0,9±1,49 ng/ml, HIVINT 1,92±0,88 ng/ml e HIV- 3,89±3,57 ng/ml.

Os resultados são apresentados na *Tabela 10* e no *Gráfico 06*. O presente trabalho apresenta uma relação ainda inédita na literatura no que diz respeito a relação do hGH com o vírus HIV-1. No sentido de determinar a validade do teste para hGH foram selecionadas 02 crianças soronegativas (residentes nos abrigos residenciais 28 e 29 e irmãs de outras crianças soropositivas participantes do estudo). De acordo com os conceitos as crianças não portadoras do Vírus HIV-1 apresentaram os mesmos hábitos de repouso (dormem no mesmo horário e possuem o repouso durante o dia supervisionado), de atividades físicas (horário para as brincadeiras, educação física escolar e tempo livre de lazer) e utilizam a mesma alimentação (já que moram na mesma casa) diminuindo a influência que estas variáveis poderiam apresentar em relação a secreção do hGH.

Os resultados apresentados para hormônio do crescimento não demonstram diferenças significativas no efeito do tempo ($p=0,109$), entre os grupos ($p=0,223$) e na interação tempo*grupos ($p=0,393$) quando analisados somente os grupos soropositivos (HIV, HIVMOD e HIVINT). Porém ao adicionarmos os resultados do grupo de crianças não portadoras do HIV-1 (soronegativos) ocorre diferença significativa ($p=0,002$) nos valores aferidos após o término do exercício (Min 15) entre os grupos.

Tabela 10: Apresentação dos resultados para hormônio do crescimento humano (hGH) ao iniciar a sessão (Min 0), ao final da sessão (Min 15) e após 25 minutos de repouso do exercício (Min 40). Resultados em ng/ml. $P<0.05$

Variáveis/Grupo	HIV	HIVMOD	HIVINT	HIV-
HGH Min 0	2,20±1,55	2,00±1,51	2,45±1,78	4,26±4,75
HGH Min 15	2,54±2,23	1,68±3,62	3,62±3,06	8,94±7,42 *
HGH Min 40	1,35±0,76	0,9±1,49	1,92±0,88	3,89±3,57

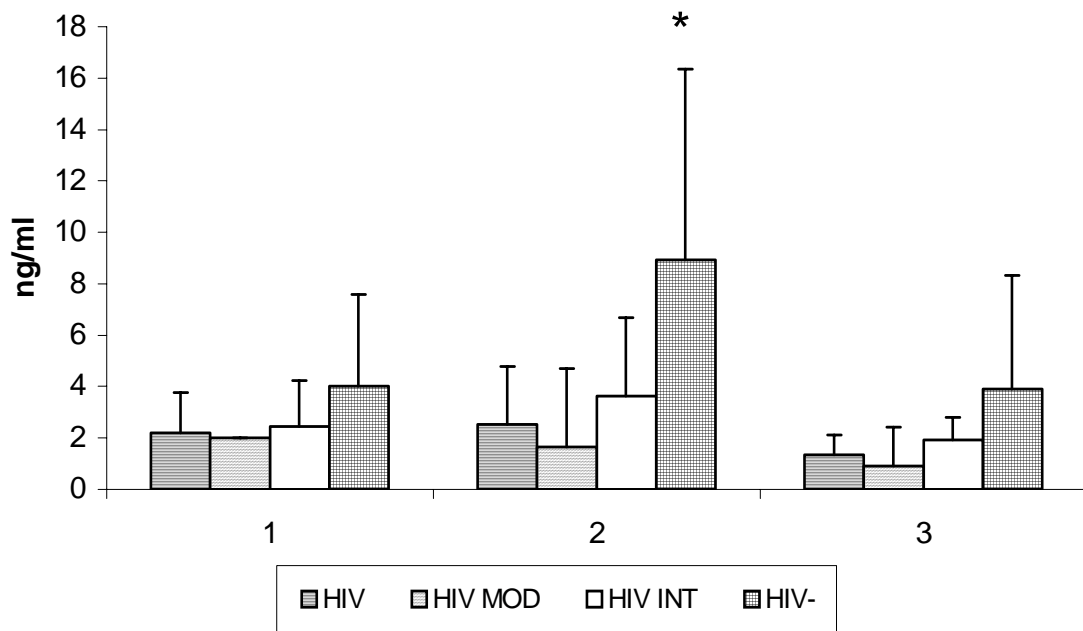


Gráfico 06 - Comparação entre os resultados encontrados para Hormônio do Crescimento humano nos Grupos HIV, HIV MOD, HIV INT e HIV- nos Minutos 0, 15 e 40

*O Grupo HIV- demonstrou diferença significativa $p=0,002$ no transcorrer do tempo, mas não em relação aos grupos HIV, HIVMOD e HIVINT ($p=0,140$) e não apresentou diferenças na interação do tempo*grupos ($p=0,732$).

0

15

40

6.5 INTERAÇÃO ENTRE HGH E RNA VIRAL – Foi utilizada a Correlação não paramétrica de Spearman para determinar a interação entre o hGH e o RNA do HIV com resultados no Min 0 $r = -0,091$ e $p = 0,815$. Min 15 $r = 0,034$ e $p = 0,931$ e Min 40 $r = 0,045$ e $p = 0,909$. Onde r = índice de correlação e p = nível de significância.

7. DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi testar a hipótese de que o estresse causado pelo exercício físico moderado ou intenso pode superar o bloqueio dos sítios de ligação de GHRH na adenohipófise imposto pela homologia com a gp120 do HIV.

Outro objetivo deste estudo foi verificar a intensidade do exercício físico mais adequada a preservar ou melhorar o perfil imunológico.

7.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

De acordo com as características selecionadas, as crianças que participaram do estudo não demonstram diferenças significativas em nenhuma das variáveis, representando a homogeneidade da amostra. O critério de inclusão (HCPA e Fundação de Proteção) apresentou crianças em condições de participar provenientes de três abrigos residenciais (AR28, AR29 e AR21). De acordo com o desenho proposto para o estudo, as 02 crianças soro negativas foram utilizadas somente para determinar a validade do teste no que diz respeito ao resultado da secreção de hGH e as 09 portadoras do HIV foram randomizadas em grupo moderado HIVMOD com 05 crianças e o grupo intenso HIVINT com 04 crianças.

Durante os testes algumas intercorrências pode acontecer como alterações no resultado da frequência cardíaca utilizada como parâmetro para monitorar a intensidade, uma vez que a incidência de alteração cardíaca é decorrência da ação do HIV (*Dudgeon et al. 2004*). A intensidade do exercício agudo tem como resposta um aumento nos índices máximos de lactato plasmático e muscular. As crianças apresentaram condicionamento condizente aos resultados do estudo de *Eriksson e Saltin 1974* em que o lactato muscular aumenta com a idade de pré-púberes e a produção máxima está diretamente relacionada com o volume testicular (*Boisseau et al. apud Eriksson et al. 1971*) e com os níveis de testosterona (*Boisseau et al. Apud Rilling et al. 1996*) O crescimento pré puberal também envolve aumento da massa óssea que contribui para o aumento da capacidade de armazenamento de bicarbonato. Este aumento explica a habilidade dos adolescentes de manter os níveis de pH baixos no músculo e no sangue quando o exercício torna-se

demasiado intenso (*Boisseau et al. 2000*). De acordo com as deficiências apresentadas pelas crianças e de acordo com os parâmetros avaliados neste experimento a amostra disponibilizada foi bastante reduzida. A limitação do número de participantes pode ocasionar uma diminuição nas possibilidades dos resultados serem significativos, porém a importância da combinação das variáveis da pesquisa releva este fato.

7.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

As características físicas das crianças selecionadas a participar do estudo foram divididas em peso, altura, dobras cutâneas (Tríceps, abdominal, subescapular e suprailíaca) e perímetros (BDE, BDF, BEE, BEF, CD e CE) para os grupos HIV, HIVMOD e HIVINT que não apresentaram diferenças significativas e apresentaram valores semelhantes aos demonstrados por *Henderson et al. 1998* para crianças soronegativas. A medida das dobras cutâneas e dos perímetros combinados ao peso e a altura demonstraram a amostra mais homogênea em relação aos aspectos físicos dos participantes.

7.3 PERFIL IMUNOLÓGICO

O exercício físico realizado no presente estudo foi programado individualmente com intensidade relativa de 70% e de 85% do $VO_{2máx}$. A duração do exercício foi de 15 minutos e demonstrou pequenas alterações não significativas no comportamento dos linfócitos totais (CD3+). O presente trabalho utilizou como parâmetro para as intensidades do treinamento os valores apresentados por *Terry et al. 1999*, onde adultos soropositivos apresentam forte tendência ao aumento da capacidade funcional após o período de 36 semanas de treinamento aeróbio (55-60% e 75-85% da frequência cardíaca máxima) até então desconhecido. Neste mesmo estudo o grupo de intensidade moderada não apresentou aumento dos marcadores imunológicos e o grupo de atividade intensa não demonstrou efeitos deletérios da intensidade no perfil imunológico servindo como parâmetro de intensidade segura para as variáveis imunológicas estudadas em resposta ao exercício (*Terry et al. 1999*).

A resposta dos linfócitos totais (CD3+) ao exercício agudo foi representada pelo movimento dos linfócitos circulantes recrutados de diferentes depósitos de células antígeno específico como o baço, os linfonodos e o trato gastrointestinal. De todas as células imunes, as pertencentes ao sistema imune inato (principalmente NK) apresentam as respostas mais contundentes ao efeito do exercício agudo quanto ao aumento do número e da função das células (*Nieman et al. 1997*).

O comprimento diminuído do telômero (Terminações dos genes 3' ou 5') demonstra que estas células não foram mobilizadas do timo ou da medula óssea (células virgens) apresentando estes depósitos como a principal via de recrutamento e de suprimento rápido e emergencial (*Pedersen et al. 2000*). Os linfócitos totais CD3+ aumentam em decorrência do grande recrutamento dos linfócitos *Natural Killer* (NK) que elevam seu número e sua citotoxicidade (*Gabriel et al. 1997*). O rápido declínio da concentração dos linfócitos totais imediatamente ao final do período de exercício leva os grupos a apresentarem queda a valores inferiores aos de pré-exercício a partir de 20 minutos podendo permanecer por várias horas após a finalização do exercício dependendo da intensidade e da duração do estímulo (*Natale et al. 2003; Meyer et al. 2000; Gabriel et al. 1997; Pedersen et al. 1997*).

O comportamento do grupo que praticou exercício moderado demonstra linfocitose inicial - Minuto 0 (aumento da quantidade de linfócitos totais em circulação [linfócitos B, T CD4, T CD8 e NK] de 2787 para 3118 cel.mm³) com indução direta do exercício e proporcional a intensidade do esforço. Este aumento da quantidade de células em circulação é mediado pelo efeito mecânico do aumento do débito cardíaco (a circulação sanguínea aumenta o transporte dos linfócitos a partir de depósitos periféricos) e por grande aumento da concentração de adrenalina e noradrenalina (*Boisseau et al. 2000*). O grupo que realizou exercício intenso apresentou como resposta leucopenia (diminuição da quantidade de linfócitos totais em circulação de 2645 para 2186 cél.mm³), devido principalmente aos maiores danos musculares causados pela intensidade do exercício e pelo aumento excessivo da temperatura muscular durante o esforço (*Gabriel et al. 1997*).

As diferentes respostas que ocorrem entre os grupos são relacionadas ao aumento da noradrenalina circulante que ativa os receptores de membrana das células de defesa do organismo. Os linfócitos reagem de acordo com a sensibilidade dos receptores β -adrenérgico distribuídos em maior número nos linfócitos NK, em quantidade moderada nos linfócitos B e T CD8 e número reduzido nos linfócitos T CD4 (*Ronsen et al. 2002; Ronsen et al. 2001*). Ao final do exercício (Minuto 15), quando cessam os estímulos necessários à resposta imunológica, ocorre leucopenia no grupo HIVMOD permanecendo em declínio até o término do repouso (Minuto 40). O grupo HIVINT apresenta em sua resposta queda ao final do exercício e leve recuperação ao final do período de repouso. Esta diferença na resposta deve-se a relação quimiotática entre as concentrações de adrenalina/noradrenalina circulantes e a sensibilidade dos receptores nos linfócitos durante o exercício agudo (*Pedersen et al. 2000*). Após o exercício as catecolaminas são rapidamente removidas da circulação sanguínea e o cortisol permanece elevado por longo período. A resposta de linfocitopenia ao final do período de repouso relaciona-se diretamente ao aumento do cortisol em decorrência da alta intensidade do exercício. No grupo HIVINT as concentrações de adrenalina, devido ao reduzido tempo de repouso, permanecem elevadas durante um período maior mantendo a tendência de aumento da concentração (*Ronsen et al. 2002, Pedersen et al. 2000*).

O comportamento dos linfócitos T CD4 não apresentou diferenças significativas, entretanto a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tem como característica principal a severa depleção dos linfócitos T CD4 que de acordo com o estágio da infecção pode apresentar alterações imunológicas graves (*Nieman et al. 1997*).

As crianças do grupo HIVMOD apresentaram leve aumento enquanto as crianças do grupo HIVINT apresentaram leve declínio na contagem dos linfócitos T CD4 em resposta ao estresse físico do exercício agudo. As respostas dos diferentes linfócitos ao exercício são proporcionais à quantidade de receptores para catecolaminas (*Natale et al. 2000*). A diferença está relacionada ao “estado” da célula (virgem, ativada por antígenos, etc) e a sensibilidade dos β -receptores na membrana. A intensidade do exercício regula o

comportamento da distribuição dos linfócitos na circulação sanguínea de acordo com o aumento da concentração de adrenalina em relação direta à intensidade do exercício (Cohen et al. 2001; Pedersen et al. 2000).

O estresse em geral causa resposta aguda e imediata do sistema imunológico. O controle do estresse e a central de controle do sistema de estimulação estão localizados no hipotálamo e no tronco encefálico. O controle do estresse ocorre a partir dos neurônios parvocelulares de liberação de corticotropina (CRH) e dos neurônios arginina-vasopressina (AVP) da parte medial do núcleo paraventricular (PVM) do hipotálamo que transmite o estímulo através do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), liberando os fatores de estimulação/inibição de diversos hormônios que agem em todos os níveis corporais.

O centro de controle da estimulação elétrica atua a partir dos neurônios do sistema locus-eruleus (sistema simpático central) influenciando diretamente o sistema imunológico com a secreção da noradrenalina (Kandel et al. 2003; Tsigos et al. 2002; Haddad et al. 2002). O aumento da adrenalina circulante causa efeito direto e positivo na secreção de IL-6 (interleucina 6) que, a partir dos fibroblastos promove o crescimento dos linfócitos B, aumenta a produção de anticorpos e induz a resposta de fase aguda (Tsigos et al. 2002; Pedersen et al. 1997).

As interleucinas (IL) são membros da família das citocinas, que são mensageiros de pequeno peso molecular secretados por uma célula para alterar o seu próprio comportamento ou de outras células. As citocinas secretadas pelos leucócitos e com ação principalmente nas células brancas são chamadas de interleucinas (Cohen et al. 2001; Kindermann et al. 2001). A IL-6 é secretada devido ao aumento da temperatura muscular e regula a resposta imunológica inicial, ativando o mecanismo de resposta de fase aguda. Outra ação importante da IL-6 ocorre quando age em conjunto com outras citocinas como TNF- α para inibir a replicação do vírus HIV-1 nas linhas de células monocíticas (TNF- α - secretado por macrófagos para estimular a ativação imune generalizada) (Haddad et al. 2002; Cohen et al. 2001; Pedersen et al. 2000).

O comportamento inicial aumentado dos linfócitos T CD4 aparentemente não ocorre por repopulação de novas células (virgens), mas por uma redistribuição de células ativadas (antígeno específica) (Ronsen et al. 2002, Ronsen et al. 2001, Pedersen et al. 2000). Este comportamento permanece sem diferenças significativas até o final do repouso (Minuto 40).

Os linfócitos T CD8 não apresentam diferenças significativas. O aumento dos linfócitos T CD8 é maior do que os linfócitos T CD4, resultando em queda na relação CD4:CD8 (Natale et al. 2003). A relação CD4:CD8 é um fator relevante no controle do tratamento da infecção pelo HIV pois regula o sistema imunológico. Os resultados para a relação CD4:CD8 não demonstram diferenças significativas o que determina que o exercício do presente estudo não apresenta prejuízos significativos à atividade reguladora dos linfócitos T CD4 e T CD8 no sistema imunológico das crianças.

Os linfócitos T CD8 retornam a níveis basais em torno de 25 minutos, mas a resposta somente é totalmente restabelecida 03 horas após o exercício físico. No entanto, as crianças portadoras do vírus HIV possuem resposta deficiente aos hormônios do estresse, as catecolaminas e ao hGH, o que resulta numa reserva menor de linfócitos T (CD8 e CD4) para o recrutamento durante o exercício físico (Ronsen et al. 2002; Pedersen et al. 2000).

A deficiência à estimulação aos hormônios do estresse pode ser causadora das respostas similares do grupo HIVINT e do grupo HIVMOD para os linfócitos totais CD3+, linfócitos T CD4 e linfócitos T CD8.

O aumento da resposta no grupo HIVMOD ocorre por indução ao aumento de células virgens do timo que por sua vez aumenta o índice de células virgens/memória no baço. O grupo HIVINT induz apoptose nas células virgens do timo e nas células virgens/memória do baço. O efeito deste mecanismo é mediado pelo estresse oxidativo induzido pelo exercício agudo e/ou pela elevação dos glicocorticóides (Woods et al. 2003).

O *American Council on Exercise* em conjunto com a *Johns Hopkins School of Medicine* recomendam um programa de exercício para indivíduos portadores do vírus HIV-1 ou com AIDS, que promova nas primeiras fases do treinamento atividades mais

conservadoras e menos intensas que no programa para pessoas soronegativas de mesma idade, sexo e nível de aptidão física, porém as recomendações se atêm somente ao público adulto.

No caso específico das crianças na fase pré-púberes algumas alterações metabólicas, hormonais e endócrinas em relação aos adultos. A consequência no metabolismo energético, principalmente anaeróbio é a imaturidade em relação aos adultos representada por uma leve redução no pH intramuscular durante exercício físico intenso (*Boisseau et al. 2000*). Esta redução decorre da baixa atividade das enzimas fosfofrutoquinase-1 e lactato desidrogenase, que determinam a baixa capacidade glicolítica e a consequente produção limitada de lactato muscular relativa aos adultos.

Em contrapartida as crianças estão bem adaptadas ao exercício prolongado de moderada intensidade em decorrência à fase plena de crescimento e desenvolvimento dos tecidos que induzem o aumento da massa muscular com a proliferação de mitocôndrias e proteínas contráteis (*Hebestreit et al. 2000*). Estes fatores causam um melhor aproveitamento do mecanismo de oxidação de gordura, mobilizando ácidos graxos livres, liberando glicerol e aumentando a liberação de hGH, determinando que pré-púberes tem uma melhor capacidade aeróbia em relação aos adultos (*Agostoni et al. 2000*).

7.4 CARGA VIRAL - RNA HIV

Os resultados demonstram diminuição biológica, não estatística, na concentração de RNA HIV do grupo HIVINT ao final do período de exercício agudo (Min15) e inferiores aos níveis basais ao final do repouso (Min 40). O grupo HIVMOD também demonstra aumento biológico e não estatístico ao final do exercício agudo (Min 15) e leve queda ao final do repouso (Min 40). Os resultados apresentam relação entre a variação no RNA HIV e a intensidade do exercício. As pequenas mudanças que ocorrem no RNA HIV são mais fáceis de detectar em indivíduos que apresentam valores altos de carga viral. As crianças da pesquisa que apresentam valores baixos para carga viral demonstram maior susceptibilidade ao aumento após o exercício moderado, mas este comportamento não se

mantém quando o exercício aumenta a intensidade e apresenta queda nos valores de RNA HIV promovida pelo aumento da concentração de IL-6 e TNF- α . Estas duas vias são apresentadas como os principais mecanismos causadores da alteração na concentração de RNA HIV (*Dudgeon et al. 2004; Roubenoff et al. 1999*). Um menino do grupo HIVMOD que apresenta ao iniciar o Min 0, valores de 320.000 cópias/ml ou 5,5 log, e ao final do repouso apresenta 31.955 cópias/ml ou 4,5 log, demonstra a queda da contagem geral de RNA HIV, porém ao observar a contagem logaritmica percebe-se que a queda foi de apenas 01 log de RNA HIV. Esta criança apresentou as maiores diferenças entre as medidas no transcorrer do tempo, sendo que as diferenças médias não são significativas porque os resultados em log¹⁰ somente apresentam diferenças importantes a partir de 0,5 log para cada momento e este foi o único participante a demonstrar diferença maior do que 0,5 log (*Guia para Tratamento de Crianças com HIV e AIDS 2001*). Os valores de RNA HIV não demonstram variações significativas por que as amostras são contadas em logaritimos de base 5 e as variações devem apresentar valores altos em pequeno espaço de tempo entre as coletas de amostras. Acredita-se que para a obtenção de resultados diferentes a realização das coletas de amostras sanguíneas visando determinar o comportamento da curva de viremia após o exercício moderado ou intenso deve ocorrer com acompanhamento de pelo menos 48 horas após o término da sessão aguda de exercício.

7.5 PERFIL ENDÓCRINO

O grupo das crianças soropositivas (HIV+) apresentou resultados similares aos de crianças soronegativas com secreção insuficiente de hGH. O protocolo de testes foi autenticado com a inclusão do grupo HIV⁻, composto de duas meninas, irmãs de participantes soro-positivos do estudo, que estavam enquadradas nos critérios de inclusão e possuíam as mesmas variáveis intervenientes (moram na mesma casa, dormem as mesmas horas de sono, utilizam a mesma alimentação e freqüentam a mesma escola), porém não são portadoras do vírus HIV-1. O grupo HIV⁻ realizou o mesmo protocolo de exercício com

resultados satisfatórios para a secreção de hGH (em média 8,00 ng/ml) equivalentes aos dados que o autor demonstra como normais para a idade (*Rowland 1993*).

Os valores encontrados (máximo de 3,5 ng/ml – HIVINT) não correspondem a 50% do valor esperado para as crianças soronegativas (8,94 ng/ml após exercício Min 15). A resposta insuficiente de hGH aqui apresentada ocorre porque há uma forte homologia entre a glicoproteína *env gp120* do HIV-1 e o GHRH determinado como a principal via para descrever o fenômeno da deficiência à estimulação ao GHRH em crianças soropositivas. A relação homóloga do HIV e do GHRH recebe o auxílio da alta intensidade empregada no estímulo físico diminuindo a inibição da somatostatina e agravando a resposta insuficiente (*Mulroney et al. 1998*).

Os adultos portadores do HIV-1 ou AIDS respondem a estimulação exógena (Fármacos) ao GHRH com aumento significativo da secreção de hGH, demonstrando que esta via apresenta diminuição da ação ou da capacidade de ligação com os sítios receptores da hipófise gerando deficiência no mecanismo de secreção (*Wilson et al. 1996*).

O exercício agudo é um potente estímulo à secreção de hormônio do crescimento humano (hGH). Na população adolescente a magnitude da secreção de hGH cresce com o aumento da intensidade do exercício em relação linear de dose resposta, ou seja, quanto maior a intensidade do exercício maior é a resposta a secreção do hGH (*Pritzlaff-Roy et al. 2002*).

Os estímulos neurais apropriados que iniciam a resposta endócrina ao exercício agudo estimulam os hormônios hipofisários e da medula supra-renal em resposta ao estresse físico.

Durante o exercício agudo o eixo do crescimento apresenta duas vias de estimulação divididas em controle inibitório da somatostatina e controle estimulatório do GHRH. Entretanto o exercício agudo pode ficar demasiadamente intenso, com isso mantém inalterada a estimulação ao GHRH, mas inibe parcialmente a atividade da somatostatina hipotalâmica e conseqüente resposta inadequada a estimulação de hGH (*de Vries et al. 2002*). Este mecanismo que torna a inibição da somatostatina inadequada recebe o auxílio

do efeito direto dos glicocorticóides e indireto do HLC (*Hormônio liberador da corticotropina*) (Tsigos et al. 2002).

O exercício agudo causa ativação do eixo do crescimento em diversos níveis durante o estresse a partir do aumento das concentrações de catecolaminas de acordo com a intensidade do exercício sugerindo que o sistema simpático contribui para a manutenção da secreção de hGH (Weltman et al. 2000). A ativação do sistema simpático central é precedida periféricamente pela secreção de noradrenalina e adrenalina e apresenta forte correlação com o aumento da secreção de hGH (Maas et al. 2000). Outro mecanismo neuroendócrino envolvido na secreção de hGH induzido pelo exercício agudo ocorre com a mediação parcial apresentada pelo aumento central do tonus colinérgico (parassimpático) (Maas et al. 2000).

A literatura sugere que a inibição da somatostatina, aumentada durante o exercício intenso, seria compensada através do auxílio do GHRP-2 (*growth hormone release peptide-2*) que age como potencializador na estimulação do GHRH e diretamente na secreção hipofisária de hGH (Maas et al. 2000).

Alguns fatores interferem na resposta de hGH aos estímulos físicos. O primeiro fator é a própria infecção pelo HIV-1 que leva o organismo a exposição excessiva aos glicocorticóides. Os glicocorticóides inibem diretamente a secreção do hormônio do crescimento, das gonadotropinas e da tirotropina hipofisária, tornando os tecidos alvo dos esteróides sexuais e fatores do crescimento resistentes a estes hormônios. Os glicocorticóides atuam como antagonistas do hGH e dos esteróides sexuais no tecido adiposo (lipólise) e no anabolismo da musculatura e ossos (Tsigos et al. 2002).

As respostas negativas podem ocorrer por antecipação do estímulo (período refratário) ou por estimulação insuficiente. Os valores podem apresentar variações, principalmente levando em conta o estágio maturacional (valores entre 07 e 25 ng/ml) (Greene et al. 1987) e a separação em sexos que ocorrem em associação com as seguintes situações:

- Os meninos apresentam relevância quanto à idade óssea e o estágio maturacional dos pêlos pubianos;
- As meninas quanto a altura (*Eliakim et al. 1999*).

Os grupos de pesquisa receberam através dos critérios de inclusão tanto os meninos quanto as meninas pré-púberes para evitar as possíveis variações decorrentes destes fatores, mas a estimulação física não demonstrou resultados positivos na secreção do hGH. Estes resultados apresentam conformidade com a forte tendência da interrelação entre o hGH e o RNA HIV de forma crônica. Este mecanismo é compensado por novos caminhos para o crescimento e para a recuperação dos órgãos físicos envolvidos no desenvolvimento fundamental que ocorre no período da pré-puberdade.

7.6 INTERAÇÃO ENTRE O HGH E A CARGA VIRAL

Os dados apresentados por este estudo suportam a visão que o hormônio de crescimento humano é suprimido pela glicoproteína *env gp120* do HIV-1.

A ação inicia quando ocorre o bloqueio da ação do GHRH após a estimulação por exercícios físicos de alta intensidade. A alta intensidade estimula a somatostatina (GHIH). Este é o clássico mecanismo de deficiência da secreção de hGH.

As crianças infectadas com o vírus HIV-1 demonstram aumento na produção de IL-1 e TNF- α que suprimem tanto o hGH como o fator de liberação GHRH quando encontrados em quantidade elevada no SNC.

A região V2 da gp120 do HIV apresenta forte homologia com o GHRH que interagem causando a supressão direta da ação mediadora do GHRH com a realização dos eventos que promovem a secreção endógena de hGH (*Mulrone et al. 1998*).

O mecanismo de interação entre a gp120 e o GHRH ocorre com a superprodução de IL-6, mecanismo redutor dos níveis de IGF-I e reduz a resposta inflamatória muscular com a diminuição generalizada do mecanismo das citocinas e o conseqüente prejuízo é o crescimento linear atrasado na maioria das crianças infectadas com o HIV-1 (*Dudgeon et al. 2004; Ronsen et al. 2002; Haddad et al. 2002; Martino et al. 2000*).

Os resultados encontrados neste estudo demonstram que existem outros fatores que mantêm o crescimento e o desenvolvimento corporal para este grupo de crianças infectadas pelo HIV-1 como os níveis de testosterona elevados e de cortisol diminuído, merecendo um aprofundamento em novos estudos.

8.CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra que o exercício agudo de moderada ou alta intensidade não tem a capacidade de alterar positivamente os níveis circulantes insuficientes de hGH em crianças portadoras do vírus HIV-1 em concordância com o estudo apresentado por *Mulrone et al. 1998* que apresentou *in vitro* o bloqueio causado pela gp120 HIV nos receptores de GHRH hipotalâmicos e hipofisários. Entretanto o presente estudo também demonstra que o exercício agudo proposto não altera de maneira deletéria o comportamento da resposta imunológica (em proliferação ou atividade) e nem incentiva o aumento da proliferação do RNA HIV durante as medidas de tempo realizadas.

Acredita-se que novos estudos devem ser realizados para que se tenha um enfoque maior das possibilidades de relação entre o exercício agudo (aeróbio ou de resistência) e o quadro hormonal (hGH, cortisol, testosterona) de crianças infectadas pelo vírus HIV-1.

9. REFERÊNCIAS

- AGOSTONI, C.; RIVA, E.; FERRARIS, G.; PRINCIPI, N.; ZOCCOTTI, G.V. Fatty acid composition of plasma lipids in HIV-1infected children. Comparison with sororeverters. *Acta Pædiatr* , v.89, p.172-176, 2000.
- ARAÚJO, M. C.; M; FACIO, M. R. Exercise immunology and HIV infection. *Sports Medicine. New York*: Medstudents 1997.
- BAJETTO, A.; BONAVIA, R.; BARBERO, S.; et al. Expression of chemokine receptors in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* , v. 87, p. 657-662, 1997.
- BASMACIOGULLARI, S.; BABCOCK, G. J.; VAN RYK, D; WOJTOWICZ, W; SODROSKI, J. Identification of conserved and variable structures in the human immunodeficiency virus gp120 glycoprotein of importance for CXCR4 binding. *J Virol*, v. 76, n. 21, p. 10791-10800, 2002.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. *Neurociências desvendando o sistema nervoso*. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2002.
- BOISSEAU, N.; DELAMARCHE, P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Med.*, v. 30, n.6, p. 405-422, 2000.
- BOUMA, P.; LEAVITT, M.; ZHANG, P. F; SIDOROV, I. A; DIMITROV, D. S; QUINNAN, JR., G. V. Multiple interactions across the surface of the gp120 core structure determine the global neutralization resistance phenotype of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Virology*, v. 77, n. 14, p. 8061-8071, 2003.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV: Portaria 488/98. *Diário Oficial da União*, 17 jun 1998, Seção 1, p. 3.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. *Resolução CNS 196/96*: Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos Diário Oficial da União..
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de DST/AIDS Recomendações para terapia anti retroviral em crianças infectadas pelo HIV. Diário Oficial da União. 2000.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de DST/AIDS Recomendações para terapia anti retroviral em crianças infectadas pelo HIV Diário Oficial da União. 2001.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de DST/AIDS *Recomendações para terapia anti retroviral em crianças infectadas pelo HIV* Diário Oficial da União. 2004.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Contagem de Células T CD4+ e Testes de Carga Viral: Principais marcadores*

laboratoriais para a indicação e monitorização do tratamento anti-retroviral. Diário Oficial da União.1998.

CANNON, J. G. Exercise and resistance to infection. *J. Appl Physiol* , v. 74, n. 3, p. 973-981, 1993.

COHEN, O.; WEISSMAN, D.; FAUCI, A. The imunopathogenesis of HIV infection. In: PAUL, William (ed.). *Fundamental Immunology*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

DE VRIES, W.R., ABDESSELAM, S. A; SCHERS, T. J. et al. Complete inhibition of hipothalamic somatostatin activity is only partially responsible for the growth hormone response to strenuous exercise. *Metabolism*, v. 51, n. 9, p. 1093-1096, 2002.

DEAN, M.; CARRINGTON, M.; WINKLER, C.; O'BRIEN, S. J. Genetic Restriction of HIV-1 Infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science*, v. 273, n. 27, p. 1856-1861, 1996.

DOCHERTY, D.. Measurement in pediatric exercise science. *Canadian Society for Exercise Physiology*. Champaign: Human Kinetics, 1996.

DUARTE, J. A.; MAGALHÃES, J. F.; MONTEIRO, L.; ALMEIDA-DIAS, A.; SOARES, J. M. C.; APPELL, H.-J. Exercise-induced signs of muscle overuse in children. *Int. J. Sports Med.*, v. 20, p.103-108, 1999.

DUDGEIOUS, W. D; PHILLIPS, K. D.; BOPP, C. M.; HAND, G. A. Physiological and phsycological effects on exercise interventions in HIV disease. *AIDS Patient Care and STD's*, v. 18, n. 2, 2004.

ELIAKIM, A; BRASEL, J. A; COOPER, D. M. GH response to exercise: Assessment of the pituitary refractory period, and relationship with circulating components of the GH-IGF-1 axis in adolescent females. *J Pediatric Endocrinol. Metabol.* v. 12, p. 47-55, 1999.

ELIAS, A. N., WILSON, A. F., NAQVI, S. et al. Effects of blood lactate on growth hormone, prolactin and gonadotropin release after acute exercise in male volunteers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 214, n. 2, p156-160, 1997.

FERNÁNDEZ, I. L; LARA, P. A. Efectos del ejercicio físico en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Archivos de Medicina del Deporte*, v. 14, n. 58, p 135-140,1997.

FUTTERMAN, D.; CHABON, B.; HOFFMAN, D.. HIV and AIDS in adolescents. *Pediatrics Clinics of North America*, v. 47, n.1, p. 234-245, 2000.

GABRIEL, H.; KINDERMAN, L. The acute immune response to exercise: what does it mean? *Int. J. Sports Med.*, v. 18, p. S28-S45, 1997.

GANNON, G. A; RHIND, S. G; SUZUI, M.; ZAMECNIK, J.; SABISTON, B. H; SHEK, P. N.; SHEPHARD, R. J. β -endorphin and natural killer cell cytolytic activityduring prolonged exercise. Is there a connection? *Am J Physiol.*, v. 275, p. R1725-R1734, 1998.

GRANOVSKY, M. O.; MUELLER, S.N.H; ROSENBERG, P.S; RABKIN, C.S. Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: A case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol.*, v.16, p.1729-1735, 1998.

- GREENE, S A; TORRESANI, T; PRADER, A. Growth hormone response to a standardised exercise test in relation to puberty and stature. *Archives of Disease Childhood*, v. 62, p. 53-60, 1987.
- GRIFFIN, J. E., OJEDA, S. R. *Textbook of endocrine physiology*. New York: Oxford University, 1996.
- HAO, H. N.; CHIU, F. C., LOSEV, L. et al. HIV infection of human fetal neural cells is mediated by gp120 binding to a cell membrane-associated molecule that is not CD4 nor galactocerebroside. *Brain Res.*, v. 764, n. 1-2, p.149-157, 1997.
- HEBESTREIT, H; STASCHEN, B; HEBESTREIT, A. Ventilatory threshold; a useful method to determine aerobic fitness in children? *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, n.11, p.1264-1269, 2000.
- HENDERSON, R A; TALUSAN, K; HUTTON, N; YOLKEN, R H; CABALLERO, B. Resting energy expenditure and body composition in children with HIV infection. *J Acq Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, v. 19, p.150-157, 1998.
- HONG, S; FARAG, N. H; NELESEN, R. A; ZIEGLER, M. G; MILLS, P. J. Effects of regular exercise on lymphocyte subset and CD62L after psychological vs. physical stress. *Journal of Psychosomatic Research*, v.56, p. 363-370, 2004.
- JONSDOTTIR, I. H. Exercise immunology: Neuroendocrine regulation of NK-cells. *Int. J. Sports Med.*, v. 21, p. s20-s23, 2000. Suppl. 1.
- JOSPE, N; POWELL, K.R. Growth hormone deficiency in an 8-year-old girl with human immunodeficiency virus infection *Pediatrics*, v. 86, n. 309, p. 312,1990.
- KANDEL, E R; SCHWARTZ, J H; JESSEL, T M.. *Princípios da Neurociência*. 4. ed. São Paulo: Manole, 2003.
- KAUFMAN, F.R; GERTNER, J.M. et al. Growth hormone secretion in HIV-positive versus HIV-negative hemophilic males with abnormal growth and pubertal development. *J. Acquir. Im. Defic. Syndr. Hum. Retrov.*, v. 15, p.37-144, 1997;
- KENNETH, J; LEE, P; BUKAR, J. et al. Changes in body composition of human immunodeficiency virus-infected males receiving insuline-like growth factor I and growth hormone. *J. Endocrino.l Metab.*; v.81, p. 3033-3038,1996.
- KERN, W., PERRAS B., WODICK, R. et al. Hormonal secretion during nighttime sleep indicating stress of daytime exercise. *J. Appl. Physiol.*,v. 79, n. 5, p.1461-1468, 1995.
- KOTLER, Donald P. Body composition studies in HIV-infected individuals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v.94, n.9, p.1744-1756. 2000.
- LAUE, L; PIZZO, P; BUTLER, K; CUTLER, G. Growth and neuroendocrine dysfunction in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Pediatr*. v. 117, p. 541, 1990.
- LAUFER M; SCOTT, G. Medical management of HIV disease in children. *Pediatrics Clinics of North America*, v. 47, n.1, p 154-172 2000.
- LEE, P; PIVARNIK, J. BUKAR, J. et al. A randomized, placebo-controlled trial of combined insuline-lije growth factor I and low dose growth hormone therapy for wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 81, p. 2968-2975, 1996.

LEPAGE, P; VAN DE PERRE, P; VAN VLIET, G. et al. Clinical and endocrinologic manifestations in perinatally human immunodeficiency virus type 1-infected children aged 5 years or older. *AJDC*, v. 145, p. 1248-1251, 1991.

LOUISIRIROTCHANCKUL, S; BOBKOV, A; SHAFFER, N; MASTRO, T.D. et al. Sequence analysis of an HIV type 1 env subtype E isolate from Thailand with discordant V3-loop serotyping. *AIDS Res Hum Retroviruses* v. 10, n. 9, p. 807-809, 1997.

LY, A; STAMATATOS, L. V2 loop glycosylation of the human immunodeficiency virus type 1 SF162 envelopes facilitates interaction of this protein with CD4 and CCR5 receptors and protects the virus from neutralization by antiV3 loop and anti-CD4 binding sites antibodies. *J. Virol.*, v. 74, n. 15, p. 6769-6776, 2000.

MAAS, H C M; DE VRIES, W R; MAITIMU, I; BOL, E; CYRIL, Y; KOPPESCHAAR, H P F. Growth hormone responses during strenuous exercise: the role of GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-2. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, n. 7, p. 1226-1232, 2000.

MACKINNON, L. T. Chronic exercise training effects on immune function. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, n. 7, p. S369-S376, 2000. Suppl.

MAGHNIE, M; MORETTA, A; VALTORTA, A; LARIZZA, A; SAYEGH, M; GRECO, A. M; CASTOLDI, E; SEVERI, F. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone varies with the hypothalamic-pituitary abnormalities. *Eur. J. Endocrinol.*; v. 135, p. 198-204, 1996.

MALM, C; LENKEI, R; SJÖDIN, B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J. Appl. Physiol.*, v. 86, n. 2 p. 461-469, 1999.

MARTINEZ, S.L.R; MENDEZ, I; DELGADO, R; CADILLA, C.L. Sequence analysis of the V1-V2 hypervariable regions of the HIV-1 envelope gene from pediatric patients. *P. R. Health Sci. J.* v. 15, n. 3, p. 211-8, 1996.

MARTINO, M; GALLI, L; CHIARELLI, F; VERROTI, A; ROSSI, M E; BINDI, G; GALLUZZI, F; SALTI, R VIERUCCI, W. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. *Clinical Immunology*, v. 94, n.3, p. 212-218, 2000.

MATSUDO, V.K.R; MATSUDO, S.M.M. Avaliação e prescrição da atividade física na criança. *Revista Associação dos Professores de Educação Física de Londrina*, v.10, n.17:46-55, 1995.

MCKINNEY, R. E; ROBERTSON, W.R. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. *J. Pediatr.*, v. 123, p.579-582, 1999.

MEYER, T; GABRIEL, H. H. W; RATZ, M; MULLER, H. J; KINDERMANN, W. Anaerobic exercise induces moderate acute phase response. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 33, n. 4, p. 549-555, 2001.

MOOREN, F C; BLÖMING, D; LECHTERMANN, A; LERCH, M M; VÖLKER, K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J. Appl. Physiol.*, v. 93, p.147-153, 2002.

MORRIS, A; MARDSEN, M; HALCROW, K; HUGHES, E. S; BRETTE, R. P; BELL, J. E; SIMMONDS, P. Mosaic structure of immunodeficiency virus type 1 genome infecting

lymphoid cells and the brain: evidence for frequent in vivo recombinant events in the evolution of regional populations. *J. Virol.*, v. 73, n.10, p.8720-8731, 1999.

MOTA, A; BENTO, A; PEÑALVA, A; POMBO, M; DIEGUEZ, C. *Role of serotonin receptor subtype 5-HT1D on basal and stimulated growth hormone secretio.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* v. 80, p.1973-1977, 1995.

MULRONEY, S.E; MCDONNELL, K.J; PERT, C.B. et al. HIV gp120 inhibits the somatotrophic axis: a possible GH-releasing hormone receptor mechanism for the pathogenesis of AIDS wasting. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 95, p.1927-1932, 1998.

MURAO K; SATO, M; NIIMI, M; WADA, Y; MATSUBARA, S; TAKAHARA, J. Immunosuppressant agent FK506 stimulates growth hormone secretion and gene expression of hypothalamic GH-releasing hormone in the rat. *Endocrinology*, v.137, p. 1118-1122, 1996.

MURRAY, D; GRANNER, D.K; MAYES, F; RODWELL, A. *Harper's Biochemistry.* Cidade: Chicago, Editora, Manole 1993. chap. 45.

NACHMAN, S.A; STANLEY, K; YOGEV, R. et al. Nucleoside analogs plus zidovudine in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *JAMA*, v. 283, n. 4, p. 492-498, 2000.

NATALE, V M; BRENNER, I K; MOLDOVEANU, A I; VASILIOU, P; SHEK, P; SHEPHARD, R J. Effects of three different types of exercise on blood leukocytes count during and following exercise. *Rev. Paul. Med.* v.121, n.1, p.9-14, 2003.

NATALE, V. M. *Inter-relação da imunologia e o exercício físico.* São Paulo: Hospital das Clínicas, 2000.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS & CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION. *CDC Growth Charts.* Cidade: New York 2000.

NIEMAN, D. C. Exercise immunology: practical applications. *Int. J. Sports Med.*, v. 18, n.1, p. 91-100, 1997. Suppl. 1.

PALUMBO, P E. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. *Pediatrics Clinics of North America*, v. 47, n.1, p.165-173, 2000.

PARR, T. B. A new technique to elevate night time growth hormone release and a potential growth hormone feedback control loop. *Medical hypotheses*, v. 56, n.5, p.610-615, 2001.

PAUL, E W. *Fundamental immunology.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott, 1999.

PEDERSEN, B. K.; BRUUNSGAARD, H; KLOKKER, M; KAPPEL, M.; MACLEAN, D. A; NIELSEN, H.B; ROHDE, T; ULLUM, H; ZACHO, M. Exercise-induced immunomodulation possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int. J. Sports Med.*, v. 18, p. S2-S7, 1997. Suppl 1.

PEDERSEN, B. K; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol. Rev.* v. 80, p.1055-1081, 2000.

PIZZO, P. A; WILFERT, C. M. *Pediatric AIDS.* 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott, 1998.

PRITZLAFF-ROY, C. J; WIDEMEN, L; WELTMAN, J. Y; ABBOTT, R; GUTGESEL, M; HARTMAN, M. L; VELDHUIS, J. D; WELTMAN, A. Gender governs the relationship between exercise intensity and growth hormone release in young adults. *J. Appl. Physiol.*, v. 92, p. 2053-2060, 2002.

ROBERTS, J D; BENBENECK, K.; KUNKEL, T. A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science*, n. 242, p.1171-1173, 1988.

ROITT, I. *Essential Immunology*. 8. ed. Philadelphia: Lippincott 1994.

RONNEN R; SKOLNIK, P; SHEVITZ, A; SNYDMAN, L; WANG, A; MELANSON, S; GORBACH, S. Effect of a single bout of acute exercise on plasma human immunodeficiency virus RNA levels. *J. Appl. Physiol.* v. 86, n. 4, p. 1197-1201, 1999.

RONSEN, O; HAUG, E; BAHR, R; KJERLDSEN-KRAGH, J.; PEDERSEN, B. K. Recovery time affects immunoendocrine responses to a second bout of endurance exercise. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.*, v. 283, p. C1612-C1620, 2000.

RONSEN, O; HAUG, E; PEDERSEN, B. K; BAHR, R. Increased neuroendocrine response to a repeated bout of endurance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 33, n. 4, p. 568-575, 2001.

RONSEN, O; PEDERSEN, B. K; ORISTLAND, T. R; BAHR, R; KJERLDSEN-KRAGH, J. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J. Appl. PHYSIOL.*, v. 91, p. 425-434, 2001.

ROSE, Verna. Clinical Briefs. *American Family Physician*, v.59, n. 8, p. 2367-2368,1999;

ROUBENNOF, R; SKOLNIK, P. R; SHEVITZ, A; SNYDMAN, L; WANG, A; MELANSON, S; GORBACH, S. Effects of a single bout of acute exercise on plasma immunodeficiency virus RNA levels. *J. Appl. Physiol.*, v. 86, n. 4, p. 1197-1201, 1999.

ROWLAND, T. W. Pediatric laboratory exercise testing. *Clinical Guidelines*. Champaign: Human Kinetics, 1993.

SARTORIO, A; PALMIERI, E; VANGELI, V; CONTE, M; NARICI, M; FAGLIA, G. Plasma and urinary GH following a standardized exercise protocol to assess GH production in short children. *J. Endocrinol. Invest.* V 63, n 6, p.123-135, 2001

SHEARER, W. et al. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors: abstracts. *Pediatrics*, v. 105, n.1, 2000. Disponível em: < <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e9>>. Acesso em: 28/10/2003

SIMONSON, S. R. The Immune response to resistance exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 15, n.3, p.378-384, 2001.

SOLOMON, G. F. Psychosocial factors, exercise and immunity: athletes, elderly persons and AIDS patients. *Int. J. Sports Med.*, v. 12, p. S50-S52,1991.

STARC, T.J; LANGSTON, C; GOLDFARB, J. et al. Unexpected non-HIV causes of death in children born to HIV-infected mothers: abstract. *Pediatrics*, v.104, n.1, 1999. Disponível em: < <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e6> >. Acesso em: 28/10/2003

STARR, S.E; FLETCHER, C.V; SPECTOR, S.A. et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.* n. 341, p.1874-1881, 1999.

SUTTON, J; LAZARUS, L. Growth hormone in exercise: comparasion of physiological and pharmacological stimuli. *J. Appl. Phys.*, v. 41, n. 4, p.523-527, 1976.

TAHA, E.T; KUMWENDA, N.I; BROADHEAD, R.L. et al. Mortality after the first year of life among human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, p. 689-694, 1999.

TAKEUCHI, Y; NAGUMO, T; HOSHINO, H. Low fidelity of cell-free DNA synthesis by reverse transcriptase of human immunodeficiency virus. *J. Virol.*; v. 62, p. 3900-3902, 1989.

TANNER, J.M; WHITEHOUSE, R.H. Clinical longitudinal standars for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages for puberty. *Arch. Dis. Childhood*, n. 51, p.170-179, 1976.

TERRY, L; SPRINZ, E; RIBEIRO, J.P. Moderate and high intensity exercise training in HIV-1 seropositive individuals: a randomized trial. *Int. J. Sports Med.* , v. 20, p. 142-146, 1999.

TSIGOS, C; CHROUSOS, G. P. Hypotalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 53, p.865-871, 2002.

VIGANÓ, A; DALLY, L; BRICALLI, D. et al. Clinical and immuno-virologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr.* v. 135, p. 675-82, 1999.

WATERS, D L; CLIFFORD, R Q; DORIN, R; VELDHUIS, J D; BAUMGARTNER, R N. Increase pulsatility, process irregularit, and nocturnal through concentrations of growth hormone in amenorrheic compared to eumenorrheic athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* v. 86, p. 1013-1019, 2001.

WILMORE, J. H., COSTILL, D. L. *Physiology of sport and exercise*. 2nd. ed. Champaign: Human Kinetics, 1999.

WILSON, L D; TRUONG, M. P. M.; BARBER, A. R.; AOKI, T. T. Anterior Pituitary and pituitary-dependent target organ function in men infected with the human immunodeficiency virus. *Metabolism*, v. 45, n. 6, p 738-746, 1996.

WOODS, J. A.; CEDDIA, M. A.; ZACK, M. D.; LOWDER, T. W.; LU, Q. Exercise training increases the naive to memory T cell ratio in old mice. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 17, p 384-392, 2003.

YARASHESK E; TEBAS, P; STANERSON, B; CLAXTON, S; MARIN, D; BAE, K; KENNEDY, M; TANTISIRIWAT, W; POWDERLY, W. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J. Appl. Physiol.*, v. 90, p. 133-138, 2001.

10. ANEXOS

Anexo 01

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Algumas pesquisas buscaram determinar os benefícios do exercício agudo moderado e intenso em sujeitos portadores do HIV ou com diagnóstico de AIDS demonstrando resultados variados, com aumentos ou reduções das células T CD4+. Os estudos ainda são escassos e não estão bem determinadas as intensidades de esforço que poderiam otimizar os alcances benéficos do exercício para pessoas portadoras de HIV/AIDS.

O objetivo da presente pesquisa é comparar os resultados hormonais, cardiovasculares, imunológicos e antropométricos de duas intensidades de exercício aeróbio em pré-púberes portadores do vírus HIV buscando responder se existe efeito do exercício

no sistema hormonal e imunológico e qual a intensidade ideal do exercício físico em relação à secreção de hormônio do crescimento humano (hGH).

Procedimentos

Serão selecionadas crianças pré-púberes de sexo masculino e feminino divididos de forma randomizada em dois grupos, para exercitar-se duas vezes em um mesmo dia. O exercício aeróbio (caminhada\moderado ou corrida\intenso) será realizado em esteira. Cada grupo trabalhará durante 10 minutos em protocolo pde cargas progressivas para determinar o VO2máx. Ocorre um período de descanso de 10 minutos e as crianças retornam a esteira para mais 15 minutos sob a modalidade em método contínuo finalizando com 20 minutos de alongamento e relaxamento.

No início e no final da sessão de 15 minutos serão realizadas as avaliações:

Clínica, funcional, hormonal, imunológica e antropométrica. Os resultados deste estudo serão mantidos confidenciais e quando divulgados preservarão o anonimato dos participantes.

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
23.10.4.1208
WC 03057

A avaliação da capacidade funcional será realizada através de um teste de esforço em esteira ergométrica, onde a criança deverá caminhar/correr continuamente até seu limite. Ao longo do esforço e a cada 30 segundos serão aumentadas as cargas (resistência) em forma gradual.

As avaliações hormonais e imunológicas serão feitas através de três exames de sangue. As coletas ocorrerão antes da sessão (pré exercício), ao final da sessão (pós exercício) e ao final do repouso (repouso). O hGH por radioimunoensaio e contagem diferencial linfocitária T CD4+ e T CD8+.

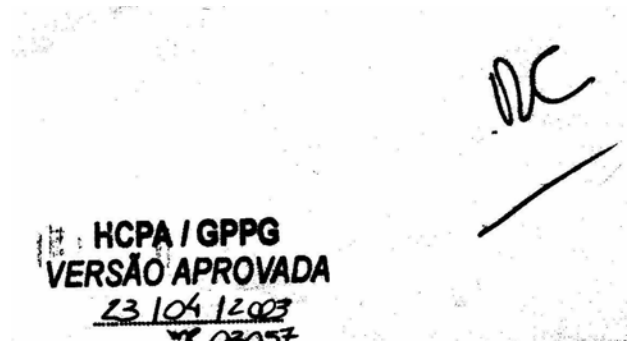
As avaliações antropométricas serão feitas através da medição da morfologia externa tais como altura, diâmetros, perímetros e dobras corporais.

Os desconfortos próprios do treinamento que aparecem na sessão de exercício são: calor, suor, cansaço, e raramente câimbras. Também surgem desconfortos após varias

horas da sessão de exercícios, como aparecimento de dores no grupo muscular mais exigido (neste caso nas pernas) e/ou fadiga local geral.

Como as intensidades e modalidade de trabalho estão enquadradas dentro das recomendações do *American College of Sports Medicine* e porque nenhum trabalho realizado até o momento apresentou riscos para os participantes, não pensamos que existam riscos durante o desenvolvimento da pesquisa proposta, a não ser aqueles próprios da pessoa que realiza uma atividade física como a proposta no presente trabalho.

Pelo presente Termo de Consentimento Informado, declaro que fui informado de forma clara e detalhada sobre as justificativas, os objetivos, os procedimentos, os riscos, desconfortos e benefícios a que serão submetidos os sujeitos participantes do presente Projeto de Pesquisa.



Fui, igualmente, informado:

Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

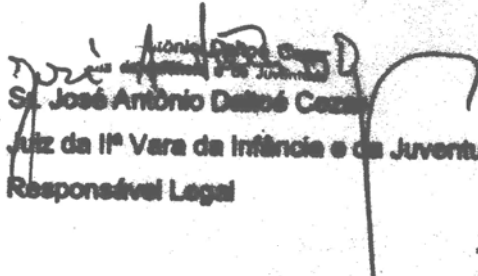
Da liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo a continuação do tratamento;

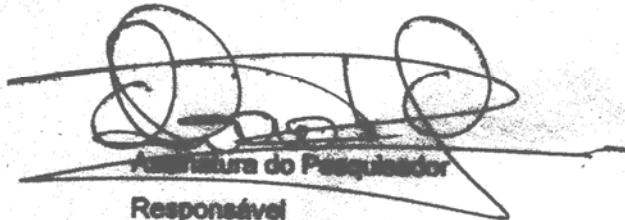
Da segurança de que será mantido o caráter confidencial das informações;

Da disponibilidade de tratamento médico e a indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a saúde dos participantes, diretamente causados por esta pesquisa;

De que, se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Os Pesquisadores Responsáveis por este Projeto de Pesquisa são os Prof. Dr. Álvaro Reishak de Oliveira, Dra. Carmem Lúcia Oliveira da Silva e Prof. André Luiz Estrela, Fone: 3316-5861, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 23/04/2003.


José Antonio Daltoé Cezari
Juiz da 1ª Vara da Infância e da Juventude
Responsável Legal


Assinatura do Pesquisador
Responsável
Álvaro Reishak de Oliveira

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
23/04/2003
WE 03057

Anexo 02



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 03-057

Versão do Projeto: 16/04/2003

Versão do TCLE: 23/04/2003

Pesquisadores:

ALVARO REISCHAK DE OLIVEIRA

CARMEM LUCIA O. DA SILVA

MÁRCIA MENEZES GOMES DA SILVA

ANDRÉ LUIZ ESTRELA

JERRI LUIZ RIBEIRO

Título: O EFEITO DO EXERXÍCIO MODERADO E INTENSO NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM PRÉ-PÚBERES HIV-1 POSITIVOS.

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 23 de abril de 2003.


Profa. Thernis Roverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Anexo 03



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
PODER JUDICIÁRIO

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo o professor **André Luiz Estrela** realizar o Projeto de Pesquisa " Os efeitos do exercício moderado e intenso nos níveis circulantes de hormônio do crescimento em pré-púberes HIV-1 positivos", nos Abrigos Residenciais 21 (vinte e um), 28 (vinte e oito) e 29 (vinte e nove).

Porto Alegre, 04 de fevereiro de 2003.


José Antônio Daltoé Cezar
Juiz da Infância e da Juventude