

Atividade física e a infecção pelo HIV: uma análise crítica

Vitor Agnew Lira¹

RESUMO

A maioria dos estudos acerca dos efeitos da prática regular de exercícios físicos sobre o sistema imunológico de portadores do HIV envolve principal ou exclusivamente atividades aeróbias. Melhorias no condicionamento cardiorrespiratório e na saúde mental, com pouca ou nenhuma influência sobre variáveis relacionadas ao sistema imunológico (CD4, CD4/CD8, nº de cópias de RNA viral), têm sido reportadas. Comumente, tais estudos apresentam amostras reduzidas, com elevada evasão, nas quais indivíduos com distintos comprometimentos imunológicos (diferentes estágios da infecção) são submetidos ao mesmo programa de treinamento e seus resultados avaliados conjuntamente. O objetivo desta revisão foi identificar o nível de evidência científica e o grau de recomendação de exercícios aeróbios, de força e flexibilidade abordados nos principais estudos longitudinais investigando as influências físicas, psicológicas e/ou imunológicas da prática sistemática de atividades físicas em portadores do HIV. A partir disso, buscou-se também determinar linhas básicas para a prescrição de exercícios e para o desenvolvimento de estudos futuros. Verificou-se que nenhum estudo revisado apresentava nível I de evidência, o que significa haver um risco relevante de erro em relação às inferências estabelecidas. Frequentemente, indivíduos em estágios mais avançados da infecção encontravam-se em menor número nas amostras, minimizando suas influências nos resultados. Em adendo, os estudos mais consistentes metodologicamente (nível II de evidência) compreendiam curta intervenção (6 a 12 semanas), o que inviabilizava a identificação de tendências negativas, principalmente em resposta aos exercícios mais intensos. Logo, uma prescrição segura de exercícios precisa levar em consideração: idade, sexo, história pregressa de atividade física, condicionamento físico, comprometimento orgânico e o objetivo do portador. As mesmas considerações cabem para o delineamento

de estudos futuros, sendo de vital importância investigar os efeitos imunológicos de diferentes tipos de exercícios também em crianças e mulheres infectadas pelo HIV.

Palavras-chave: AIDS. Exercício físico. Infecção pelo HIV. Exercício aeróbio. Força muscular. Flexibilidade. Saúde mental.

ABSTRACT

Physical activity and HIV infection: a critical review

Most studies related to the effect of exercise training on the immune system of HIV infected individuals involve primary or only aerobic type exercises. Improvement on cardiorespiratory fitness and mental health, with little or no influence on variables related to the immune system (CD4, CD4/8, number of virus RNA copies) have been reported. Such studies usually presented small series with high dropout rates, in which individuals with distinct levels of immune involvement (different stages of infection) were submitted to the same exercise programs and with results being evaluated together. The purpose of this review was to identify the level of scientific evidence and the degree of recommendation for aerobic, strength, and flexibility exercises adopted by major longitudinal studies investigating physical, psychological, and immune influences of exercise training on HIV infected individuals. Considering the foregoing, basic lines of exercise prescription and future research were also established. The authors verified that none of the studies reviewed presented level I of evidence, which implies a relevant risk of error in relation to design inferences. Individuals with more advanced stages of infection often represented a minority of the subjects, thus minimizing their influence on the results. In addition, the most consistent studies in terms of method (level II of evidence) used a short period for intervention (6 to 12 weeks), thus making it impossible to identify negative trends, particularly with respect to more intense exercise. Therefore a safe exercise prescription should take into account age, gender, physical activity history, physical fitness, organic involvement, and the goals of the infected subject. Similar concerns apply to future studies, i.e., the investigation of immune effects of different types of exercise also in infected children and women is of vital importance.

Key words: AIDS. Exercise training. HIV infection. Aerobic exercise. Muscle strength. Flexibility. Mental health.

1. Mestrando em Educação Física pela Universidade Gama Filho; Bolsista pela Capes.

Endereço para correspondência:

Rua Bingen, 372, Bingen
25660-000 – Petrópolis, RJ
Tel. (024) 243-5459
E-mail: vitoral@compuland.com.br

INTRODUÇÃO

Um dos desejos mais marcantes na carreira de um profissional talvez seja o de encontrar a resposta para suas dúvidas e para os novos desafios que se solidificam, a partir das descobertas e da evolução observadas em cada campo do conhecimento. Seria ótimo que todos os estudos fossem metodologicamente perfeitos e que, com isso, apresentassem resultados conclusivos e pouco questionáveis. Entretanto, a capacidade elucidativa de trabalhos com essas características parece assumir a mesma grandiosidade que a dificuldade em realizá-los.

Não são raras as vezes em que, ao lermos ou buscarmos informações acerca de um ou outro tópico de interesse, acabamos um pouco frustrados. Com frequência nos encontramos no meio de uma cilada, permeada por estudos que apresentam limitações e se contradizem ou, simplesmente, apontam para sentidos distintos. Nesse momento, então, lançamos mão de recursos que possam auxiliar a determinação de qual ou quais estudos merecem maior atenção e, conseqüentemente, quais os ensaios possuem maior fundamentação científica. Inúmeras vezes atentamos para o perfil metodológico do trabalho, através do qual tomamos conhecimento sobre como os autores abordaram e investigaram o assunto e a coerência entre os seus objetivos e ações. Os critérios de seleção da amostra e sua dimensão, a utilização ou não de grupo controle, o isolamento total, parcial ou inexistente de variáveis potencialmente intervenientes e o tratamento estatístico utilizado para tratar os dados obtidos constituem aspectos inerentes a cada pesquisa que determinam seu valor científico e sua relevância. Porém, algumas questões perduram mesmo assim. Até que ponto um estudo com amostra aleatoriamente selecionada, embora reduzida, e dividida em grupos controle e experimental, merece maior credibilidade que outro no qual a amostra é maior, não tendo sido selecionada aleatoriamente, e também estando dividida em grupos controle e experimental? O julgamento não é simples. Provavelmente, atenderíamos aqui para qual estudo controlou maior número de variáveis, mas suponhamos ainda que ambos tenham controlado apenas algumas, característica não raramente observada em estudos científicos com seres humanos, por razões intrínsecas aos hábitos variados de cada indivíduo. A tendência é de que, em algumas ocasiões, seja por falta de conhecimento mais aprofundado na área sobre a qual se está investigando ou por descuido na seleção dos critérios, acaba-se por avaliar subjetivamente a importância a ser creditada a determinadas pesquisas.

No que diz respeito aos estudos envolvendo a prática de atividade física para portadores de HIV, a realidade não é diferente e, ainda, alguns agravantes são verificados. A literatura relacionada ao tema não é vasta. Há dificuldade na obtenção de voluntários, bem como na manutenção dos mesmos em estudos longitudinais, o que compreende uma série de cui-

dados que acabam por determinar amostras reduzidas desde o início dos experimentos.

Em 1977, preocupando-se com a utilização eficaz das informações fornecidas pelas pesquisas na área de saúde, as instituições que compõem o *National Institutes of Health* (NIH) começaram a fomentar conferências sobre consenso, resultando em importantes linhas de conduta a esse respeito¹. Embora autores apontem algumas fraquezas no programa de consenso do NIH², sua eficácia vem sendo constatada³.

Ao longo desta década, surgiram algumas revisões interessantes abordando o efeito de atividades físicas sobre o estado psicológico e, principalmente, imunológico de pessoas infectadas pelo vírus HIV⁴⁻¹³. Apenas algumas, entretanto, destinam maior atenção à consistência científica dos estudos originais nessa área¹¹⁻¹³. O objetivo deste texto foi o de verificar o nível de evidência científica e, posteriormente, o grau de recomendação provindos de estudos longitudinais que abordam os efeitos de determinadas atividades físicas, isoladas ou conjuntamente, sobre variáveis da aptidão física e dos estados psicológico, clínico e/ou imunológico de portadores do HIV. A partir disso, condutas para a prescrição de exercícios e desenvolvimento de estudos futuros são originadas.

METODOLOGIA UTILIZADA PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Dentre as distintas metodologias desenvolvidas para identificar o perfil de evidência científica dos trabalhos, elegeu-se a metodologia idealizada por Sackett¹⁴, justamente por esta ter sido abordada na obra originária da última conferência sobre Atividade Física, Aptidão Física, e Saúde – *Proceedings of the Second International Conference on Physical Activity, Fitness, and Health*¹. A determinação dos níveis de evidência, adaptada à intervenção com exercícios físicos, consiste em:

NÍVEL I – Estudos realizados com amostra randomicamente selecionada e dividida em grupo experimental e controle, em que os benefícios da atividade física são estatisticamente significativos ou quando não há benefícios (sempre respeitando intervalos de confiança iguais ou acima de 95%). O número de indivíduos na amostra é grande o bastante para excluir a possibilidade de que, na população, o resultado fosse o oposto – baixo risco de erros dos tipos I (α) e II (β);

NÍVEL II – Estudos realizados com amostra randomicamente selecionada e dividida em grupo experimental e controle, nos quais se verifica tendência de haver benefícios provindos do exercício, porém não estatisticamente significativos (intervalos de confiança próximos, mas inferiores a 95%). Ou os exercícios físicos não resultam em benefícios, mas o número de voluntários não é grande o bastante para excluir a possibilidade de que acontecesse o inverso na população – alto risco de erros dos tipos I e II;

NÍVEL III – Estudos com amostra selecionada ao acaso e/ou por voluntariedade, com grupo controle (indivíduos seden-

tários) e experimental (indivíduos que se exercitam frequentemente) – estudos de coortes e prospectivos;

NÍVEL IV – Estudos com grupo controle (indivíduos sedentários) e experimental (indivíduos que se exercitam frequentemente) selecionados não aleatoriamente; os dados do grupo experimental são obtidos no momento da intervenção, enquanto os do grupo controle, a partir de registros passados de indivíduos que apresentavam as características desejadas – estudos de coortes históricos;

NÍVEL V – Estudos de caso e, portanto, sem grupo controle.

Uma vez que os níveis de evidência dos estudos foram estabelecidos, seguiu-se uma etapa posterior para identificação do grau de recomendação das condutas presentes em cada trabalho¹⁴:

GRAU A – Conduta embasada pelo menos por um estudo, com amostra randômica com nível I de evidência, mas de preferência por mais estudos com o mesmo valor científico;

GRAU B – Conduta embasada pelo menos por um estudo com amostra randômica com nível II de evidência;

GRAU C – Conduta embasada exclusivamente por estudos com níveis III, IV e V de evidência.

Os trabalhos revisados apresentaram muitas diferenças no desenho metodológico e na abordagem dos resultados. Portanto, optou-se por comparar a amostra, o tipo de atividade realizada e a forma de condução da mesma, o tempo de acompanhamento e os resultados obtidos. Visando facilitar tal procedimento, os critérios de estagiamento da infecção e as escalas de mensuração para cada variável foram homogeneizados, de forma que os dados originalmente apresentados não fossem comprometidos. As amostras foram classificadas de acordo com os critérios sugeridos pelo *Centers for Disease Control* (CDC) em 1987*, preconizados pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM)¹⁵, considerando as características reportadas nos próprios trabalhos. Apenas o número de indivíduos que chegaram ao término das intervenções foi considerado.

EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA EM PORTADORES DO HIV

Verificou-se que boa parte dos trabalhos não apresenta a consistência metodológica esperada para o estabelecimento preciso do efeito da prática regular de atividades físicas sobre a evolução da infecção pelo vírus HIV (tabela 1). A maior

parte dos estudos apresenta nível II de evidência¹⁶⁻¹⁹. Tais investigações compreendem amostras selecionadas randomicamente, porém compostas não só de portadores^{16,17}, bem como desses em distintos níveis de comprometimento imunológico (estágios distintos da infecção)^{17,19}. Em um dos estudos, ainda, havia dois grupos experimentais (um deles foi considerado como controle para efeito da análise do nível de evidência científica) e não foi possível identificar o estágio da infecção dos participantes¹⁸. O nível III de evidência coube aos ensaios nos quais se verificaram amostras reduzidas e não randômicas, compostas por portadores também em distintos estágios da infecção^{20,21}. Finalmente, o estudo de Macarthur *et al.*²², amplamente citado na literatura internacional, apresenta nível V de evidência, uma vez que, devido à grande evasão de voluntários ao longo da intervenção, os autores optaram por tratar os dados dos integrantes que compunham dois grupos experimentais como se tivessem originado de um único grupo. Assim, pode estabelecer-se o grau B de recomendação para a intervenção com exercícios físicos aeróbios e de força, e grau C de recomendação para a intervenção com exercícios de flexibilidade em portadores do vírus HIV (tabela 2). De forma mais específica, podemos perceber que o conhecimento sobre os efeitos da atividade física de distintos tipos, em diferentes momentos da infecção, é muito incipiente. Todavia, no momento que segue procurar-se-á observar as condutas que possuem maior grau de recomendação, identificando as limitações e apontando linhas para a prescrição e pesquisa envolvendo exercícios físicos para essa população. Porém, é de fundamental importância reconhecer que as discussões desenvolvidas neste momento estão longe de encerrar o assunto.

– CONDICIONAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO:

A utilização de atividades aeróbias nas sessões de exercício foi uma característica comum a todos os estudos revisados. Alguns trabalhos tinham como objetivo central identificar o efeito dessas atividades, isoladamente ou não, sobre o sistema imunológico e estado psicológico dos voluntários^{16,17,20,21}, enquanto outros almejavam estabelecer qual intensidade de esforço resultaria em ganhos cardiorrespiratórios mais expressivos, sem promover ameaças ao estado clínico dos indivíduos^{18,19,22}.

O primeiro aspecto que precisa ser considerado reside no fato de os portadores que participaram em cada estudo encontrarem-se sedentários, ou ativos, ao início das intervenções. Em apenas três experimentos foi relatado que os indivíduos encontravam-se sedentários ao iniciar sua participação nas pesquisas^{16,18,20}. Em adição, somente Stringer *et al.*¹⁹ referiram-se a esse aspecto, informando que a atividade física fora do programa de treinamento não se alterou ao longo do estudo. Mesmo assim, podem-se verificar melhorias significativas nesse componente da aptidão física em quase todos os trabalhos, independentemente da intensidade cardiorrespiratória utilizada e do estágio da doença em que o indivíduo se

* A evolução da infecção compreende quatro principais estágios, com algumas características centrais, a saber: I) infecção inicial – pode ou não compreender sintomas; II) infecção assintomática crônica – não há infecções oportunistas, mas possível ocorrência de anemias e de reduções nas concentrações plasmáticas de linfócitos auxiliares; III) linfadenopatia persistente generalizada – imunodepressão mais marcante; IV) outras doenças – imunodepressão ainda maior, ocorrência de infecções oportunistas, complicações sistêmicas¹⁵.

TABELA 1
Características metodológicas e principais resultados dos estudos

Autor	Idade* (anos)	Sexo	EI†	Divisão da amostra‡	EPR§	Nº SS¶	DE¶ (sem.)	Intensidade	Dur.** (min.)	TT††	Resultados‡‡
La Perriere <i>et al.</i> ¹⁶	18 a 40	M	II e SN§§	22 E/17 C – R	Aeróbios	3	10	<70 a 70-80% FC _{máx.}	45	I (2/3)	+ CD4; – ansiedade e depressão
Rigsby <i>et al.</i> ¹⁷	35	M	II, III, IV e SN	16 E/12 C – R	Aeróbios, de força e flexibilidade	3	12	60-80% FC _{res.}	20	C	= CD4; ↑ frequência cardíaca submáxima na carga de 150W e tempo até a exaustão (bicicleta ergométrica); ↑ força
Terry <i>et al.</i> ¹⁸ III	–	F, M	–	21E ₁ /E ₂ – R**	Aeróbios e de flexibilidade	3	12	55-60% FC _{máx.} e 75-85% FC _{máx.}	30	C	↑ tempo de exercício em esteira rolante; = medidas antropométricas; = variáveis imunológicas (linf., leuc., CD4, CD8, CD4/CD8)
Stringer <i>et al.</i> ¹⁹ III	36	F/M	II, III, IV	6E ₁ /7E ₂ /5C – R	Aeróbios	3	6	80% LL*** e 50% da diferença entre LL e VO _{2 máx.}	30 – 60	C	↑ LL; ↑ VO _{2 máx.} ; ↑ carga máxima de trabalho; ↑ reatividade ao antígeno da <i>Candida albicans</i> ; – carga viral; ↑ qualidade de vida; ↑ esperança; ↑ desejo de continuar a viver
Lira ²⁰	37	M	II, III, IV	3E/3C – I	Aeróbios, de flexibilidade e RML†††	3	24	50-60% VO _{2 máx.}	36	C	+ VO _{2 máx.} ; + flexibilidade; = linfócitos e leucócitos totais; + auto-estima
Palermo ²¹	–	F, M	–	3E/3C – I	Aeróbios, de força e flexibilidade	3	13	55-75% VO _{2 máx.}	90	C	+ VO _{2 máx.} ; + flexibil.; + RML; + CD4; + CD8; + linfócitos totais; – ansiedade; – depressão; + auto-estima
Macarthur <i>et al.</i> ²²	–	F/M	II, III, IV	6E	Aeróbios	3	24	50-60% e 75-85% VO _{2 máx.}	24 – 40	I (4/– e 10/–)	= CD4; ↑ VO _{2 máx.} ; ↑ ventilação (V/min); ↑ pulso de O ₂ ; ↑ pontos em inventário sobre saúde mental

* Idade: apresentada através da média ou pelos limites mínimo e máximo, caso a média não tenha sido reportada no estudo. † EI – estágio da infecção: (–) o estágio de infecção não foi reportado e não havia características relatadas que possibilitassem o estagiamento. ‡ Divisão da amostra: E, grupo experimental; C, grupo controle; E₁, grupo experimental 1; E₂, grupo experimental 2; R, randômico; I: seleção por acaso dos integrantes de cada grupo do estudo, ou devido à disponibilidade de tempo para frequentar as sessões. § EPR: exercícios predominantemente realizados. ||: N°SS: número de sessões semanais. ¶ DE (sem.): duração da investigação em semanas. ** Dur. (min): duração da atividade aeróbia. †† TT – tipo de treinamento relacionado aos exercícios aeróbios: I, intervalado (estímulo/repouso); C, contínuo. ‡‡↑/↓: variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa (p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001) entre grupos (estudos com grupos experimental e controle, ou dois grupos experimentais ou ainda, dois grupos experimentais e um controle) e entre pré- e pós-testes (estudos somente com grupo experimental); + e -: variáveis que no mesmo contexto não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para mais ou para menos, respectivamente. §§ Soronegativos em número de 12, no grupo experimental, e 11, no controle. IIII Estudos em que se investigava a influência de intensidades distintas de exercício. ¶¶ O número de indivíduos que compunham cada grupo não foi reportado. *** LL: Limiar da lactato. ††† RML: Resistência muscular localizada.

TABELA 2
Níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos

Estudos	Nível de evidência*	Grau de recomendação*
La Perriere <i>et al.</i> ¹⁶	II	B
Rigsby <i>et al.</i> ¹⁷	II	B
Terry <i>et al.</i> ¹⁸	II	B
Stringer <i>et al.</i> ¹⁹	II	B
Lira ²⁰	III	C
Palermo ²¹	III	C
Macarthur <i>et al.</i> ²²	V	C

* A explicação para a classificação de cada estudo encontra-se no texto.

encontrava. Entretanto, ao observarmos novamente a tabela 1, verificamos que: a) em um estudo não foi possível identificar o estágio da infecção dos indivíduos que compunham a amostra¹⁸, b) o trabalho de La Perriere *et al.*¹⁶ envolvia apenas indivíduos no princípio da infecção (estágio II), e c) os resultados obtidos por Rigsby *et al.*¹⁷ e Stringer *et al.*¹⁹ dizem respeito a portadores de distintos estágios da infecção, porém avaliados conjuntamente. Logo, há uma possibilidade real de os indivíduos em estágios mais avançados da infecção não se terem beneficiado das atividades desenvolvidas nos referidos trabalhos, da mesma forma que os com menor comprometimento orgânico. Sempre em menor número, os dados dos indivíduos em estágio mais avançado da infecção acabavam por exercer menor influência nos resultados finais.

As intensidades variaram de 50% do VO_{2max} ao percentual de VO_{2max} correspondente a 50% da diferença entre o VO_{2max} e o VO_2 do limiar anaeróbio (50% da dif. do $VO_{2max} - VO_{2LA}$), independentemente da utilização de treinamento contínuo ou intervalado. Porém, é importante observar que esses indivíduos no dia-a-dia não necessitam de um condicionamento cardiorrespiratório formidável e que a população em questão nada mais é que um retrato da sociedade, que, em sua maioria, é sedentária. Tais aspectos, juntamente com a história progressiva de atividade física do portador, devem ser considerados antes da prescrição de exercícios.

O efeito agudo negativo do exercício sobre o sistema imunológico, mesmo em pessoas saudáveis, é inversamente proporcional à intensidade de esforço²³⁻²⁶ e grandemente influenciado pelo nível plasmático de adrenalina²⁷. Ullum *et al.*²⁸ verificaram que portadores assintomáticos já possuem resposta imunológica comprometida a um esforço de uma hora a 75% do VO_{2max} . A partir do estudo de Mazzeo e Marshall²⁹, inclusive, pode-se concluir que o comportamento da concentração plasmática de adrenalina explica cerca de 95% do comportamento do lactato sanguíneo ($r^2 = 0,948$), em exercício progressivo em esteira e cicloergômetro. Frente a tais evidências, parece prudente recomendar a prescrição de atividades aeróbias, quando não esteja transcorrendo uma infecção oportunista, e que sua intensidade seja sempre inferior ao limiar anaeróbio, bem como inversamente proporcional ao estágio da infecção ou à quantidade de complicações decorrentes da mesma.

Para os indivíduos assintomáticos, atividades de 30 a 45 minutos entre 60 e 80% da FC_{max} , três vezes por semana, parecem não oferecer qualquer tipo de ameaça. Já para aqueles nos estágios III e IV da infecção, indivíduos em que o limiar anaeróbio provavelmente não excede 70% do VO_{2max} , aparenta ser necessário que o tempo de exercício aeróbio não ultrapasse 30 minutos, com intensidade de 60 a 70% da FC_{max} , três vezes por semana. Exceção deve haver para os indivíduos que possuem uma história rica de atividade física, assim como para os com bom condicionamento físico e que apresentam infecções oportunistas com baixas gravidade e frequência. Nesses casos, os delineamentos para o estágio II da infecção podem perdurar nos estágios que o sucedem.

Outro recurso interessante para o controle da intensidade de esforço consiste no acompanhamento da sensação subjetiva de esforço, utilizando a escala não-linear de Borg³⁰, por exemplo. Não há estudos que tenham investigado tal aspecto; todavia, a prescrição de exercícios com intensidade entre moderado, nota 3, e algo forte, nota 4, deverá ser tolerada tranquilamente, independentemente do estágio da infecção.

– FORÇA:

Os efeitos do treinamento de força sobre o estado psicológico e imunológico dos indivíduos infectados pelo HIV não têm gerado tanta curiosidade investigativa. Porém, o treina-

mento de força tem sido estudado como um recurso para a precaução e tratamento da síndrome da perda de peso, que se caracteriza por redução na massa corporal total provinda, principalmente, do decréscimo na massa corporal magra³¹, ou na adiposidade, em portadores com percentuais de gordura mediana a elevados³². Resultados promissores têm sido verificados^{33,34}.

Dentro do escopo dos trabalhos revisados, o treinamento de força foi utilizado em dois, mas não de forma isolada. Os exercícios contra-resistência ocorreram sempre em sessões nas quais atividades aeróbia e de flexibilidade também constavam, tornando difícil alguma inferência acerca do efeito isolado dessa atividade sobre a evolução da infecção pelo vírus HIV. No trabalho de Rigsby *et al.*¹⁷, portadores de distintos estágios da doença realizaram três séries dos exercícios de supino e de extensão de joelhos, com o máximo de repetições em 30 segundos, culminando normalmente entre 15 e 18. A carga evoluía de moderada a máxima, ao longo das três séries. Melhoria significativa na força, nos exercícios supramencionados, foi verificada somente no grupo que se exercitou ($p < 0,0001$), com ganhos de aproximadamente 30%. Na intervenção mediada por Palermo²¹, aprimoramentos superiores a 100% da resistência muscular abdominal e no movimento de 'flexão de braços sobre o solo' foram verificados.

A evolução da intensidade do exercício dentro da sessão é um aspecto interessante no protocolo seguido por Rigsby *et al.*¹⁷, uma vez que evoluções claras na *performance* foram verificadas, sem nenhuma complicação clínica concorrente. Em outro estudo, exercícios para membros inferiores e superiores foram prescritos, com evolução uniforme da primeira semana (uma série de 15 repetições máximas) para a sexta semana (três séries de 10 repetições máximas), com ganhos importantes de potência muscular e massa corporal magra, embora variáveis imunológicas não tenham sido investigadas³³. Dessa forma, a utilização de treinamento de força para os portadores é recomendável, independentemente do estágio da doença, sem a ocorrência de infecções oportunistas, buscando principalmente evitar ou adiar a instalação de perda de massa corporal magra, tão comum na infecção pelo vírus HIV. A exemplo dos benefícios que idosos experimentam com a melhoria da força³⁵, parece lógico considerar que esta valência física esteja diretamente ligada à autonomia do portador, reforçando a propriedade de exercícios contra-resistência para essa população. Contudo, uma vez não sendo inteiramente conhecidos os impactos desse tipo de treinamento sobre o sistema imunológico de portadores, a cautela é importante.

Novamente, nos estudos de Spence *et al.*³³, Rigsby *et al.*¹⁷ e Palermo²¹, os integrantes dos grupos que se exercitaram variavam dentre os três últimos dos quatro estágios da doença, podendo ter havido algum viés nos resultados. Assim, uma prescrição segura parece consistir de até três séries de exercícios de 8 a 12 repetições máximas (RM) no estágio II da doença. Já para os estágios III e IV, parece mais cabível uma a duas

séries por exercício, também com 8 a 12RM. É oportuno levar em consideração que o número de repetições e de séries pode ser um pouco maior de acordo com os objetivos do indivíduo e considerando seu condicionamento físico e sua história de atividade física pregressa. Todavia, mesmo considerando os resultados positivos na composição corporal e força de portadores nos diversos estágios da doença e com a síndrome de perda de peso, faz-se necessário estudar mais a fundo a influência desse tipo de atividade, isolada e em conjunto com a atividade aeróbia, sobre o sistema imunológico ao longo da infecção.

– FLEXIBILIDADE:

De forma similar ao treinamento de força, o treinamento de flexibilidade não foi abordado isoladamente nos estudos. Rigsby *et al.*¹⁷ utilizaram exercícios de alongamento em seu protocolo, mas não quantificaram os níveis de flexibilidade, antes e após a intervenção. Lira²⁰ e Palermo²¹ verificaram evoluções nítidas em suas amostras a partir de exercícios de alongamento nas sessões.

Existem vários pontos a favor da prescrição desses exercícios para portadores ao longo da evolução da infecção. O Método Estático, conduzido de forma passiva, além de não oferecer maior risco para lesões osteomioarticulares, parece não oferecer sobrecarga negativa ao sistema imunológico, já que a solicitação cardiorrespiratória é semelhante à de repouso. Lira²⁰ observou que os ganhos tendem a ocorrer rapidamente e de forma expressiva com a utilização de tal metodologia. Diminuições na amplitude de movimento são normalmente verificadas de forma concorrente à hipocinesia, característica comum aos portadores, principalmente durante os períodos de infecções oportunistas. Talvez a realização de exercícios de alongamento nesses momentos possa manter os níveis de amplitude articular, minimizando as implicações da infecção para o retorno às atividades do cotidiano.

A prescrição de exercícios é facilitada se a real necessidade do portador for identificada. Assim, o Flexiteste³⁶ pode ser uma ferramenta simples e muito útil para identificação da flexibilidade em distintos movimentos, de diferentes articulações, permitindo atuação mais específica sobre os movimentos em que há menor amplitude. Pesquisas futuras não devem negligenciar o fato de a flexibilidade ser específica para cada movimento.

– ESTADO PSICOLÓGICO:

Entre todos os estudos revisados, apenas o de Rigsby *et al.*¹⁷ não procurou identificar efeitos psicológicos nos portadores que se exercitavam. Contudo, no protocolo do referido estudo, os resultados do grupo de portadores que se exercitavam foi comparado com os resultados de um grupo de portadores submetidos somente a aconselhamento psicológico. Nenhuma das estratégias promoveu melhorias significativas no sistema imunológico. O exercício físico mostrou-se vanta-

joso, portanto, por promover aprimoramento do condicionamento físico geral, o que não foi percebido no grupo que não se exercitou. Infelizmente, não foi investigado se a saúde mental de ambos grupos havia melhorado e se tal melhora fora de mesma magnitude.

Ansiedade e depressão correlacionam-se com a supressão da resposta imunológica⁷. A melhoria do estado psicológico, traduzida principalmente pela diminuição nos níveis de ansiedade e depressão, e da elevação na auto-estima, é resultado comum a todos os estudos que procuraram abordar os efeitos psicológicos da atividade física nos portadores^{16,18-22}. O benefício psicológico aparenta ser, realmente, o efeito indireto mais importante da rotina de exercícios. Dessa forma, um dos estudos apresenta uma abordagem interessante, na qual os indivíduos exercitavam-se em grupo, mas em um ritmo individualmente estabelecido através de uma zona-alvo de frequência cardíaca. A dinâmica das aulas consistia em cerca de 1h de atividades com 10 minutos de aquecimento, 36 minutos de parte principal e 10 minutos de volta à calma. Durante toda a aula havia música ambiente e as principais atividades realizadas envolviam a movimentação de grande massa muscular, em movimentos cíclicos, utilizando bolas, bastões e halteres como recursos incentivadores. Muitos exercícios tinham características lúdicas, sendo realizados em grupo, com cada aluno procurando manter sua frequência cardíaca nos níveis preestabelecidos²⁰.

O benefício psicológico máximo da atividade parece somente ser atingível se os objetivos de cada indivíduo forem considerados. Assim, não parece haver um tipo de exercício físico reconhecidamente melhor do ponto de vista psicológico. A atividade física que provavelmente vai promover maiores ganhos na auto-estima será aquela que for ao encontro das necessidades de cada portador. Mas dois aspectos precisam ser considerados nessa população: a) a hipocinesia e perda de força são características comuns que tendem a diminuir a qualidade de vida e; b) o preconceito ainda está muito presente em nossa sociedade. Assim, há uma grande *chance* de desenvolver-se uma intervenção que promova elevada aderência ao exercício, se a mesma preservar ou até a aumentar a força muscular e proporcionar maior interação social. Exercícios em grupo podem ser bem interessantes, nesse sentido.

– EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV:

Parece realmente haver um consenso sobre qual a melhor abordagem metodológica para quantificar a influência dos exercícios sobre o sistema imunológico de portadores do vírus. As células CD4 (linfócitos auxiliares) são o principal alvo do vírus HIV³⁷, correlacionando-se inversamente com o tempo de evolução da doença³⁸, devendo esta variável do sistema imunológico receber mais atenção no acompanhamento clínico e laboratorial dos portadores¹⁵. A maioria dos estudos revisados incluiu o número de células CD4 como uma das variáveis a serem estudadas^{16-19,21,22}. Outros indicadores imunoló-

gicos, como número de linfócitos totais e de células CD8, relação entre células CD4 e CD8 (CD4/CD8), e a razão entre essas células e o número total de linfócitos (CD4/linfócitos e CD8/linfócitos), também foram utilizados, com o objetivo de fornecer um quadro mais completo do sistema imunológico. Somente um estudo revisado, visando viabilizar sua realização, empregou abordagem diferente²⁰. Foi utilizada, portanto, apenas a contagem total de linfócitos, a qual apresenta relação significativa com as células CD4³⁹. Apesar de ser uma opção muitas vezes mais viável que o acompanhamento de células CD4, principalmente em comunidades carentes, parece mais interessante evitar tal direcionamento em estudos científicos visando minimizar as limitações dos resultados e aumentar o nível de evidência científica.

Nenhum trabalho revisado apontou melhoria estatisticamente significativa no número de células CD4 em resposta ao treinamento aeróbio. Todavia, os resultados em conjunto demonstram tendência de aumento de células CD4 e/ou linfócitos totais com o início de exercícios aeróbios com intensidade moderada^{16,17,20,22}, ocorrendo ligeira queda ou estabilização posterior, nos estudos que realizaram mais de uma avaliação durante o treinamento^{18,20}. No que diz respeito a intensidades mais elevadas de esforço, Terry *et al.*¹⁸ verificaram resposta positiva após um mês e meio de atividade, verificando discreta tendência de queda nas variáveis imunológicas após três meses. Características comuns aos estudos, como indivíduos em diferentes estágios da doença, e a investigação principalmente do treinamento aeróbio, dificultam um posicionamento concreto sobre os efeitos imunológicos dos distintos tipos de atividade física.

Em virtude de as células CD4 apresentarem grande variabilidade em curto intervalo de tempo, além de serem influenciadas pela ingestão de álcool e prática de exercícios dentro de duas horas antes da coleta de sangue⁴⁰, parece perspicaz que esta não seja a única variável imunológica a ser quantificada em pesquisas que investigam os efeitos de atividades físicas sobre o sistema imunológico em portadores do HIV. Estudos mais recentes têm demonstrado que a melhor estratégia para o acompanhamento da evolução da doença consiste em considerar o número absoluto de células CD4, seu percentual em relação aos linfócitos totais e o número de cópias de ácido ribonucleico (RNA) do HIV no plasma (cópias/ml)^{41,42}. Nesse sentido, o estudo de Stringer *et al.*²¹ merece destaque, no qual a capacidade de resposta imunológica ao antígeno de *Candida albicans* (RCA), nível de RNA viral no plasma e número de células CD4 foram quantificados e analisados.

Stringer *et al.*¹⁹ evidenciaram, já após seis semanas de treinamento, ligeira tendência de queda no número de células CD4 no grupo que se exercitou mais intensamente, composto por indivíduos em níveis distintos de comprometimento imunológico. Melhoria significativa ($p < 0,05$) relativa à RCA foi verificada apenas no grupo submetido a exercícios de intensidade moderada. O grupo submetido a esforços mais extenuantes

apresentou melhorias discretas e o grupo controle diminuiu sua responsividade. O número de cópias de RNA viral, por sua vez, reduziu-se em todos os grupos (controle, exercício moderado, exercício intenso), sendo a maior magnitude promovida pelo exercício moderado e a menor pelo exercício mais intenso. A partir desses resultados, os autores recomendaram exercícios com intensidades mais elevadas, por promoverem melhorias mais significativas na potência aeróbia e não diferirem estatisticamente dos exercícios moderados no que diz respeito aos indicadores imunológicos.

Os mesmos resultados podem ser lidos de forma diferente. O primeiro aspecto que precisa ser levado em conta é que toda a amostra, com exceção para dois voluntários, encontrava-se em terapia anti-retroviral. Esta é a principal responsável por toda a redução na carga viral do grupo controle, que não se exercitou, e por parte da redução nos demais grupos, se considerarmos que o exercício exerceu influência positiva. Entretanto, ao se observar o grupo que realizou exercícios mais intensos, percebe-se que as respostas quanto à carga viral e número de células CD4, mesmo não apresentando diferenças estatisticamente significativas, foram inferiores às do grupo controle. É lógico concluir, portanto, que a elevada intensidade prescrita promoveu diminuição no efeito anti-retroviral das drogas, resultando em melhorias mais discretas nos indicadores imunológicos. Corroborando essa interpretação, o período de seis semanas coberto pelo estudo não elimina a possibilidade de maior exacerbação das diferenças de resposta aos exercícios moderados e ao sedentarismo (grupo controle) em relação a esforços mais intensos, em período mais prolongado.

Uma revisão abordando exclusivamente os efeitos de atividades físicas sobre as células CD4 de portadores do HIV destaca que, apesar de haver indícios para influência positiva, inferências não podiam ser estabelecidas em virtude da baixa aderência ao treinamento¹⁰.

Uma análise cuidadosa dos estudos revisados demonstra que efeitos mais positivos tendem a provir de exercícios em intensidades moderadas. Além disso, grande aprimoramento na potência aeróbia talvez suplante a necessidade diária dos indivíduos, trazendo benefícios extras pouco relevantes. Parece apropriado, portanto, que sejam prescritos exercícios com intensidades moderadas, principalmente em atividades em grupo, visando possibilitar que portadores em estágios mais avançados da infecção possam exercitar-se e interagir com assintomáticos, sem se submeterem a maior risco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a maior parte dos trabalhos revisados não possuir um protocolo metodológico que possa originar elevada evidência científica, os mesmos contêm imenso valor, uma vez tendo abordado uma população com características muito peculiares, além de baixa adesão e aderência aos programas de atividade física. Avanço considerável na prescrição de exercícios foi promovido a partir dos textos aqui discutidos.

Com o avanço da infecção pelo HIV, os indivíduos adquirem restrições mais importantes, podendo, portanto, não usufruir de benefícios se a intensidade dos exercícios for a mesma empregada nos estágios iniciais da doença. De forma alguma parece racional ignorarmos a hipótese sustentada pelas pesquisas revisadas neste texto, apontando para a utilização dos exercícios como um coadjuvante no tratamento. Contudo, devemos levar em consideração que a relação entre o exercício físico e o sistema imunológico está longe de ser precisamente entendida, principalmente em populações com doenças auto-imunes, como a infecção pelo HIV. Logo, devem-se prescrever exercícios de intensidade e duração moderadas, considerando sempre a história progressiva de atividade física, o nível de condicionamento físico, o estágio da infecção, o nível de comprometimento imunológico e a faixa etária do indivíduo.

A perda de massa corporal magra é uma das características da infecção pelo HIV que acabam por mais debilitar o portador. A autonomia do indivíduo é muito mais comprometida, quando este vai perdendo progressivamente sua força, tendo maiores dificuldades em realizar suas atividades rotineiras, como levantar-se e locomover-se. Nesse sentido, portadores em todos os estágios da infecção, com massa corporal magra reduzida ou não, provavelmente podem beneficiar-se muito mais da prática de exercícios contra-resistência de que de exercícios aeróbios.

Estudos futuros precisam compreender um período de acompanhamento e intervenção mais longos, visando estabelecer mais precisamente o papel de certas variáveis como a idade (crianças, por exemplo), o gênero, a medicação, o estágio da infecção, a história de atividade física e o condicionamento físico anterior à intervenção. É importante que os estudos incluam também a quantificação da carga viral, a exemplo de Stringer *et al.*¹⁹, para que o quadro de progressão da infecção possa ser mais precisamente estabelecido. Além disso, faz-se necessário identificar se a melhoria da auto-estima pode ser otimizada, dependendo do tipo de atividade física desenvolvido, levando-se em consideração o estágio da doença e limitações físicas como a perda de massa corporal magra. Intrigante também é a relação entre a sensação subjetiva de esforço e a intensidade do exercício, ao longo da evolução da doença.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, pelo incentivo e contribuição na confecção final do texto, a Dr. Edmundo Vieite Novaes (Universidade Gama Filho – UGF), Wallace David Monteiro (Laboratório de Fisiologia do Exercício do NUICAF), Geraldo Maranhão Neto (UERJ), Carla Werlang Coelho (UGF), Dr. Miguel Abud Marcelino (Faculdade de Medicina de Petrópolis – FMP/Programa Municipal de DST/AIDS, Petrópolis – RJ) e Dr. Claudio Gil Soares de Araújo (UGF/Clinimex).

Este estudo foi fomentado pela Capes.

REFERÊNCIAS

1. Hart LE. The role of evidence in promoting consensus in the research literature on physical activity, fitness, and health. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. Proceedings of the Second International Conference on Physical Activity, Fitness, and Health; 1992 May 5-9; Toronto, Canada. Champaign: Human Kinetics, 1994:89-97.
2. Fink A, Koscoff J, Chassin M. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1981;74:1156-62.
3. Lomas J. Words without action? The production, dissemination, and impact of consensus recommendations. *Annu Rev Public Health* 1991; 12:41-65.
4. Antoni NS, Schneiderman N, Fletcher MA, Goldstein DA, Ironson G, La Perriere A. Psychoneuroimmunology and HIV-1. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:38-49.
5. Calabrese LH, La Perriere A. Human immunodeficiency virus infection, exercise and athletics. *Sports Med* 1993;15:6-13.
6. Eichner ER, Calabrese LH. Imunologia e exercício: fisiologia, fisiopatologia e implicações para infecções por HIV. *Clínicas Médicas da América do Norte*. Rio de Janeiro: Interlivros Edições, 1994;78:389-401.
7. La Perriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:182-90.
8. Neto VA, Medeiros EAS, Uip DE, Levi GC, Boulos MA. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a prática esportiva. *Rev Bras Med Esporte* 1995;1:51-7.
9. Tedesco J, Neto VA. Aspectos imunológicos da atividade física. *Rev Bras Med Esporte* 1996;2:55-9.
10. La Perriere A, Klimas N, Fletcher MA, Perry A, Ironson G, Perna F, et al. Change in CD4+ cell enumeration following aerobic exercise training in HIV-1 disease: possible mechanisms and practical applications. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 1):56-61.
11. Mackinnon LT. Future directions in exercise and immunology: regulation and integration. *Int J Sports Med* 1998;19(Suppl 3):205-11.
12. Shephard RJ. Exercise immune function and HIV infection. *J Sports Phys Fitness* 1998;38:101-10.
13. Meijer G, La Perriere A, Bosscher RJ, Koppes LLJ, Danner AS. Immune status often improves but sometimes deteriorates following exercise training in the HIV-infected: a meta-analysis. Third Symposium of the International Society of Exercise and Immunology; 1997 Nov 7-8; University of Paderborn, Germany. *Int J Sports Med* 1998;19 (Suppl 3):224.
14. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95(Suppl):2-4.
15. Rice EL. Human immunodeficiency virus. In: Sallis R, Massimino F, editors. Essentials of sport medicine. St. Louis: Mosby Year-Book, 1996:39-50.
16. La Perriere A, Fletcher MA, Antoni MH, Klimas NG, Ironson G, Schneiderman N. Aerobic exercise training in an AIDS risk group. *Int J Sports Med* 1991;12(Suppl 1):53-7.
17. Rigsby LW, Dishman RK, Jackson AW, Maclean GS, Raven PB. Effects of exercise training on men seropositive for the human immunodeficiency virus-1. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:5:6-12.
18. Terry L, Sprinz E, Acosta C, Stein R, Cariati G, Esch L, et al. Moderate and high intensity exercise training in HIV-1 seropositive individuals: a randomized trial. *Anais do XVII Congresso Pan-americano e XII Congresso Brasileiro de Medicina do Esporte*; 1997 Maio 7-10; Gramado, Brasil. Rio Grande do Sul: Confederação Panamericana de Medicina Desportiva, 1997:48.

19. Stringer WW, Berezovskaya M, O'Brien WA, Beck K, Casaburi R. The effect of exercise training on aerobic fitness, immune indices, and quality of life in HIV+ patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:11-6.
20. Lira VA. Efeitos do treinamento aeróbio supervisionado em indivíduos portadores do vírus HIV [monografia de graduação]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 1996.
21. Palermo PCG. Efeitos da atividade física moderada no comportamento psicoimune de pacientes infectados pelo HIV. Anais do XVII Congresso Pan-americano e XII Congresso Brasileiro de Medicina do Esporte; 1997 Maio 7-10; Gramado, Brasil. Rio Grande do Sul: Confederação Pan-americana de Medicina Desportiva, 1997:84.
22. Macarthur RD, Levine DS, Birk TJ. Supervised exercise training improves cardiopulmonary fitness in HIV-infected persons. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:684-8.
23. Nieman DC, Henson DA, Johnson R, Lebeck L, Davis JM, Nehlsen-Cannarella SL. Effects of brief, heavy exertion on circulating lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:1339-45.
24. Tvede N, Kappel M, Halkjaer-Kristensen J, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate, and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphocyte activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin-2 production. *Int J Sports Med* 1993;4:275-82.
25. Mackinnon LT, Hooper S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med* 15:179-83.
26. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations in proliferative response. *Int J Sports Med* 1994;15:199-206.
27. Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjaer-Kristensen J, Kjaer M, et al. Evidence that effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subsets is mediated by epinephrine. *Int J Sports Med* 1994;15:100-4.
28. Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, Diamant M, Klokke A, La Perriere A, et al. The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1122-33.
29. Mazzeo RS, Marshal P. Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *J Appl Physiol* 1989;67:1319-22.
30. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand* 1981;644:43-5.
31. Paton NIJ, Macallan DC, Jebb AS, Noble C, Baldwin C, Pazianas M, et al. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;14:119-27.
32. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;15:43-8.
33. Spence DW, Galantino LA, Mossberg KA, Zimmerman SO. Progressive resistance exercise: effect on muscle function and anthropometry of a select AIDS population. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:644-8.
34. Evans WJ, Roubenoff R, Shevitz A. Exercise and the treatment of wasting: aging and human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 6):112-22.
35. Mazzeo RS, Cavanagh P, Evans WJ, Fiatarone M, Hagberg J, McAuley E, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* [serial online]. 1998 Jun; 30. Available from: <http://www.wwilkins.com/msse/a195-91316-98p992.html>.
36. Araújo CGS. Flexiteste – Uma nova versão dos mapas de avaliação. *Kinesis* 1986;2:231-57.
37. Cohen J. Top questions from the survey – What causes the immune system collapse seen in AIDS? *Science* 1993;260:1256.
38. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989;2:114-24.
39. World Health Organization (WHO). Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Interim proposal for a WHO Staging System for HIV infection and disease. *Wkly Epidem Rec* 1990;65:221-8.
40. Raboud JM, Haley L, Montaner JSG, Musphly C, Januszewska M, Schechter MT. Quantification of the variation due to laboratory and physiologic sources in CD4 lymphocyte counts of clinically stable HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;10(Suppl 2):67-73.
41. Zeller JM, McCain NL, Swanson B. Immunological and virological markers of HIV-disease progression. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1996; 7:15-27.
42. Keet, IP, Janssen, M, Veugelers, PJ, Miedema, F, Klein, MR, Goudsmith, J, et al. Longitudinal analysis of CD4 T cell counts, T cell reactivity, and human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in persons remaining AIDS-free despite CD4 cell counts < 200 for > 5 years. *J Infect Dis* 1997;176:665-71.