

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS: AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DA
CAPACIDADE FUNCIONAL E EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO**

Autor: Luís Fernando Deresz

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dal Lago

Porto Alegre

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS: AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DA
CAPACIDADE FUNCIONAL E EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Autor: Luís Fernando Deresz

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dal Lago

Porto Alegre

2015

Catalogação na Publicação

Deresz, Luís Fernando

Risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do padrão alimentar, da capacidade funcional e efeitos do treinamento físico / Luís Fernando Deresz. -- 2015.

107 p. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

Orientador(a): Pedro Dal Lago.

1. HIV/AIDS. 2. Risco Cardiovascular. 3. Treinamento Físico. 4. Estresse Oxidativo. 5. Capacidade Funcional.
I. Título.

Dedicatória

Dedico esta tese a:

Meus pais, Rosa e Francisco, pelo apoio incondicional na busca do aperfeiçoamento e por me ensinar a fazer tudo com muito amor e dedicação mantendo a humildade;

As pessoas vivendo com HIV/AIDS que poderão usufruir dessa humilde contribuição;

Aos que acreditaram e acreditam no meu trabalho;

Meu eterno muito obrigado!

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela inspiração diária.

A minha mãe Rosa e ao meu pai Francisco por me estimularem na busca dos meus objetivos independente dos obstáculos a serem ultrapassados. As minhas irmãs Lígia e Rochele e a Vó Sophia pelo carinho e apoio incondicional. Vocês fizeram o possível e o impossível para que eu chegasse até aqui e me mostram diariamente o verdadeiro significado das palavras família e amor.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Dal Lago pela oportunidade de aprendizado e por acreditar em uma linha de trabalho que poucos acreditaram. Seus incentivos, ensinamentos, contribuições e a confiança depositada em mim durante toda essa etapa foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico! Muito obrigado!

A Dra. Maria Letícia Ikeda pelo incentivo, otimismo e oportunidade de trabalho e aprendizado em HIV/AIDS. Pode ter certeza que a senhora fez a diferença!

Ao Prof. Dr. Marlus Karsten pelos ensinamentos, apoio e amizade. “*Vamo q vamo*” chefe!

A Prof. Dr. Paulo Ivo Homem de Bittencourt Júnior e a Cinthia Schöler por todo apoio, ensinamentos e parceria. Se vocês não acreditassem na ideia o estudo sobre estresse oxidativo não existiria!

As professoras Dra. Claudia Schneider e Dra. Estela Rabito e a nutricionista Carina Brito por todo estímulo, ajuda e amparo na área nutricional, sem vocês o estudo sobre consumo alimentar não seria nada além de uma ideia!

A profa. Dra. Anelise Sonza pela qualificada revisão da tese.

A Isadora Faraco, pela grande ajuda nos treinamentos e nas coletas, baita mão! Ao Lucas Krolikowski e a Brenda da Rosa pela ajuda nos treinamentos.

As funcionárias do SAE Herbert de Souza Circe, Duda, Elenita, Elizandra, Josiane, Karin, Kelly e Simone: muito obrigado por toda ajuda e carinho recebido, vocês são parte deste trabalho!

Aos grandes amigos do GPIC: Candissa Silva, Douglas Rossato, Edson Quagliotto, Giuseppe Stefani, Jadson Alves, Leonardo Calegari, Lucas Capalonga, Ramiro Nunes, Rodrigo Jaenisch e Vitor Hentschke por me apresentarem o real valor de um grupo de pesquisa, pelo crescimento acadêmico e científico, mas principalmente pela amizade no dia-a-dia. Daqui para a vida!

Aos colegas e amigos da UFCSPA: Andressa Moreira, Bruna Martinelli, Cintia Laura, Gustavo Ribeiro, Rosangela Melo e Tatiana Rondinel pelo coleguismo, aprendizados e amizade.

Aos funcionários do laboratório de fisioterapia Letícia, Milena e Bruno. Sempre prontos para ajudar.

Ao amigo e colega Thiago Gomes Heck que lá em 2011 fez os primeiros contatos com o Prof. Paulo Ivo e a Dra. Maria Letícia possibilitando a viabilidade da realização deste trabalho.

As competentes secretárias da PPG Cristiane, Luciane e Maristela por resolverem os problemas burocráticos sempre com muita agilidade e competência.

A Clívia por todo carinho, companheirismo e estímulo incondicional. Contigo tudo fica mais leve ;)

Ao Prof. Douglas Limbach pela revisão dos textos na língua inglesa. *Thanks buddy!*

Ao sempre prestativo e incentivador colega Daniel Umpierre pelo companheirismo, amizade e ensinamentos científicos.

Aos participantes do estudo: Vocês me ensinaram muito, mas muito mais do que eu pude retribuir! Todos os dias foram de muito aprendizado. Obrigado por ensinar que vida segue e que é para frente que se anda!

Aos voluntários do grupo controle por participarem e me estimularem nesse trabalho.

A UFCSPA, PPG Ciências da Saúde e a CAPES/REUNI pela acolhida e auxílio financeiro.

Sem a contribuição e estímulo de todos citados, este trabalho e importante fase da minha vida seria impossível de ser concluída. Sou eternamente grato a todos.

*“Se você não pode fazer grandes coisas,
faça pequenas coisas de forma grandiosa”*

Napoleon Hill (1883-1970)

Resumo

O risco e a prevalência das doenças cardiovasculares apresentam-se elevados em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) – PVHA. Esta tese teve com objetivo contribuir para o melhor entendimento sobre este tema e para isso foram desenvolvidos três trabalhos: um ensaio clínico que investigou o efeito do treinamento físico em marcadores de estresse oxidativo em PVHA; e dois estudos transversais, um que avaliou capacidade funcional e a eficiência ventilatória por meio do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e outro que avaliou o padrão de consumo alimentar relacionado aos fatores de risco cardiovascular em PVHA.

No estudo 1, denominado de “*Exercise training decreases oxidative stress in people living with HIV/AIDS – A pilot study*” foram avaliados os efeitos do treinamento físico (treinamento aeróbio (n=3), de força (n=3) e combinado (n=2)) em marcadores de estresse oxidativo e na capacidade funcional e força muscular em 8 PVHA (5 mulheres). Os resultados deste estudo piloto indicam que o treinamento físico (24 sessões em oito semanas de protocolo) reduz o estresse oxidativo, verificado pela diminuição nos níveis da razão glutatona oxidada, glutatona reduzida e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico. Além disso, o estudo reforça a eficácia do treinamento aeróbio para a melhora da capacidade aeróbia e do treinamento de força no componente neuromuscular. Os resultados combinados reforçam a inclusão do treinamento físico como estratégia coadjuvante ao tratamento medicamentoso para a redução do risco cardiovascular em PVHA.

O estudo 2, intitulado de “*Functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in well-controlled people living with HIV/AIDS*” foi desenvolvido para avaliar a capacidade funcional e a eficiência ventilatória em PVHA. Neste estudo, variáveis obtidas TECP como o pico do consumo de oxigênio, frequência cardíaca máxima, pulso de oxigênio, limiares ventilatórios, eficiência ventilatória do consumo de oxigênio, eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono, recuperação da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio de 9 PVHA com a doença bem controlada foram avaliadas e comparadas com as

obtidas em um grupo de indivíduos não portadores do HIV (também 9 participantes). Na comparação entre os grupos não foram verificadas diferenças nas variáveis avaliadas sugerindo que com a doença bem controlada há preservação da capacidade funcional e da eficiência ventilatória. Adicionalmente, os resultados obtidos indicam que o TECP pode ser uma ferramenta útil para a avaliação da capacidade funcional, assim como para a obtenção de variáveis utilizadas na prescrição de exercícios aeróbios na população em estudo.

O estudo 3, denominado “Consumo alimentar inadequado e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS” foi elaborado para obter informações sobre o consumo alimentar e fatores de risco cardiovascular em PVHA. A amostra, composta por 45 PVHA (27 mulheres), teve o consumo alimentar avaliado através de questionário de frequência alimentar anual, dividido em alimentos protetores e não protetores para doença cardiovascular. Também foram verificados os fatores de risco para doença cardiovascular (perfil bioquímico e antropométrico). Os resultados mostraram que o consumo de alimentos não protetores para o risco de doença cardiovascular é maior do que o consumo de alimentos protetores. Além disso, constatou-se elevada prevalência de síndrome metabólica e dislipidemia tanto nos homens quanto nas mulheres, sendo que as últimas também apresentam maior prevalência de obesidade central quando comparadas aos homens. Diante disso, reforça-se a necessidade de orientação nutricional especialmente direcionada para o risco cardiovascular nessa população.

Combinados, os resultados dos três estudos indicam que o padrão de consumo alimentar é inadequado e que com a doença controlada a capacidade funcional e a eficiência ventilatória estão preservadas nas PVHA. Complementarmente, o treinamento físico emerge como uma estratégia adicional ao tratamento medicamentoso para reduzir o estresse oxidativo e melhorar a capacidade funcional nessa população.

Abstract

The risk and prevalence of cardiovascular diseases are elevated in people living with human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – PLWHA. The purpose of this thesis was to contribute to the better understanding of this subject and in order to do this, three studies were developed: one clinical trial that investigated the effects of exercise training on oxidative stress in PLWHA; and two cross-sectional studies, one that evaluated functional capacity and ventilatory efficiency through cardiopulmonary exercise testing (CPX) and another which evaluated the patterns of food intake related to cardiovascular risk factors in PLWHA.

In the first study, titled, *“Exercise training decreases oxidative stress in people living with HIV/AIDS – A pilot study”* it was evaluated the effects of exercise training (Aerobic (n=3), Resistance (n=3) and Concurrent Training (n=2)) in oxidative stress markers, functional capacity and muscular strength in 8 PLWHA (5 women). The results of this pilot study showed that the exercise training (24 sessions in an 8-week protocol) decreased the oxidative stress, observed in lower levels of oxidized to reduced glutathione ratio (GSSG/GSH) and thiobarbituric acid–reactive substances (TBARS). Furthermore, this study reinforces the aerobic training efficacy in increasing the aerobic capacity and resistance training in neuromuscular outcomes. The combined results reinforce the use of exercise training as a support strategy for medical treatment to reduce cardiovascular risk among PLWHA.

The second study, titled *“Functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in well-controlled people living with HIV/AIDS”*, was developed to evaluate the functional capacity and ventilatory efficiency in PLWHA. In this study, the CPX variables: peak oxygen uptake (VO_{2peak}), maximal heart rate (HR_{max}), oxygen pulse, gas exchange threshold (GET), respiratory compensation point (RCP), oxygen uptake efficiency slope (OUES), VE/VCO_2 slope, heart rate recovery (HRR) and half-time of recovery maximal VO_2 ($T_{1/2} VO_2$) were analyzed in 9 well-controlled PLWHA and were compared with the findings from the healthy subjects (also with 9 participants). No differences were found when comparing the

two groups, suggesting that in patients with well-controlled disease there is preserved functional capacity and ventilatory efficiency. Additionally, the results pointed that CPX could be a useful tool in the evaluation of functional capacity, as well as to prescribe aerobic exercise in this population.

The third study, titled "*Inappropriate dietary intake and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS*", was done in order to obtain information about food intake and cardiovascular risks in PLWHA. The sample was composed of 45 PLWHA (27 women). Food intake was obtained by the annual food frequency questionnaire, separated into two groups, healthy and unhealthy food related to cardiovascular disease. The traditional cardiovascular risk factors were also evaluated. The results showed that the intake of unhealthy foods for cardiovascular risk was greater compared to the intake of healthy foods. Moreover, it was observed a higher prevalence of metabolic syndrome and dyslipidemia in both men and women. Women also showed a higher prevalence to visceral obesity when compared to men. The results found reinforce the necessity of nutritional advice especially focused on the cardiovascular risks in this population.

Combining the results of these three studies, it can be concluded that food patterns are inappropriate and that with controlled disease, functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in PLWHA. In addition, exercise training seems to be an additional strategy to medical treatment in order to reduce oxidative stress and improve functional capacity in this population.

Lista de figuras

Estudo 1

Figure 1 – Subjects screening and randomization flow diagram.....28

Figure 2 – Effects of exercise training on aerobic power 30

Figure 3 – Effects of exercise training on oxidative stress..... 30

Estudo 2

Figure 1 – Values of functional capacity and ventilatory efficiency in people living with HIV/AIDS and control groups..... 48

Figure 2 – Correlation between peak oxygen uptake (VO_{2peak}) and oxygen uptake efficiency slope (OUES) in people living with HIV/AIDS and control group..... 49

Estudo 3

Figura 1 – Escores de consumo de alimentos protetores e não protetores em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV..... 67

Lista de tabelas

Estudo 1

Table 1 – Clinical characteristics of participants at baseline and after the exercise training protocol.....	29
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Estudo 2

Table 1 - Characteristics of the studied groups.....	46
Table 2 – Data from cardiopulmonary exercise test in people living with HIV/AIDS and control group.....	47
Table 3 – Heart rate and oxygen uptake recovery after cardiopulmonary exercise test in people living with HIV/AIDS and control group.....	48

Estudo 3

Tabela 1 - Caracterização da amostra em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV.....	65
Tabela 2 – Fatores de risco para doença cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV.....	66
Tabela 3 – Contribuição de nutrientes conforme o grupo de alimentos protetores e não protetores para doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV.....	68

Lista de abreviaturas

AIDS - *Acquired immunodeficiency syndrome* - síndrome de imunodeficiência adquirida

CO₂ – Dióxido de carbono

DCV – Doença(s) cardiovascular(es)

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

EO – Estresse Oxidativo

ERO – Espécies reativas de oxigênio

GSSG/GSH – Razão glutatona oxidada/ glutatona reduzida

HIV - Human immunodeficiency virus – vírus da imunodeficiência humana

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

NO – *Nitric oxide* - Óxido nítrico

OUES – *Oxygen uptake efficiency slope* - eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio

PVHA - Pessoas vivendo com HIV/AIDS

RR – Risco relativo

TARV - Terapia antirretroviral combinada ou potente

TBARS – *Thiobarbituric acid reactive substances* – espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico

TECP – Teste de exercício cardiopulmonar

VE – Ventilação minuto

VE/VCO₂ Slope – Eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono

VO₂ – Consumo de oxigênio

VO_{2máximo} – Consumo máximo de oxigênio

VO_{2pico} – Pico do consumo de oxigênio

Anexos

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	79
Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido específico para o grupo controle.....	81
Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.....	83
Anexo D – Normas para publicação da Revista AIDS Care.....	85
Anexo E – Normas para publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia.....	90

Sumário

1. Contextualização	1
Referências	9
2. Objetivos	18
Objetivo Geral	18
Objetivos específicos	18
3. Estudo 1	20
Abstract	22
Introduction	23
Materials and methods	23
Results	27
Discussion	30
References	33
4. Estudo 2	39
Abstract	41
Introduction	42
Materials and methods	43
Results	45
Discussion	49
References	52
5. Estudo 3	56
Resumo	58
Abstract	59
Introdução	60
Métodos	61
Resultados	64
Discussão	67
Conclusões	70
Referências	71
6. Conclusões	76

1. Contextualização

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) é o estágio avançado da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* – HIV). A mesma se caracteriza pela depleção dos linfócitos T CD4+ e, especialmente, quando estes atingem níveis abaixo das 200 células por mililitro de sangue, aumenta a probabilidade do desenvolvimento de infecções oportunistas e/ou neoplasmas, que se não tratados podem, em casos extremos, levar o paciente a óbito¹.

Estima-se que existam 35 (33,2 – 37,2) milhões de casos de AIDS no mundo², dos quais 718 mil estão alocados no Brasil. Destes, 547 mil (80%) foram efetivamente diagnosticados e 313 mil (44%) estão recebendo tratamento com a terapia antirretroviral combinada (TARV)³. O número de usuários de TARV tende a crescer, pois em comparação com o início da epidemia, a terapia tem sido utilizada de forma precoce e mostrado menor risco de desfechos negativos associados à AIDS e maior benefício do que baixa contagem de linfócitos T CD4+ e elevada viremia⁴, além de diminuir a chance de transmissão da doença⁵.

O uso regular da TARV proporcionou profunda modificação no curso natural da infecção pelo HIV, reduzindo significativamente as taxas de internação hospitalar e a morbimortalidade relacionadas à AIDS, bem como aumentou a qualidade de vida relacionada à saúde e a longevidade das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA)⁶.

A redução na chance de desenvolvimento de doenças associadas à AIDS combinada com o aumento na perspectiva de vida predispõe as PVHA a apresentarem outras doenças típicas do envelhecimento como câncer, doença metabólica óssea e, especialmente, doenças cardiovasculares (DCV)⁷.

Esta última é claramente demonstrada na metanálise de Islam e cols. (2012)⁸. O estudo mostra que PVHA apresentam maior risco para o desenvolvimento de DCV do que indivíduos não portadores do HIV (risco relativo (RR) de 1,61 (1,43–1,81)). O mesmo é exacerbado quando há o uso de TARV (RR = 2,0 (1,7–2,37) PVHA em uso de TARV vs. não portadores do HIV), bem como em comparação com PVHA sem uso de TARV (RR = 1,52

(1,35–1,70). Complementarmente, resultados de estudos preliminares indicam maior incidência de infarto do miocárdio em PVHA, em especial àquelas expostas aos inibidores da protease^{9; 10}, bem como em relação a pessoas não portadoras do HIV^{11; 12}. Ainda neste contexto, a taxa de acidente vascular cerebral também é maior em PVHA¹³.

A presença de tradicionais fatores de risco para DCV como tabagismo, hipertensão arterial e dislipidemia é elevada na população em foco^{14; 15}. Contudo, o maior risco para infarto do miocárdio em PVHA vs. não portadores do HIV permanece presente nos primeiros quando tradicionais fatores de risco são equalizados^{12; 14}, indicando que há outros fatores, além dos clássicos, que promovem o risco elevado nesta síndrome. Além disso, a probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares é maior em adultos jovens do que idosos¹⁵, característica que aumenta a chance de desfechos negativos em decorrência da cronicidade da doença.

Parte do risco aumentado de DCV associado à infecção pelo HIV pode ser atribuída aos efeitos colaterais da TARV na dislipidemia, na resistência à insulina, na redistribuição da gordura corporal e na disfunção endotelial^{7; 16}. No entanto, o interessante estudo de Phillips e cols.¹⁷ mostrou que, ao longo de quatro anos de seguimento, o risco para desfecho cardiovascular foi maior nos participantes alocados no grupo tratamento guiado por T CD4+ (o tratamento com TARV era interrompido quando os valores dos T CD4+ ultrapassassem 350 células/mm³ e retomado quando os valores alcançassem 250 células/mm³) do que no grupo que recebeu a TARV e teve supressão contínua da carga viral (tratamento contínuo). Este resultado reforça que a viremia elevada e fatores relacionados à mesma influenciam mais no risco de desenvolvimento das DCV do que as alterações metabólicas decorrentes do uso da TARV¹⁶.

Nesse sentido, as evidências indicam que a inflamação crônica, a ativação imune e a alteração em fatores de coagulação possuem papéis importantes no surgimento da doença cardiovascular associada ao HIV, inclusive naqueles em que a viremia está controlada^{12; 16; 18; 19}. A inflamação crônica pode estar relacionada à ativação dos monócitos e macrófagos, mesmo em supressão viral induzida pela TARV²⁰, enquanto que a ativação imune pode ser desencadeada pela translocação microbiana na região intestinal, favorecida pela depleção dos linfócitos TCD4+ naquela região¹⁸.

Assim, por ser a aterosclerose um processo multifatorial, a inflamação, a ativação imune crônica, o desequilíbrio do sistema anticoagulante, as alterações metabólicas decorrentes da própria infecção e da TARV, associadas à predisposição genética e aos tradicionais fatores de risco potencializam o desenvolvimento da doença aterosclerótica nas PVHA^{7; 21}.

Neste contexto, o estresse oxidativo (EO) também contribui para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. As vias de ação do mesmo ocorrem através do dano biológico (a lipídeos, proteínas e ácido desoxirribonucleico), bem como pela sinalização molecular no desenvolvimento de processos fisiopatológicos. Ainda, a sua participação é multifacetada: a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade de colesterol (LDL), a disfunção endotelial e a inflamação são processos mediados pelas espécies reativas de oxigênio (ERO), enquanto que condições associadas à doença cardiovascular, como a resistência à insulina, a síndrome metabólica e a obesidade estimulam a formação de ERO e induzem o EO que, em ambas as situações, potencializam o desenvolvimento das DCV²².

O processo aterosclerótico é influenciado pelo LDL oxidado em diversas fases, desde eventos iniciais, como o estímulo para a expressão de moléculas de adesão e ativação imunológica no endotélio vascular, até eventos avançados, como a agregação plaquetária e desestabilização da placa aterosclerótica^{22; 23}. Concomitantemente, o EO influencia diretamente na função endotelial, principalmente pela inativação do óxido nítrico (NO – *nitric oxide*). Isso ocorre devido à ligação do radical superóxido ao NO, inibindo as propriedades vasodiladoras e antiplaquetárias do mesmo, promovendo a disfunção endotelial²⁴. Este processo é acompanhado da formação/agregação de substâncias vasoconstritoras, pró-inflamatórias, proliferativas e coagulantes no endotélio que favorecem todos os estágios da aterosclerose²⁵. Simultaneamente, a inflamação pode inibir atividade da NO sintase endotelial (eNOS) e assim diminuir a produção de NO, além de aumentar formação de substâncias vasoconstritoras (como a endotelina -1), prejudicando a vasodilatação. Desta forma, é possível considerar que o EO e a inflamação são mutuamente dependentes²⁴ e atuam em vários estágios do processo aterosclerótico²⁵.

As PVHA podem apresentar níveis elevados de EO devido à infecção viral *per se*, assim como pelo uso de alguns medicamentos inclusos na TARV²⁶; ²⁷. O quadro de EO prejudica a função imunológica, promove a replicação do HIV e a progressão da doença²⁶. Além disso, o EO pode, como dito anteriormente, estar relacionado com o risco cardiovascular exacerbado presente nessa população²⁸; ²⁹. Neste sentido, já foi demonstrado que o EO tem correlação positiva com tradicionais fatores de risco para DCV (proteína C reativa e LDL), sendo mais relevante nos usuários da TARV baseada em inibidores de protease²⁸; ²⁹. Isso ocorreria porque os inibidores de protease exercem efeitos nas enzimas que regulam o equilíbrio formação/detoxificação de ERO e no sistema ubiquitina-proteossoma, tanto em nível intra quanto extracelular, promovendo alterações na mecânica cardíaca, função endotelial, inflamação, oxidação de lipídeos e, conseqüentemente, a DCV³⁰.

Como contraponto, estudos epidemiológicos têm historicamente demonstrado que o treinamento físico é uma eficaz estratégia para reduzir a mortalidade cardiovascular, bem como para melhorar a saúde cardiovascular em diversas populações³¹; ³². Uma possível via para esse benefício é a melhoria do estado redox celular, tanto com o aprimoramento do sistema antioxidante, quanto com a redução do maquinário pró-oxidante ³³; ³⁴; ³⁵.

Tais adaptações podem ser explicadas pelo *princípio da hormesis*, onde a exposição regular a baixas doses de substâncias potencialmente prejudiciais ao organismo resulta em adaptações positivas protegendo o mesmo. Especificamente na adaptação do EO ao treinamento físico, a exposição a baixas quantidades de ERO formadas em resposta ao exercício físico promove o estímulo adaptativo³³; ³⁴; ³⁶. O mesmo princípio pode ser utilizado para outras adaptações em resposta ao exercício físico, como na angiogênese³⁷ e na hipertrofia muscular³⁶. Assim, como o treinamento físico é a sequencia regular de sessões de exercícios físicos, o estímulo obtido em cada sessão de exercícios gera adaptações que resultam no desfecho positivo³³; ³⁴; ³⁵.

Em PVHA, considerando a limitação na quantidade e, em especial, na qualidade dos trabalhos encontrados na literatura, os resultados dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico são promissores. Há informações mais consistentes dos benefícios do treinamento físico sobre a capacidade

aeróbia e força muscular, sendo considerados seguros quanto à função imunológica e a replicação viral^{38; 39}.

No entanto, referindo-se ao EO, os estudos são escassos. Em um trabalho inédito⁴⁰ na população em foco, o nosso grupo de pesquisa mostrou que a resposta da atividade de enzimas antioxidantes a uma sessão de exercícios físicos combinados (aeróbio seguido de força) foi similar entre PVHA e indivíduos não portadores do vírus, indicando, pela primeira vez, que a resposta do sistema antioxidante da população em estudo não difere da população geral. Na mesma linha de investigação, o estudo de Garcia e cols.⁴¹ verificou que 20 semanas de treinamento combinado progressivo reduziu os níveis da lipoperoxidação (avaliado pelas espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico – thiobarbituric acid reactive substances – TBARS) e, conseqüentemente, promoveu redução na atividade das enzimas antioxidantes. Desta forma, os estudos indicam potencial efeito antioxidante do treinamento físico em PVHA, contudo, mais estudos são necessários para reforçar as evidências existentes e melhor compreender os mecanismos fisiológicos que levam a estas adaptações.

Assim, devido ao risco exacerbado de DCV na população em estudo, o melhor entendimento do efeito do treinamento físico em marcadores de estresse oxidativo, com possível benefício no risco de DCV, foi realizado o estudo 1 dessa tese intitulado: “*Exercise training decreases oxidative stress in people living with HIV/AIDS – A pilot study*”.

De forma complementar, o risco cardiovascular também pode ser avaliado através de variáveis cardíacas, ventilatórias e da capacidade funcional obtidas em um teste de exercício cardiopulmonar (TECP)^{42; 43}.

O TECP é um método não invasivo de avaliação integrada das respostas fisiológicas ao exercício. O mesmo configura-se como um exercício incremental que exige do organismo ajustes cardiometabólicos para a sua execução. Assim, o TECP fornece informações para a prescrição de exercícios e sobre o condicionamento físico do avaliado, com medidas do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), ou o pico do consumo de oxigênio (VO_{2pico}), da frequência cardíaca máxima, ventilação (VE) e dos limiares ventilatórios⁴⁴. Ademais, o monitoramento das variáveis cardíacas e ventilatórias antes,

durante e após o teste possibilita avaliar também o comportamento das mesmas nas situações de repouso, no esforço e no pós-exercício⁴⁵.

A literatura é bem consistente em demonstrar que a capacidade máxima de exercício e o $VO_{2máx}$ ¹ tem associação com mortalidade geral e cardiovascular, tanto em indivíduos saudáveis⁴² quanto portadores de doenças crônicas⁴³. Mais recentemente, parâmetros de eficiência ventilatória obtidos no TECP (eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VCO_2) – VE/VCO_2 Slope⁴⁶ – e eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (VO_2) (oxygen uptake efficiency slope – OUES⁴⁷), bem como a recuperação da frequência cardíaca e do VO_2 após o TECP têm sido considerados índices de eficiência do sistema cardiovascular⁴⁸ e também tem demonstrado associação com mortalidade cardiovascular^{46; 47; 48}.

Especificamente, a VE/VCO_2 slope reflete o aumento da ventilação em resposta à produção de CO_2 ⁴⁹. Durante o exercício físico existe incremento da produção de CO_2 e o aumento da ventilação se faz necessário para a eliminação do mesmo. Contudo, valores elevados da VE/VCO_2 slope podem ser definidos como ineficiência ventilatória, ou seja, resposta ventilatória exacerbada para determinada demanda metabólica⁵⁰. Em indivíduos cardiopatas, a ineficiência ventilatória, VE/VCO_2 slope ≥ 34 , é preditora independente de hospitalização e mortalidade cardiovascular⁵¹, configurando-se como uma importante variável do TECP naquela população.

A OUES, por sua vez, representa a relação entre o consumo de oxigênio e a ventilação⁴⁷. Desta forma, maiores valores do VO_2 para uma dada ventilação indicam maior eficiência ventilatória para o VO_2 . A OUES apresenta forte correlação com o $VO_{2máx}$ ^{47; 52} e já demonstrou ser uma medida adequada para estimar a reserva cardiorrespiratória em indivíduos saudáveis e cardiopatas^{47; 52}. A vantagem do uso da OUES em relação ao $VO_{2máx}$ é que a primeira pode ser obtida em exercício submáximo, o que facilita a sua obtenção e utilização em relação $VO_{2máx}$ ⁴⁷. Assim como a VE/VO_2 slope, a OUES também se apresenta como uma importante variável obtida no TECP.

¹ Neste texto o termo consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) será assumido como sinônimo de pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico}), mesmo sabendo da diferença fisiológica entre ambos, para facilitar a interpretação e a leitura do texto.

Entretanto, mesmo com a relevância das variáveis oriundas do TECP, tanto em parâmetros máximos, como o comportamento após o teste, as mesmas são pouco exploradas e ainda não estão completamente elucidadas em PVHA, bem como a sua comparação com indivíduos não portadores do HIV. Nesse sentido, o melhor entendimento dessas variáveis pode ajudar na compreensão das respostas fisiológicas ao exercício, ao mesmo tempo em que aprimora a utilização do TECP nessa população. Diante do exposto, foi realizado o estudo 2 dessa tese denominado "*Functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in well-controlled people living with HIV/AIDS*".

Adicionalmente, outro aspecto que apresenta importante associação com o desenvolvimento das DCV é o padrão alimentar⁵³.

Historicamente o consumo de gorduras, em especial as saturadas, tem mostrado ligação com as DCV⁵³. Por isso, as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵⁴, da Associação Americana de Cardiologia⁵⁵ e da Associação Europeia de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular⁵⁶ estabelecem metas claras para a ingestão de gordura com o objetivo de preveni-las. Contudo, as orientações dietéticas com o intuito de reduzir a ingestão de gorduras, com ênfase em gorduras saturadas, sem especificar os nutrientes para substituição, resultaram em diminuição do consumo de ácidos graxos saturados e promoveu aumentos concomitantes, principalmente, de carboidratos refinados. Abordagem esta que resultou em baixa efetividade para diminuir as taxas crescentes de obesidade, diabetes tipo 2 e DCV⁵³.

De encontro a isso, o consumo de fibras mostra-se eficaz na redução da glicemia pós-prandial, colesterol total e LDL⁵⁷. Além disso, estudos observacionais tem apresentado efeito protetor do consumo de frutas, vegetais e peixes no risco cardiovascular^{55; 56}. Dessa forma, os alimentos podem ser classificados como protetores ou não protetores para o desenvolvimento das DCV de acordo com a sua composição ou grupo alimentar.

O consumo em excesso de alimentos não saudáveis, em especial gorduras saturadas, já foi relatado em PVHA⁵⁸ e apresentou forte associação com os níveis de triglicerídeos. Essa condição indica que o consumo de gorduras saturadas pode contribuir, ao menos em parte, à hipertrigliceridemia presente naquela população. De forma contrária, a utilização de dietas

restritivas a lipídeos é capaz de promover redução nos níveis dos triglicérides, bem como evitar aumentos no colesterol total e LDL resultantes da utilização regular da TARV^{59; 60}.

Devido à variação de padrões alimentares existentes, relacionados à localização geográfica, aspectos culturais e condições socioeconômicas⁶¹, a identificação de padrões nutricionais não saudáveis em regiões específicas pode reforçar a necessidade da inserção de orientação dietética visando à promoção de hábitos alimentares saudáveis, especialmente, com o objetivo de reduzir o risco de DCV. Sabendo que o impacto da dieta pode ser avaliado pelo consumo nutrientes específicos, por alimentos ou grupos alimentares, sendo que estes últimos são mais facilmente traduzidos para as recomendações dietéticas⁵⁶, foi realizado o estudo 3 dessa tese intitulado de: “Consumo alimentar inadequado e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS”.

Os estudos desenvolvidos são apresentados a seguir, em formato de artigo científico, de acordo com as normas das revistas para os quais foram submetidos.

Referências

- 1 Klatt, E. C. **Pathology of AIDS** 2013.
- 2 UNAIDS. **AIDS epidemic update 2013** 2013.
- 3 BRASIL. **Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico - AIDS e DST.** Saúde, M. d. 2013.
- 4 Grinsztejn, B. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 4, p. 281-90, Apr 2014. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602844> >.
- 5 Cohen, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 365, n. 6, p. 493-505, Aug 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103> >.
- 6 Palella, F. J., Jr. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med**, v. 338, n. 13, p. 853-60, Mar 26 1998. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9516219 >.
- 7 Metkus, T. S.; Brown, T. T.; S Post, W. Cardiovascular disease associated with the human immunodeficiency virus: an update. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**, v. 16, n. 11, p. 346, Nov 2014. ISSN 1092-8464. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193559> >.
- 8 Islam, F. M. et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **HIV Med**, v. 13, n. 8, p. 453-68, Sep 2012. ISSN 1468-1293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413967> >.

- 9 Friis-Moller, N. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 356, n. 17, p. 1723-35, Apr 26 2007. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17460226 >.
- 10 D'Ascenzo, F. et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. **Eur Heart J**, v. 33, n. 7, p. 875-80, Apr 2012. ISSN 1522-9645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187508> >.
- 11 Triant, V. A. et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 7, p. 2506-12, Jul 2007. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456578> >.
- 12 Freiberg, M. S. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA Intern Med**, v. 173, n. 8, p. 614-22, Apr 2013. ISSN 2168-6114. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459863> >.
- 13 D'Ascenzo, F. et al. A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, Jun 2014. ISSN 1558-2035. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979113> >.
- 14 Paisible, A. L. et al. HIV Infection, Cardiovascular Disease Risk Factor Profile, and Risk for Acute Myocardial Infarction. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 68, n. 2, p. 209-16, Feb 2015. ISSN 1944-7884. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588033> >.
- 15 Petoumenos, K. et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. **HIV Med**, v. 15, n. 10, p. 595-603, Nov 2014. ISSN 1468-1293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840675> >.

- 16 Stein, J. H.; Hsue, P. Y. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. **JAMA**, v. 308, n. 4, p. 405-6, Jul 2012. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820794> >.
- 17 Phillips, A. N. et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. **Antivir Ther**, v. 13, n. 2, p. 177-87, 2008. ISSN 1359-6535. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505169> >.
- 18 Erlandson, K. M.; Campbell, T. B. Inflammation in Chronic HIV Infection: What Can We Do? **J Infect Dis**, Jan 2015. ISSN 1537-6613. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583171> >.
- 19 Nordell, A. D. et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. **J Am Heart Assoc**, v. 3, n. 3, p. e000844, Jun 2014. ISSN 2047-9980. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870935> >.
- 20 Wada, N. I. et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. **AIDS**, v. 29, n. 4, p. 463-71, Feb 2015. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630041> >.
- 21 Lo, J.; Plutzky, J. The biology of atherosclerosis: general paradigms and distinct pathogenic mechanisms among HIV-infected patients. **J Infect Dis**, v. 205 Suppl 3, p. S368-74, Jun 2012. ISSN 1537-6613. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577210> >.
- 22 Chen, K.; Keaney, J. F. Evolving concepts of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular disease. **Curr Atheroscler Rep**, v. 14, n. 5, p. 476-83, Oct 2012. ISSN 1534-6242. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956414> >.
- 23 Pennathur, S.; Heinecke, J. W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. **Curr Diab Rep**, v. 7, n. 4, p. 257-64,

Aug 2007. ISSN 1534-4827. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686400> >.

24 Wadley, A. J.; Veldhuijzen van Zanten, J. J.; Aldred, S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. **Age (Dordr)**, v. 35, n. 3, p. 705-18, Jun 2013. ISSN 1574-4647. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453933> >.

25 Deanfield, J. E.; Halcox, J. P.; Rabelink, T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. **Circulation**, v. 115, n. 10, p. 1285-95, Mar 13 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17353456 >.

26 Sharma, B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. **Curr HIV Res**, v. 12, n. 1, p. 13-21, 2014. ISSN 1873-4251. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694264> >.

27 Gil, L. et al. Altered oxidative stress indexes related to disease progression marker in human immunodeficiency virus infected patients with antiretroviral therapy. **Biomed Pharmacother**, Sep 2010. ISSN 1950-6007. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951539> >.

28 Masia, M. et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. **Clin Ther**, v. 29, n. 7, p. 1448-55, Jul 2007. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17825696 >.

29 Longo-Mbenza, B. et al. Relationship between Younger Age, Autoimmunity, Cardiometabolic Risk, Oxidative Stress, HAART, and Ischemic Stroke in Africans with HIV/AIDS. **ISRN Cardiol**, v. 2011, p. 897908, 2011. ISSN 2090-5599. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347662> >.

30 Reyskens, K. M.; Essop, M. F. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: a central role for oxidative stress and

dysregulation of the ubiquitin-proteasome system. **Biochim Biophys Acta**, v. 1842, n. 2, p. 256-68, Feb 2014. ISSN 0006-3002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275553> >.

31 Blair, S. N. et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. **JAMA**, v. 262, n. 17, p. 2395-401, Nov 1989. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795824> >.

32 Blair, S. N. et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. **JAMA**, v. 273, n. 14, p. 1093-8, Apr 1995. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707596> >.

33 Gomez-Cabrera, M. C.; Domenech, E.; Vina, J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radic Biol Med**, v. 44, n. 2, p. 126-31, Jan 15 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18191748 >.

34 Ji, L. L.; Zhang, Y. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling. **Free Radic Res**, v. 48, n. 1, p. 3-11, Jan 2014. ISSN 1029-2470. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083482> >.

35 Radak, Z.; Chung, H. Y.; Goto, S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. **Free Radic Biol Med**, v. 44, n. 2, p. 153-9, Jan 15 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18191751 >.

36 Niess, A. M.; Simon, P. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise - the role of reactive oxygen species. **Frontiers in Bioscience**, v. 12, p. 4826-38, 2007. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17569613 >.

37 Urao, N. et al. Role of nox2-based NADPH oxidase in bone marrow and progenitor cell function involved in neovascularization induced by

- hindlimb ischemia. **Circ Res**, v. 103, n. 2, p. 212-20, Jul 2008. ISSN 1524-4571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583711> >.
- 38 O'Brien, K. et al. Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **AIDS Care**, v. 20, n. 6, p. 631-53, Jul 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18576165 >.
- 39 O'Brien, K. et al. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. CD001796, 2010. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687068> >.
- 40 Deresz, L. F. et al. Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study. **AIDS Care**, v. 22, n. 11, p. 1410-7, Nov 2010. ISSN 1360-0451. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640951> >.
- 41 Garcia, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. **J Sports Sci**, v. 32, n. 8, p. 785-92, 2014. ISSN 1466-447X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289219> >.
- 42 Myers, J. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **N Engl J Med**, v. 346, n. 11, p. 793-801, Mar 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893790> >.
- 43 Myers, J. et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. **Am Heart J**, v. 156, n. 6, p. 1177-83, Dec 2008. ISSN 1097-6744. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033016> >.
- 44 Stringer, W. W. Cardiopulmonary exercise testing: current applications. **Expert Rev Respir Med**, v. 4, n. 2, p. 179-88, Apr 2010. ISSN 1747-6348. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406084> >.

- 45 Bentley, D. J.; Newell, J.; Bishop, D. Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. **Sports Med**, v. 37, n. 7, p. 575-86, 2007. ISSN 0112-1642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17595153> >.
- 46 Tabet, J. Y. et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 10, n. 4, p. 267-72, Aug 2003. ISSN 1741-8267. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14555881> >.
- 47 Baba, R. et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. **Nagoya J Med Sci**, v. 59, n. 1-2, p. 55-62, Mar 1996. ISSN 0027-7622. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725489> >.
- 48 Aijaz, B. et al. Predictive value of heart rate recovery and peak oxygen consumption for long-term mortality in patients with coronary heart disease. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 12, p. 1641-6, Jun 2009. ISSN 1879-1913. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539069> >.
- 49 Johnson, R. L. Gas exchange efficiency in congestive heart failure. **Circulation**, v. 101, n. 24, p. 2774-6, Jun 2000. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859280> >.
- 50 Arena, R.; Myers, J.; Guazzi, M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. **Heart Fail Rev**, v. 13, n. 2, p. 245-69, Jun 2008. ISSN 1382-4147. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17987381> >.
- 51 Arena, R. et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. **Am Heart J**, v. 147, n. 2, p. 354-60, Feb 2004. ISSN 1097-6744. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760336> >.

- 52 Baba, R. et al. Robustness of the oxygen uptake efficiency slope to exercise intensity in patients with coronary artery disease. **Nagoya J Med Sci**, v. 72, n. 1-2, p. 83-9, Feb 2010. ISSN 0027-7622. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229706> >.
- 53 Michas, G.; Micha, R.; Zampelas, A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 2, p. 320-8, Jun 2014. ISSN 1879-1484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727233> >.
- 54 Santos, R. D. et al. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 1 Suppl 3, p. 1-40, Jan 2013. ISSN 1678-4170. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598539> >.
- 55 Lichtenstein, A. H. et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. **Circulation**, v. 114, n. 1, p. 82-96, Jul 2006. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785338> >.
- 56 Perk, J. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **Int J Behav Med**, v. 19, n. 4, p. 403-88, Dec 2012. ISSN 1532-7558. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093473> >.
- 57 Weickert, M. O.; Pfeiffer, A. F. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. **J Nutr**, v. 138, n. 3, p. 439-42, Mar 2008. ISSN 1541-6100. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287346> >.
- 58 Joy, T. et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. **AIDS**, v. 21, n. 12, p. 1591-600, Jul 2007. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630554> >.

- 59 Stradling, C. et al. The effects of dietary intervention on HIV dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e38121, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701607> >.
- 60 Lazzaretti, R. K. et al. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 11, p. 979-88, Mar 2012. ISSN 1558-3597. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402068> >.
- 61 Newby, P. K.; Tucker, K. L. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. **Nutr Rev**, v. 62, n. 5, p. 177-203, May 2004. ISSN 0029-6643. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15212319> >.

2. Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar variáveis relacionadas ao risco de doença cardiovascular e os efeitos do treinamento físico em PVHA.

Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram contemplados em cada um dos estudos desenvolvidos:

Estudo 1

O objetivo do estudo 1 foi avaliar o efeito de 24 sessões de treinamento físico (treinamento aeróbio, ou treinamento de força ou treinamento combinado) em PVHA no (a):

- Estado redox celular pela medida dos níveis da razão Glutathione Oxidada / Glutathione Reduzida;
- Lipoperoxidação através da medida dos níveis das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico;
- Capacidade aeróbia medida do pico do consumo de oxigênio;
- Força muscular avaliada pelo método de uma repetição máxima.

Estudo 2

O objetivo do estudo 2 foi testar a hipótese de que a capacidade funcional e a eficiência ventilatória estão preservadas em PVHA com a doença bem controlada tendo como parâmetros indivíduos não portadores do HIV através das seguintes medidas obtidas no TECP:

- Pico do consumo de oxigênio;
- Frequência cardíaca máxima;
- Pulso de oxigênio;

- Limiar anaeróbio;
- Ponto de compensação respiratória;
- Eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES);
- Eficiência ventilatória para a produção de CO₂ (VE/VCO₂ slope);
- Recuperação da frequência cardíaca (minuto 1 e 2) e consumo de oxigênio após (T^{1/2} VO₂) após esforço.

Estudo 3

O objetivo do estudo 3 foi avaliar a presença de fatores de risco de doença cardiovascular e o consumo de alimentos considerados protetores e não protetores relacionados a esse desfecho em PVHA em uso regular de TARV em um serviço de referência no tratamento do HIV/AIDS na região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil por meio da:

- Quantificação e identificação do consumo dos alimentos “protetores” e “não protetores” para doença cardiovascular;
- Verificação da existência de fatores de risco para a doença cardiovascular como hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemia, glicemia e síndrome metabólica;
- Estratificação do risco cardiovascular pelo score de Framingham.

Os estudos que contemplam os objetivos são descritos a seguir:

3. Estudo 1

Exercise training decreases oxidative stress in people living with HIV/AIDS – a pilot study

Artigo a ser submetido no periódico *AIDS Care*

RESEARCH ARTICLE

Exercise training decreases oxidative stress in people living with HIV/AIDS – a pilot study

Running title: Exercise training, oxidative stress and HIV

L. F. Deresz^a, C. M. Schöler,^b P. I. H. de Bittencourt Júnior^b, M. Karsten^{a,c}, M. L. R. Ikeda^{d,e}, A. Souza^a, P. Dal Lago^{a,c*}

^a Physiology Laboratory, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Laboratory of Cellular Physiology, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Physical Therapy Department, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Health Secretariat of State of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Nursing Department, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brazil

* Corresponding author: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmiento Leite, 245, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil. Fax: +55 51 3303-8751.

E-mail address: pdallago@ufcspa.edu.br (P. Dal Lago, PT, ScD)

Word count: Abstract: 297 words / 300 words max

Manuscript: 2997 words / 3000 words max

Acknowledgements

We would like to thank all of our volunteers because without their participation, this study would not have been possible. This study was partially supported by the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) and Luís Fernando Deresz was supported by CAPES fellowship.

Disclosure Statement: None declared.

Abstract

Exercise training has been shown to be an effective strategy to improve the oxidative stress status; however, this is little explored in people living with HIV/AIDS (PLWHA). This study evaluated the effects of exercise training in oxidative stress in PLWHA undergoing antiretroviral therapy. Virologically suppressed patients performed 24 sessions (3 times a week, during 8 weeks) of either Aerobic (AT) or Resistance (RT) or Concurrent Training (CT). AT consisted of 40 min on a treadmill, RT comprised 3 sets of 10-12 repetitions of 6 resistance exercises and CT consisted of 20 min on a treadmill in addition to a single set of the same exercises used in RT. Oxidized to reduced glutathione ratio (GSSG/GSH) and thiobarbituric acid–reactive substances (TBARS) were assessed in circulating erythrocytes and plasma, respectively, as oxidative stress markers. Fourteen PLWHA started the training protocol and eight completed it (AT=3, RT=3, CT=2). The GSSG/GSH and TBARS values were logarithmically transformed to approximate a normal distribution. A paired Student *t*-test was used to determine the differences between baseline and post-training values. A marked improvement of redox status was observed in all the test groups. Data pooled analysis showed a decrease in GSSG/GSH and TBARS after the training period: log GSSG/GSH = -1.26 ± 0.57 vs -1.54 ± 0.65 $p=.01$ and log TBARS = 0.73 ± 0.35 vs 0.43 ± 0.21 $p=.01$). This was paralleled by a rise in maximal oxygen uptake ($VO_{2peak} = 29.14 \pm 5.34$ vs 32.48 ± 5.75 mL.kg⁻¹.min⁻¹ $p=.04$). All the subjects who performed resistance exercises showed an average gain of $40 \pm 11\%$ in muscle strength with no difference between performing single or multiple sets in terms of muscle strength gain. The results of this study confirm the benefits of exercise training on physical fitness as well as the decrease of oxidative stress, reinforcing that exercise training may be an effective antioxidant strategy in PLWHA.

Keywords: oxidative stress; AIDS; resistance training; aerobic exercise; antiretroviral therapy.

Introduction

Oxidative stress is the imbalance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants, potentially leading to physiological damage (Sies, 1997). Notwithstanding oxidative stress is a physiological phenomenon in cells under normal conditions (Droge, 2002; Rahal et al., 2014), oxidative damage may be prevented or mitigated by various enzyme systems participating in the in vivo redox homeostasis to keep at low levels the intracellular reactive oxygen species (ROS) (Droge, 2002; Rahal et al., 2014).

People living with HIV/AIDS (PLWHA) usually present higher levels of oxidative stress, even those receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) (Morris et al., 2014; Staal et al., 1992). This condition may contribute to several aspects of HIV disease, including viral replication, inflammatory response, decreased immune cell proliferation (Sharma, 2014) and increased cardiovascular risk (Masia et al., 2007).

Considering a strategy to enhance oxidative stress status, exercise training has been shown to be effective in healthy and different chronic disease populations (Elokda & Nielsen, 2007; Linke et al., 2005). Antioxidant system modulation exercise-induced could occur by body exposure to low doses of reactive oxygen species (ROS) formed as a result of physical exercise (Radak, Chung, & Goto, 2005, 2008). This process could initiate an adaptive process, as an increase of antioxidant enzymes activity, which may result in an improvement of the antioxidant system (Radak et al., 2005, 2008).

In PLWHA, exercise training may improve aerobic capacity, muscular strength and quality of life related to health (O'Brien, Nixon, Tynan, & Glazier, 2010; O'Brien, Tynan, Nixon, & Glazier, 2008), however few studies evaluated the effects on oxidative stress. Therefore, the main goal of this study was to evaluate the effect of eight weeks of exercise training on markers of oxidative stress in PLWHA undergoing HAART.

Materials and methods

Participants

Patients from a Public Health Center in Southern Brazil were invited to participate of this clinical trial. Eligible volunteers were PLWHA aged from 18 to 59 years of age, on a stable HAART regimen for at least 6 months before enrollment. The viral load should be less than 50 copies/mL blood and they should not practice any exercise regularly for, at least, six months before to start the training protocol. Subjects with a previous history of neurological disease, antioxidant supplements, tobacco and/or drug use, physical and/or mental disability and pregnant women were excluded from the study. Furthermore, patients with two successive absences in the training protocol and/or a change in medication were also excluded.

All patients provided an informed written consent and the study was approved by the Federal University of Health and Sciences of Porto Alegre Institutional Review Boards (nº 951/09) and was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Cardiopulmonary exercise testing (CPX)

The CPX was performed on a treadmill (Centurion 300, Micromed, Brazil) using a ramp protocol (Balady et al., 2010). Exercise test started at 3 km/h and no slope, and both, treadmill speed and slope, increased gradually until exhaustion. The exercise load was incremented individually for each participant considering their physical condition. The expectation of the test was to obtain the peak oxygen uptake (VO_{2peak}) within 8 – 12 min. The test was followed by one minute of active recovery (3 km/h, no slope) and five minutes of passive recovery. The test was interrupted: a) when the participant requested; b) when he had reached at least 85% of age-predicted maximal heart rate; c) when the respiratory exchange rate (RER) was >1.1 ; d) when a VO_2 plateau was observed with an increasing workload (Balady et al., 2010).

Ventilatory and metabolic parameters were collected breath-by-breath using Metalyzer 3B (Cortex, Germany) and were analyzed after averaging the data over eight respiratory cycles. The CPX system was calibrated before each test with respect to both airflow and O_2 and CO_2 analyzers. A 3-lead ECG was recorded using ErgoPC Elite 3.3 (Micromed, Brazil) at rest and during the test. The average of the last test 30s were used to determine the VO_{2peak} (Balady et

al., 2010). Two independent evaluators determined the ventilatory anaerobic threshold (Higa et al., 2007) and the respiratory compensation point (Balady et al., 2010).

Muscular strength testing

Resistance and concurrent training groups were conducted to assess the muscular strength by the one-repetition maximum test (1-RM). The 1-RM test was performed in all exercises. Briefly, after two sets of 10 repetitions warm-up with weights, a slightly heavier weight was attempted one time after a 3-min recovery period. If the participant performed between one to ten repetitions, the maximum load was estimated by Brzycki's equation (Brzycki, 1993).

Before the CPX and the 1-RM tests all subjects performed two adaptation sessions to avoid underestimation of exercise capacity.

Exercise training protocol

The training protocol was divided in 3 groups: a) Aerobic (AT), b) Resistance (RT) or c) Concurrent Training (CT). The groups were chosen by block randomization (WinPepi software). Subjects performed three sessions per week for eight weeks (24 sessions).

Aerobic and resistance exercise were prescribed based on CPX and 1-RM tests, respectively. All groups performed progressive training. 1-RM and CPX tests were performed before (Baseline), after 12 (Evaluation) and 24 (After) exercise sessions.

Aerobic training group comprised 40 min on a treadmill. Aerobic exercise intensity was monitored by heart rate monitor (SE102L, Oregon Scientific, China). In the sessions 1 – 6th, the heart rate (HR) was at least 10% higher than the anaerobic threshold; sessions 7 – 18th, the HR was at least 20% higher than the anaerobic threshold and sessions 19 – 24th, the HR was 10% higher than the respiratory compensation point.

The RT group performed three sets of 10 – 12 repetitions of six exercises (latissimus dorsi pull down, bench press, leg press, biceps curl, dumbbell lying

triceps extension and front dumbbell raise (in the sessions 1 – 12th they performed 60 – 65% of 1-RM and in the sessions 13 – 24th, 70 – 75% of 1-RM).

The CT group performed 20 min aerobic exercise on a treadmill and a single set of the same six exercises from the RT group. Exercises intensities for the CT group were the same as the AT and RT groups. For all groups the exercise intensity was adjusted in the 13th session based on evaluation data.

Venous collection and general blood processing procedures

A blood sample (4 mL) was collected from each participant after a 12 h fasting period, before (“Baseline” samples) and after the training protocol (“After” samples) in tubes with sodium citrate 3.2% (w/v). T CD4⁺ and T CD8⁺ lymphocytes were quantitated by flow cytometry, using FACSCalibur TM system (BD Biosciences, USA). Viral load (bDNA) was measured by the VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay (Siemens, Germany). Total cholesterol, cholesterol in HDL fraction, triglycerides and fasting blood glucose were measured by enzymatic colorimetric methods whereas cholesterol in LDL fraction was estimated using the Friedewald formula. Plasma samples destined to oxidative stress markers were prepared by centrifugation at 4,000 x g for 6 minutes at 4°C and treated with butylated hydroxytoluene (BHT) in methanol to a final concentration of 20 µmol/L to avoid further oxidation during sample manipulation. Afterwards, these samples were stored at -80 °C to be assayed for thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), an index of lipid peroxidation in plasma samples, as previously described by (Ohkawa, Ohishi, & Yagi, 1979). Circulating blood erythrocyte samples were prepared for the evaluation of glutathione disulfide (oxidized) to glutathione (reduced form) ratio (= GSSG/GSH), an index of redox status (Kolberg et al., 2006), which is a powerful measure of systemic redox status because the erythrocyte GSH equilibrium ($2 \text{ GSH} \leftrightarrow \text{GSSG}$) is in chemical equilibrium with all the redox pairs throughout the body and may, then, control the systemic redox status where the red blood cells enter (Schaun et al., 2011). Briefly, peripheral blood was collected in tubes with sodium citrate and centrifuged at 1,900 x g for 20 min at 4 °C. The plasma and buffy coat were discarded and the erythrocytes were washed once (1,900 x g for 20 min at 4 °C) with cold PBS. Afterwards, 1 mL of

the erythrocyte pellet was disrupted in 5 mL of 5% (w/v)-metaphosphoric acid (MPA) at 4 °C. After vortex homogenization, the erythrocyte samples were diluted (1:8 by volume) with cold MPA, centrifuged (15,000 x *g* for 5 min at 4 °C) and the supernatant fractions were then stored at -80 °C to be further assessed for glutathione (GSH) and glutathione disulphide (GSSG) content as described in (Silveira et al., 2007). Oxidative stress analyses were performed in triplicate and the evaluator was blinded to the study. Chemicals were purchased from Sigma-Aldrich Brazil.

Statistical analysis

Data was analyzed using descriptive statistical techniques (measures of central tendency and dispersion). Normal data distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The *Cohen's effect size* was used to measure a standardized Effect Size. Statistical significance was defined as $p \leq .05$. The GSSG/GSH ratio and TBARS values were logarithmically transformed to approximate a normal distribution. Due to the parametric nature of the data, a Paired Student's t-test was used to determine the differences in physiological parameters between baseline and after training protocol values. Kruskal-Wallis test was used to compare the three groups at baseline and after training protocol. The GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, USA) was used for statistical analysis.

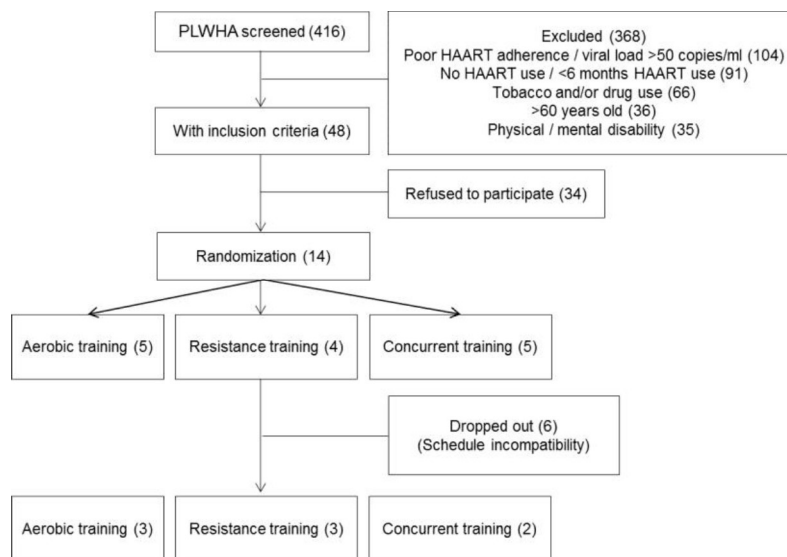
Results

Four hundred and sixteen volunteers were screened and 368 were excluded. Figure 1 shows the screening and randomization diagram of the groups. Fourteen volunteers started the training protocol; 5 subjects were randomized to AT, 4 to RT and 5 to CT. Two subjects of the AT group, 1 from the RT group and 3 from the CT group did not finish the training protocol, all of them due to schedule incompatibility. All included participants performed 24 exercise sessions. No injury was observed or reported during the training protocol.

Baseline and after training protocol clinical characteristics are shown in Table 1. There are no differences between subjects from the different groups at

baseline ($p < .05$). Likewise, no difference was observed when comparing baseline values with those after exercise training in body mass, body mass index, TCD4^+ , TCD8^+ , fasting blood glucose, triglycerides, total, HDL- and LDL-cholesterol.

Figure 1 – Subjects screening and randomization flow diagram.



HAART: highly active antiretroviral therapy

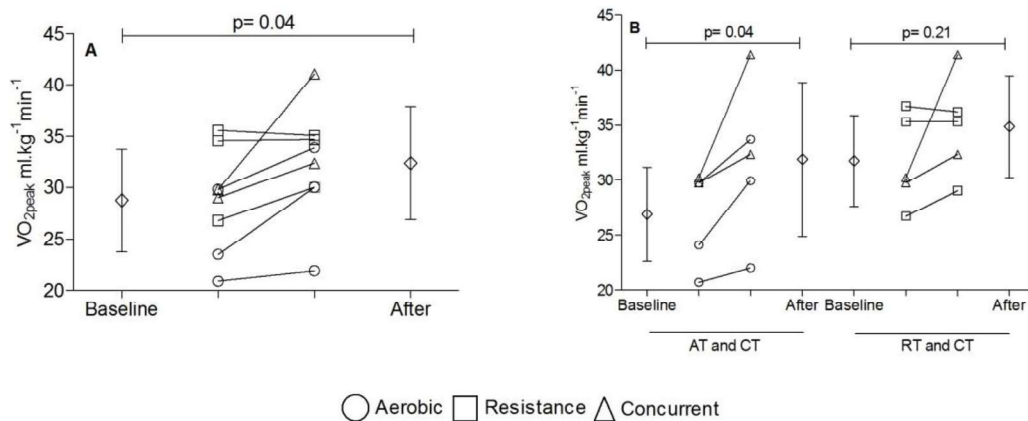
Data pooled analysis showed an increase in aerobic power after the training protocol ($\text{VO}_{2\text{peak}}$: 29.14 ± 5.34 vs. 32.48 ± 5.75 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ $p = 0.04$, Cohen's $d = 0.6$, Figure 2A). However, these results were more relevant when aerobic exercise was performed (AT and CT $\text{VO}_{2\text{peak}}$: 26.9 ± 4.27 vs. 31.9 ± 7.0 $p = 0.04$, Cohen's $d = 0.6$; RT and CT $\text{VO}_{2\text{peak}}$: 31.7 ± 4.2 vs. 34.8 ± 4.6 $p = 0.21$; Figure 2B). All subjects who performed resistance exercises (RT and CT) showed increases in muscle strength after the protocol training. The average increase in muscle strength was $40 \pm 11\%$ and there were no differences between performing single or multiple sets to gain muscle strength.

The GSSG/GSH ratio and TBARS values decreased after the training protocol (Log GSSG/GSH: -1.26 ± 0.57 vs. -1.54 ± 0.65 $p = 0.01$ Cohen's $d = 0.46$; Figure 3A; Log TBARS: 0.73 ± 0.35 vs. 0.43 ± 0.21 $p = 0.01$ Cohen's $d = 0.35$; Figure 3B).

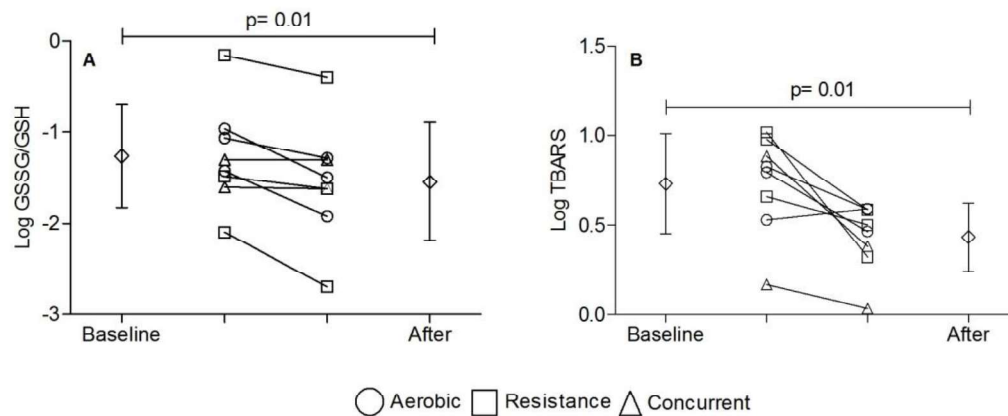
Table 1 – Clinical characteristics of participants at baseline and after the exercise training protocol

	Total		Aerobic		Resistance		Concurrent		P Value*	P Value#
	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After		
Participants	8		3		3		2			
Gender (W/M)	4/4		3/0		1/2		0/2			
Age (years)	43 (35-56)		41 (35-56)		44 (41-48)		44 (42-47)			
Body mass (kg)	81 (52.7-90.5)	80.5 (51-88.6)	80 (53-82)	80 (51-81)	88.1 (52.7-90.5)	88.5 (55.1-88.5)	80.9 (74.9-87)	80.5 (75.7-84.4)	.71	.51
Height (cm)	166 (154-186)	166 (153-186)	163 (154-164)	163 (153-164)	177 (159.5-186)	177 (160-186)	170 (169-172)	170 (169-172)	.26	.26
BMI	27.1 (20.7-30.9)	26.9 (21.5-30.4)	29.7 (22.3-30.9)	29.7 (21.8-30.5)	26.2 (20.7-28.1)	25.6 (21.5-28.2)	28 (25.4-30.6)	27.7 (25.6-29.7)	.57	.51
TCD4+ (cells/mm ³)	548 (372-835)	626 (550-772)	578 (444-715)	609 (550-625)	679 (519-835)	695 (627-772)	508 (508-509)	618 (571-6650)	.29	.13
TCD8+ (cells/mm ³)	1030 (726-2635)	953 (743-3624)	940 (748-1120)	877 (743-1397)	1238 (812-1767)	973 (860-2102)	2009 (726-3291)	2279 (934-3624)	.71	.48
TCD4+/TCD8+	0.64 (0.14-0.84)	0.71 (0.16-0.81)	0.59(0.52-0.76)	0.71 (0.44-0.74)	0.67 (0.29-0.84)	0.79 (0.3-0.81)	0.42 (0.15-0.70)	0.44 (0.16-0.71)	.79	.43
Viral load (copies/mL)	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	-	-
Glucose (mg/dl)	88 (81-107)	90 (79-114)	91 (81-94)	83 (79-93)	85 (81-96)	87 (83-96)	95 (83-107)	104 (94-114)	.80	.17
Total cholesterol (mg/dl)	218 (137-412)	228 (173-304)	253 (242-258)	239 (238-252)	195 (188-412)	219 (173-304)	149 (167-161)	207 (206-208)	.12	.29
HDL cholesterol (mg/dl)	51 (29-66)	44 (34-64)	57 (49-63)	45 (44-62)	53 (29-66)	40 (35-64)	38 (33-43)	42 (34-50)	.36	.71
LDL cholesterol (mg/dl)	138 (77-324)	127 (105-213)	164 (148-181)	151 (134-183)	129 (90-324)	114 (105-213)	82 (77-87)	116 (113-120)	.12	.37
Triglycerides (mg/dl)	146 (86-225)	155 (120-369)	105 (101-206)	132 (133-302)	187 (105-225)	133 (120-369)	144 (86-203)	242 (178-306)	.68	.59
HIV diagnostic - months	70 (14-211)		113 (68-152)		72 (59-211)		23 (14-33)		.13	-
HAART										
NRTI+PI	2		1		1		-			
NRTI+PI+r	4		2		-		2			
NRTI+NNRTI	2		-		2		-			
Use HAART time - months	62 (12-152)		113 (64-152)		60 (39-69)		22 (12-32)		.07	-

Values are median (min – max). BMI = Body Mass Index, HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy, NRTI = Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors, PI = Protease inhibitors. PI+r = Protease inhibitors + Ritonavir, NNRTI = Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Kruskal-Wallis test was used to compare the three groups at baseline* and after the training protocol # (p≤ .05).

Figure 2 – Effects of exercise training on aerobic power

A) VO_{2peak} values at Baseline vs. After training protocol. All subjects were considered on comparison. B) VO_{2peak} values at Baseline vs. After training protocol; left side presents comparison between AT (aerobic training) plus CT (concurrent training) subjects and right side presents comparison RT (resistance training) plus CT subjects. A paired t-test was used to determine the differences between baseline and post training values ($p \leq .05$).

Figure 3 – Effects of exercise training on oxidative stress

A) Log GSSG/GSH values at Baseline vs. After training protocol. B) Log TBARS values at Baseline vs. After training protocol. A paired t-test was used to determine the differences between baseline and post training values ($p \leq .05$).

Discussion

In the current study, the baseline erythrocyte GSSG/GSH ratio and plasma TBARS levels confirm the expectation that PLWHA face higher burden of oxidative stress. Progressive exercise training, however, was found to be an

effective strategy to improve the redox status by markedly decreasing GSSG/GSH and TBARS levels for the evaluated PLWHA (Figure 3A and 3B). This is of note, because there is still a debate on the use of exercise training as an adjuvant in the treatment of such individuals. Furthermore, to the best of our knowledge, this is the first study that evaluated erythrocyte GSSG/GSH ratio, an overall redox status and exercise training in PLWHA.

Exercise training benefits on oxidative stress may be explained by hormesis theory. Hormesis theory refers to the effects of repeated low doses of potentially harmful substances resulting in favorable adaptations that protect the body against more severe stress and disorders (Radak et al., 2005, 2008). Recently, ROS were included in hormesis theory (Radak et al., 2005) and some studies have shown that antioxidant enzyme gene expressions were activated by a single session of exercise (Hollander et al., 1999; Hollander et al., 2001). Thus, ROS are produced from moderate acute exercise, regardless of the type of training (aerobic, resistance or concurrent) and may promote a positive adaptation improving the antioxidant system (Elokda & Nielsen, 2007; Gomez-Cabrera, Domenech, & Vina, 2008; Ji & Zhang, 2014; Radak et al., 2005). Improved antioxidant capacity decreases oxidative stress and its deleterious effects, which can be observed in the decreased GSSG/GSH ratio and TBARS levels verified in this study. Decreased GSSG/GSH ratio levels also may suggest lower GSH oxidation, consequent lower GSSG formation and/or higher GSH peroxidase activity, which are characteristic of a healthier environment. On the other hand, exhaustive exercise may cause oxidative stress (Gomez-Cabrera et al., 2008; Niess & Simon, 2007). Thus, it is believed that the appropriate intensity, in both aerobic and resistance exercises were extremely important to promote a positive adaptation of the antioxidant system and a decrease in oxidative stress.

To the best of our knowledge, only two studies have evaluated the effects of exercise training on oxidative stress in PLWHA (Deresz et al., 2010; Garcia et al., 2014). In a previous study, our group showed that enzymatic antioxidant response to acute exercise is similar in PLWHA and healthy subjects (Deresz et al., 2010). Garcia *et al.* (Garcia et al., 2014), using progressive concurrent training, showed a decrease in TBARS levels after the

20-week training protocol. The results presented here in TBARS levels are similar those shown by Garcia *et al.* (Garcia *et al.*, 2014), however, the results were obtained in just eight weeks, supporting the effectiveness of the applied protocol.

In agreement with the literature (Hand *et al.*, 2008; O'Brien *et al.*, 2010), aerobic training promoted increase in VO_{2peak} in participants of the AT and CT groups. As observed by Stringer *et al.* (Stringer, Berezovskaya, O'Brien, Beck, & Casaburi, 1998) and Terry *et al.* (Terry, Sprinz, & Ribeiro, 1999), high intensity aerobic training, as performed in the last sessions of this study, promotes significant improvement in VO_{2peak} compared to moderate intensity exercise maintaining immune function. This aspect is important considering that lower VO_{2peak} levels are associated with all-cause mortality in both, patients with cardiovascular disease and healthy subjects (Myers *et al.*, 2002). Although this association has not yet been demonstrated in PLWHA, it is believed that this also may happen to them.

Furthermore, ratifying the information from the literature (O'Brien *et al.*, 2008), muscular strength increased in both groups that performed resistance exercise. Higher levels of muscular strength allow better performance of activities of daily living, as well as in the prevention of chronic disease and are inversely and independently associated with all-cause mortality (Ruiz *et al.*, 2008). The given results showed no differences between performing single or multiple sets in muscular strength gain. This was expected in untrained subjects because muscular strength gain, in the early stages (first eight weeks), is mainly due to neuromuscular adaptation (Kraemer & Ratamess, 2004) and a single set in resistance exercises can promote this improvement. Thus, the main advantage of a single-set exercise compared to multiple-set exercise is that less time is spent to perform the exercise program. Additionally, a smaller exercise time minimize the effects of exercise on cortisol and catecholamine release (Walsh *et al.*, 2011), both immunomodulatory hormones, avoiding possible immunosuppressive effects of the exercise. Because of this, in this study all three training protocols were planned to maintain each exercise session smaller or equal to 50 min in order to avoid this risk.

The main difficulty in this study was the inclusion and maintenance of the participants in the training protocol. The rigor in the inclusion criteria is justified by the influence of viral load (Gil et al., 2003) and tobacco use (Ande et al., 2015) in oxidative stress. The high dropout rate of exercise training is recurrent in studies with PLWHA (Driscoll et al., 2004; Engelson et al., 2006; Fillipas, Oldmeadow, Bailey, & Cherry, 2006; Terry et al., 2006) and indicates that additional strategies to exercise training should be included to maintain the regular frequency and the benefits exercise-induced. As the benefits of exercise training are similar to that one's reported in non-HIV subjects, exercise training should be encouraged in PLWHA.

The small sample size is considered a limitation of this study and, due to this, we did not perform intention to treat analysis and we were unable to explain if different training protocols promote different results in redox status. Furthermore, we believe that measurements of antioxidant enzyme activity and inflammatory profile may reinforce our results. On the other hand, the obtained results are homogenous and had low to medium standardized effect size. Moreover, suppressed viral load, maintenance of used medication and severe control of exercises variables, strongly support the positive effects of exercise training on the given results. Lastly, our results were attained with sessions of less than 50 min, 3 times per week, in an 8-week training protocol.

In summary, the results of this study indicate the safety of exercise training on aerobic and muscular fitness to PLWHA and clearly show the potential benefits by rebutting oxidative stress reinforcing that exercise training may be an effective antioxidant strategy and may complement the medical management in this population.

References

- Ande, A., McArthur, C., Ayuk, L., Awasom, C., Achu, P. N., Njinda, A., . . . Kumar, S. (2015). Effect of Mild-to-Moderate Smoking on Viral Load, Cytokines, Oxidative Stress, and Cytochrome P450 Enzymes in HIV-Infected Individuals. *PLoS One*, *10*(4), e0122402. doi: 10.1371/journal.pone.0122402

- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *122*(2), 191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Brzycki, M. (1993). Strength Testing - Predicting a One-Rep Max from Reps-to-Fatigue *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*, *64*(1), 88-90.
- Deresz, L. F., Sprinz, E., Kramer, A. S., Cunha, G., de Oliveira, A. R., Sporleder, H., . . . Dall'Ago, P. (2010). Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study. *AIDS Care*, *22*(11), 1410-1417. doi: 10.1080/09540121003758549
- Driscoll, S. D., Meininger, G. E., Lareau, M. T., Dolan, S. E., Killilea, K. M., Hadigan, C. M., . . . Grinspoon, S. K. (2004). Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *Aids*, *18*(3), 465-473.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, *82*(1), 47-95.
- Elokda, A. S., & Nielsen, D. H. (2007). Effects of exercise training on the glutathione antioxidant system. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *14*(5), 630-637.
- Engelson, E. S., Agin, D., Kenya, S., Werber-Zion, G., Luty, B., Albu, J. B., & Kotler, D. P. (2006). Body composition and metabolic effects of a diet and exercise weight loss regimen on obese, HIV-infected women. *Metabolism*, *55*(10), 1327-1336.
- Fillipas, S., Oldmeadow, L. B., Bailey, M. J., & Cherry, C. L. (2006). A six-month, supervised, aerobic and resistance exercise program improves self-efficacy in people with human immunodeficiency virus: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother*, *52*(3), 185-190.

- Garcia, A., Fraga, G. A., Vieira, R. C., Silva, C. M., Trombeta, J. C., Navalta, J. W., . . . Voltarelli, F. A. (2014). Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci*, 32(8), 785-792. doi: 10.1080/02640414.2013.858177
- Gil, L., Martinez, G., Gonzalez, I., Tarinas, A., Alvarez, A., Giuliani, A., . . . Leon, O. S. (2003). Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res*, 47(3), 217-224.
- Gomez-Cabrera, M. C., Domenech, E., & Vina, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*, 44(2), 126-131.
- Hand, G. A., Phillips, K. D., Dudgeon, W. D., William Lyerly, G., Larry Durstine, J., & Burgess, S. E. (2008). Moderate intensity exercise training reverses functional aerobic impairment in HIV-infected individuals. *AIDS Care*, 20(9), 1066-1074. doi: 10.1080/09540120701796900
- Higa, M. N., Silva, E., Neves, V. F., Catai, A. M., Gallo, L., & Silva de Sá, M. F. (2007). Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*, 40(4), 501-508.
- Hollander, J., Fiebig, R., Gore, M., Bejma, J., Ookawara, T., Ohno, H., & Ji, L. L. (1999). Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 2), R856-862.
- Hollander, J., Fiebig, R., Gore, M., Ookawara, T., Ohno, H., & Ji, L. L. (2001). Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise in rat skeletal muscle. *Pflugers Arch*, 442(3), 426-434.
- Ji, L. L., & Zhang, Y. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling. *Free Radic Res*, 48(1), 3-11. doi: 10.3109/10715762.2013.844341

- Kolberg, A., Rosa, T. G., Puhl, M. T., Scola, G., da Rocha Janner, D., Maslinkiewicz, A., . . . de Bittencourt, P. I. (2006). Low expression of MRP1/GS-X pump ATPase in lymphocytes of Walker 256 tumour-bearing rats is associated with cyclopentenone prostaglandin accumulation and cancer immunodeficiency. *Cell Biochem Funct*, *24*(1), 23-39. doi: 10.1002/cbf.1290
- Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2004). Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*, *36*(4), 674-688.
- Linke, A., Adams, V., Schulze, P. C., Erbs, S., Gielen, S., Fiehn, E., . . . Hambrecht, R. (2005). Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*, *111*(14), 1763-1770.
- Masia, M., Padilla, S., Bernal, E., Almenar, M. V., Molina, J., Hernandez, I., Gutierrez, F. (2007). Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther*, *29*(7), 1448-1455.
- Morris, D., Ly, J., Chi, P. T., Daliva, J., Nguyen, T., Soofer, C., . Venketaraman, V. (2014). Glutathione synthesis is compromised in erythrocytes from individuals with HIV. *Front Pharmacol*, *5*, 73. doi: 10.3389/fphar.2014.00073
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, *346*(11), 793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
- Niess, A. M., & Simon, P. (2007). Response and adaptation of skeletal muscle to exercise - the role of reactive oxygen species. *Frontiers in Bioscience*, *12*, 4826-4838.
- O'Brien, K., Nixon, S., Tynan, A. M., & Glazier, R. (2010). Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD001796. doi: 10.1002/14651858.CD001796.pub3

- O'Brien, K., Tynan, A. M., Nixon, S., & Glazier, R. H. (2008). Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care*, *20*(6), 631-653.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, *95*(2), 351-358.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2005). Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*, *6*(1), 71-75.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med*, *44*(2), 153-159.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*, *2014*, 761264. doi: 10.1155/2014/761264
- Ruiz, J. R., Sui, X., Lobelo, F., Morrow, J. R., Jackson, A. W., Sjöström, M., & Blair, S. N. (2008). Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*, *337*, a439.
- Schaun, M. I., Dipp, T., Rossato, J. a. S., Wilhelm, E. N., Pinto, R., Rech, A., . . . Reischak-Oliveira, A. (2011). The effects of periodized concurrent and aerobic training on oxidative stress parameters, endothelial function and immune response in sedentary male individuals of middle age. *Cell Biochem Funct*, *29*(7), 534-542. doi: 10.1002/cbf.1781
- Sharma, B. (2014). Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. *Curr HIV Res*, *12*(1), 13-21.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, *82*(2), 291-295.

- Silveira, E. M., Rodrigues, M. F., Krause, M. S., Vianna, D. R., Almeida, B. S., Rossato, J. S., . . . de Bittencourt, P. I. (2007). Acute exercise stimulates macrophage function: possible role of NF-kappaB pathways. *Cell Biochem Funct*, *25*(1), 63-73. doi: 10.1002/cbf.1365
- Staal, F. J., Roederer, M., Israelski, D. M., Bubp, J., Mole, L. A., McShane, D., . . . Raju, P. A. (1992). Intracellular glutathione levels in T cell subsets decrease in HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*, *8*(2), 305-311.
- Stringer, W. W., Berezovskaya, M., O'Brien, W. A., Beck, C. K., & Casaburi, R. (1998). The effect of exercise training on aerobic fitness, immune indices, and quality of life in HIV+ patients. *Med Sci Sports Exerc*, *30*(1), 11-16.
- Terry, L., Sprinz, E., & Ribeiro, J. P. (1999). Moderate and high intensity exercise training in HIV-1 seropositive individuals: a randomized trial. *Int J Sports Med*, *20*(2), 142-146.
- Terry, L., Sprinz, E., Stein, R., Medeiros, N. B., Oliveira, J., & Ribeiro, J. P. (2006). Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sports Exerc*, *38*(3), 411-417.
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Woods, J. A., Bishop, N. C., Fleshner, M., . . . Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*, *17*, 6-63.

4. Estudo 2

Functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in well-controlled people living with HIV/AIDS

Artigo submetido ao periódico *AIDS Care*

Functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in well-controlled people living with HIV/AIDS

Running title: Functional capacity and ventilatory efficiency in PLWHA

Luís F Deresz^{1,2}, Marlus Karsten^{1,3}, Isadora F Corrêa¹, Anelise Sonza^{1,3} Maria LR Ikeda^{4,5}, Pedro Dal Lago^{1,2,3}

¹ Physiology Laboratory, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Brazil

² Post Graduation Program in Health Sciences, UFCSPA, Brazil

³ Post Graduation Program in Rehabilitation Sciences, UFCSPA, Brazil

⁴ Health Secretariat of State of Rio Grande do Sul, Brazil

⁵ Nursing Department, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Brazil

Corresponding author:

Pedro Dal Lago, Physical Therapy Department, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmiento Leite, 245, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil.

Email: pdallago@ufcspa.edu.br

Word count: Abstract: 281 words / 300 words max

Manuscript: 2703 words

Acknowledgements

We would like to thank all volunteers, because the present study would not have been possible without them.

This study was partially supported by the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) and Luís Fernando Deresz was supported by CAPES fellowship.

Disclosure Statement: None declared.

Abstract

The risk of cardiovascular disease in people living with HIV/AIDS (PLWHA) due to inflammatory, metabolic and vascular consequences of the AIDS is high. Functional capacity and ventilatory efficiency could be used as predictor of cardiovascular outcomes; however these variables are not completely understood in PLWHA. Based on that, the main goal of this study was to test the functional capacity and ventilatory efficiency in well-controlled PLWHA. PLWHA were compared to non-HIV/AIDS (control group). Participants performed a cardiopulmonary exercise test. Peak oxygen uptake (VO_{2peak}), maximal heart rate (HR_{max}), oxygen pulse, gas exchange threshold (GET), respiratory compensation point (RCP), oxygen uptake efficiency slope (OUES), VE/VCO_2 slope, heart rate recovery (HRR) and half-time of recovery maximal VO_2 ($T_{1/2} VO_2$) were evaluated. Data were analyzed using the Mann Whitney test and Spearman rank-order correlations. Nine PLWHA (4 men, 5 women) and 9 non-HIV/AIDS gender and activity level-matched controls were included in the data analysis. No difference was shown in the PLWHA group when compared to the control group in functional capacity ($VO_{2peak} = 29.9$ (20.9–36.4) vs 32.2 (24.5–39.4) $ml.kg^{-1}.min^{-1}$); ventilatory efficiency (OUES = 2058 (1474–3204) vs 2612 (1383–4119) and VE/VCO_2 slope = 27.4 (22.5–33.6) vs 27.5 (20.4–38.1)). The results are also similar to HR_{max} , oxygen pulse, GET, RCP, HHR 1 min, HHR 2 min and $T_{1/2} VO_2$. OUES had a strong correlation with VO_{2peak} in the PLWHA group ($R_s = 0.70$ $p = .04$) and control group ($R_s = 0.78$ $p = .02$). The results of this study indicate that functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in PLWHA with well-controlled disease, suggesting that functional capacity could be used as an important tool of HAART efficacy in this population.

Key words: oxygen uptake, oxygen uptake efficiency slope, VE/VCO_2 slope, cardiopulmonary exercise test, HIV/AIDS

Introduction

High active antiviral therapy (HAART) significantly decreased morbidity and mortality related to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) as well as improved the quality of life related to health and life expectancy in this population (Palella et al., 1998; Schwarcz, Chen, Vittinghoff, Hsu, & Schwarcz, 2013). However, due to the combination of metabolic, inflammatory and vascular factors associated to human immunodeficiency virus (HIV) and HAART (Erlandson & Campbell, 2015; Stein & Hsue, 2012), the risk and the prevalence of cardiovascular disease are elevated in people living with HIV/AIDS (PLWHA) (Islam, Wu, Jansson, & Wilson, 2012).

Meanwhile, the prevalence of sedentarism or insufficient amount of physical activity is frequently observed in PLWHA (Smit et al., 2006). This condition could increase the probability of low functional capacity which in non HIV/AIDS subjects is a known predictor of cardiovascular mortality and overall mortality (Myers et al., 2002). One of the methods to assess functional capacity is the cardiopulmonary exercise test (CPX) through the peak oxygen uptake (VO_{2peak}) evaluation (Stringer, 2010).

Although functional capacity as a predictor of mortality has not yet been demonstrated in PLWHA, it is known that in advanced stages of the disease the individuals have a strong association with low levels of physical capacity and activity (Olsen et al., 2015). Furthermore, when the disease is well-controlled, the functional capacity seems to be preserved (De Lorenzo, Meirelles, Vilela, & Souza, 2013; Deresz et al., 2010; Raso et al., 2013), suggesting the possibility of an inverse association between functional capacity and cardiovascular outcomes also in this population.

Moreover, a number of variables could be evaluated using CPX, which may be related to ventilatory efficiency (minute ventilation (VE)-carbon dioxide production (VCO_2) VE/ VCO_2 slope (Tabet et al., 2003); oxygen uptake efficiency slope (OUES)) (Baba et al., 1996) and those employed in both physical exercise prescription and functional capacity evaluation (gas exchange threshold (GET) and respiratory compensation point (RCP) (Balady et al., 2010). These parameters are important to evaluate the individual physical condition and consequently an accurate prescription

for a supervised physical exercise can be done to promote functional enhancement and chronic degenerative disease prevention (Haskell et al., 2007), a condition of increasing prevalence among PLWHA (Metkus, Brown, & S Post, 2014).

Both VE/VCO_2 slope and OUES are considered to be indicators of cardiorespiratory system efficiency (Baba et al., 1996; Tabet et al., 2003) and they are predictors of cardiovascular outcomes (Arena, Myers, Aslam, Varughese, & Peberdy, 2004; Pinkstaff et al., 2010; Tsurugaya, Adachi, Kurabayashi, Ohshima, & Taniguchi, 2006). However, to our knowledge, these variables have not been yet evaluated in PLWHA and especially compared to health individuals.

In order to use CPX for cardiorespiratory capacity assessment and aerobic exercise prescription in HIV/AIDS subjects, it was tested the hypothesis that functional capacity and ventilatory efficiency are similar in physically inactive PLWHA with well-controlled disease and in sedentary non HIV/AIDS subjects.

Materials and methods

Participants

Thirteen PLWHA were recruited from a Public Health Center in Southern Brazil between August 2012 and January 2014 to participate in this cross-sectional study.

The PLWHA group was composed of subjects with a confirmed diagnosis of AIDS on a stable HAART regimen for at least 6 months before enrollment. A viral load of below 50 copies/ml and the absence of opportunistic diseases related to AIDS were considered as well-controlled disease. Eleven non-HIV/AIDS subjects with similar age and gender, recruited by the researchers from a convenience known sample, were selected as the control group. Both, the PLWHA and control groups should not have practiced any exercise regularly for, at least, six months before the beginning of the tests protocol and were between 18 to 59 years of age. Exclusion criteria were based on previous history of neurological disease, tobacco and/or drug use, usage of medication with negative chronotropic action, physical and/or mental disability and pregnant women. Furthermore, if participants did not achieve at least

85% of the predicted maximal heart rate ($208 - (0.7 \times \text{age})$) (Tanaka, Monahan, & Seals, 2001) and/or a respiratory exchange ratio (RER) of at least 1.1, they were also excluded from the study (Balady et al., 2010).

HAART regimens, HAART time use and clinical data from PLWHA were obtained from previous medical records.

All patients provided an informed written consent and the study was approved by the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Institutional Review Boards (nº 951/09) and was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Cardiopulmonary exercise testing (CPX)

The CPX was performed using a ramp protocol (Balady et al., 2010) on a treadmill (Centurion 300, Micromed, Brazil) in an environmentally controlled laboratory (temperature between 18 – 22°C and relative air humidity at around 40 – 60%). Exercise test started at 3 km/h and no slope, and both, treadmill speed and slope, increased gradually until exhaustion. The exercise load was incremented individually for each participant considering their physical condition. The workload test was designed to obtain the peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) within 8 – 12 min followed by one minute of active recovery (3 km/h, no slope) and five min of passive recovery. The test was interrupted: a) when the participant requested; b) when he had reached at least 85% of age-predicted maximal heart rate (HR_{max}); c) when the respiratory exchange rate (RER) was >1.1 ; d) when a VO_2 plateau was observed with an increasing workload (Balady et al., 2010). Ventilatory and metabolic parameters were collected breath-by-breath using Metalyzer 3B (Cortex, Germany) and were analyzed after averaging the data over 8 respiratory cycles. The CPX system was calibrated before each test with respect to airflow, O_2 and CO_2 analyzers. A 3-lead electrocardiogram was recorded using ErgoPC Elite 3.3 (Micromed, Brazil) at rest and during the test.

The average of the last 30s data points from the test were used to determine the $\text{VO}_{2\text{peak}}$, VE, HR_{max} (Balady et al., 2010) and oxygen pulse (Stringer, 2010). Two independent evaluators determined the GET (Higa et al., 2007) and RCP (Balady et al., 2010). Oxygen uptake efficiency slope (Baba et al., 1996) and VE/VCO_2 slope (Sun, Hansen, Garatachea, Storer, & Wasserman, 2002) were calculated from the

second minute of test until the RCP. Predicted maximal VO_2 (Almeida et al., 2014), OUES (Hollenberg & Tager, 2000) and VE/VCO_2 slope (Sun et al., 2002) values were obtained using a previously described equation.

The heart rate recovery (HRR) after exercise was assessed into two stages: (1) the first minute was undertaken at a treadmill speed of 3km/h and no slope (maximal heart rate – heart rate at 1 min of recovery), and (2) during the second minute of passive recovery (maximal heart rate – heart rate at 2 min of recovery) (Vicente-Campos, Martín López, Nuñez, & López Chicharro, 2014). Half-time of the recovery maximal VO_2 ($T_{1/2} \text{VO}_2$) was defined as the time from when the exercise ended up to the point when VO_2 had dropped to 50% of the final exercise value (Cohen-Solal et al., 1995).

Immunologic and virologic characteristics

A blood sample (4 mL), from each PLWHA after a 12 h fasting period, was collected in tubes with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, 0.15%) (w/v), 48 h before the exercise protocol. T CD4^+ and T CD8^+ lymphocytes were quantitated by flow cytometry, using FACSCalibur TM system (BD Biosciences, USA). Viral load (bDNA) was measured by the VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay (Siemens, Germany).

Data analyses

Data was analyzed using descriptive statistical techniques (measures of central tendency and dispersion). Data are expressed in median (minimum - maximum). The normality of the data distribution was assessed by using the Kolmogorov-Smirnov test. Due to the nonparametric nature of the data, the Mann Whitney test was used to compare the PLWHA and the control groups and Spearman rank-order correlations were used to examine the linear association between CPX variables. Statistical significance was defined as $p \leq .05$. The GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, USA) was used for statistical analysis.

Results

Thirteen PLWHA (9 women) and 11 controls (7 women) were initially selected for data collection. However, four women from the PLWHA group and two from the

control group were excluded from the data analyses because they did not fulfill the inclusion criteria related to the maximal physiologic exertion ($RER < 1.1$).

No difference in age, sex, body mass, height and body mass index (Table 1) were shown among the groups. The clinical characteristics and HAART data from the PLWHA group is also present on Table 1.

Table 1 - Characteristics of the studied groups

Variable	PLWHA (n=9)	Control (n=9)	<i>P value</i>
Gender (W/M)	5/4	5/4	
Age (years)	42 (29 – 56)	44 (22 – 50)	.93
Body mass (Kg)	80 (48 – 91)	65 (51 – 104)	.66
Height (cm)	164 (150 – 186)	171 (164 – 183)	.22
BMI (Kg/m ²)	28 (20.5 – 31.6)	23.5 (19 – 31.1)	.34
TCD4 ⁺ (cells/mm ³)	578 (508 – 835)	-	-
TCD8 ⁺ (cells/mm ³)	1120 (726 – 3291)	-	-
Viral load (copies/mL)	<50	-	-
HIV diagnostic (months)	59 (14 – 211)	-	-
HAART – n (%)			
NRTI+PI	2 (22.2)	-	-
NRTI+PI-r	4 (44.4)	-	-
NRTI+NNRTI	3 (33.3)	-	-
Time of HAART (months)	47 (22 – 66)	-	-
Others diseases – n (%)			
Hypertension	1 (11.1)	-	-
Diabetes	1 (11.1)	-	-
Dyslipidemia	1 (11.1)	-	-
Depression	2 (22.2)	-	-

Data are median (minimum – maximum) or sample number, n (%). PLWHA = people living with HIV/AIDS W = Women, M = Men, BMI = body mass index, HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy, NRTI = Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors, PI = Protease inhibitors. PI+r = Protease inhibitors + Ritonavir, NNRTI = Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Mann-Whitney test was used to determine the differences between groups ($p \leq .05$).

Both groups did not demonstrate significant differences in VO_{2peak} , oxygen pulse, OUES, VE/VCO_2 slope measured and predicted values (Table 2 e Figure 1), as well as GET and RCP measured and relative to VO_{2peak} values. Likewise, HRR

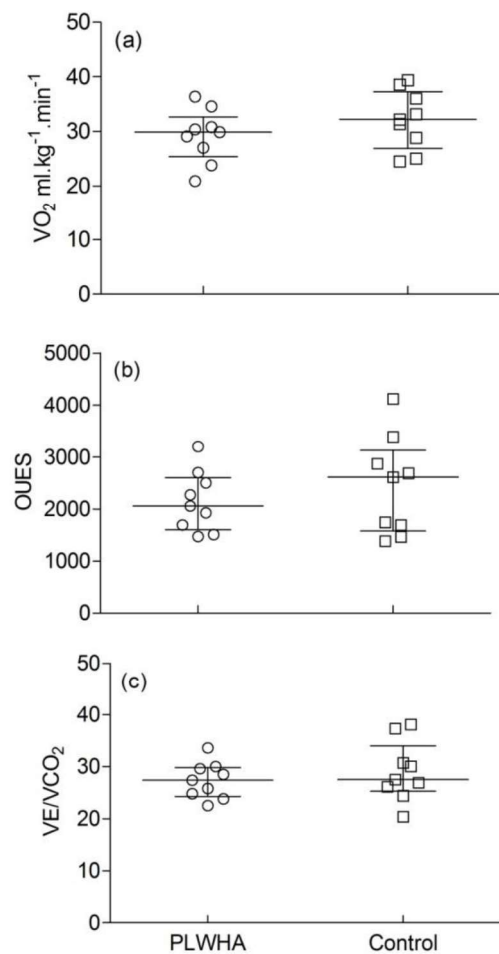
after the first and second minute immediately following CPX and $T_{1/2} \text{VO}_2$ showed no differences between the groups (Table 3).

Table 2 – Data from cardiopulmonary exercise test in people living with HIV/AIDS and control group

Variable	PLWHA (n=9)	Control (n=9)	<i>P value</i>
RER	1.19 (1.13 – 1.20)	1.17 (1.10 – 1.21)	.63
HR _{max} (bpm)	163 (153 – 177)	178 (172 – 185)	.12
HR _{max} % of predicted	90.8 (85 – 109.4)	99.3 (89.2 – 103)	.17
Oxygen pulse (ml/bpm)	18.3 (13.6 – 23.5)	18.0 (13.4 – 21.6)	.93
Oxygen pulse % of predicted	117.9 (92.2 – 172.1)	112.7 (100.5 – 144.7)	.60
VO _{2peak} (ml.kg ⁻¹ min ⁻¹)	29.9 (20.9 – 36.4)	32.2 (24.5 -39.4)	.26
VO _{2peak} % of predicted	117.9 (99.5 – 146)	108.1 (98.6 – 146.2)	.86
OUES	2058 (1474 – 3204)	2612 (1383 – 4119)	.73
OUES % of predicted	88.4 (79.3 – 102.4)	82.3 (68.7 – 150.6)	.93
VE/VCO ₂ slope	27.4 (22.5 – 33.6)	27.5 (20.4 – 38.1)	.50
VE/VCO ₂ slope % of predicted	102.5 (83.9 – 123.9)	108.7 (79.5 – 153)	.48
GET (ml.kg ⁻¹ min ⁻¹)	17 (13 – 20)	16 (12 – 24)	.89
GET % of VO _{2max}	57.8 (38.5 – 75.6)	47.8 (40.2 – 74.5)	.22
GET % of VO _{2max} predicted	69.9 (47.3 – 80.3)	53.5 (43.5 – 104.2)	.39
RCP (ml.kg ⁻¹ min ⁻¹)	24 (17 – 28)	28 (20 – 33)	.06
RCP % of VO _{2max}	79.9 (55.2 – 92.4)	83.3 (73.6 – 100)	.28

Data are median (minimum – maximum). PLWHA = people living with HIV/AIDS, RER = maximal respiratory exchange ratio, HR_{max} = maximal heart rate, VO_{2peak} = peak oxygen uptake, OUES = oxygen uptake efficiency slope, VE/VCO₂ = ventilation-carbon dioxide production slope, GET = gas exchange threshold, RCP = respiratory compensation point. Mann-Whitney test was used to determine the differences between groups ($p \leq .05$).

Figure 1: Values of functional capacity and ventilatory efficiency in people living with HIV/AIDS and control groups



(a) Peak oxygen uptake (VO_{2peak}), (b) OUES = oxygen uptake efficiency slope, (c) VE/VCO_2 slope = minute ventilation/carbon dioxide production slope. \circ = PLWHA = People living with HIV/AIDS, \square = Control group. Mann-Whitney test was used to determine the differences between groups ($p \leq .05$).

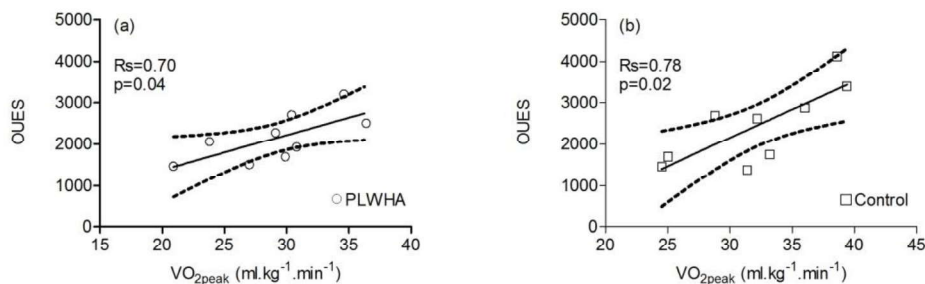
Table 3 – Heart rate and oxygen uptake recovery after cardiopulmonary exercise test in people living with HIV/AIDS and control group

Variable	PLWHA (n=9)	Control (n=9)	<i>P</i> value
HRR 1 min (bpm)	21 (13 – 29)	23 (22 – 35)	.15
HRR 2 min (bpm)	40 (32 – 62)	50 (48 – 63)	.13
$T \frac{1}{2} VO_2$ (s)	74 (67 – 106)	69 (64 – 72)	.08

Data are median (minimum – maximum). PLWHA = People living with HIV/AIDS, HRR = heart rate recovery after end cardiopulmonary exercise test; $T \frac{1}{2} VO_2$ = Half-time of recovery VO_{2peak} after end cardiopulmonary exercise test. Mann-Whitney test was used to determine the differences between groups ($p \leq .05$).

There was a strong correlation between OUES and VO_{2peak} in the PLWHA group ($R_s=0.70$ $p=.04$) and the control group ($R_s=0.78$ $p=.02$) (Figure 2).

Figure 2: Correlation between peak oxygen uptake (VO_{2peak}) and oxygen uptake efficiency slope (OUES) in people living with HIV/AIDS and control group.



(a) PLWHA = People living with HIV/AIDS and (b) Control group. OUES = oxygen uptake efficiency slope. A Spearman rank-order correlation coefficient was used to determine the correlation ($p \leq .05$).

Discussion

The results of this study show that PLWHA using HAART, physically inactive, but with well-controlled disease do not present impaired functional capacity and ventilatory efficiency, similar to that observed in non HIV/AIDS subjects. These findings suggest that adequate treatment adherence and success in clinical management contribute to the integrity of cardiac, ventilatory and metabolic responses to physical exercise. In addition, this study provides evidence that information obtained from CPX could also be used as a basis for accurate prescription of aerobic exercise for this specific population (PLWHA).

Similar VO_{2peak} values observed between groups, PLWHA and control, indicate the preservation of functional capacity and corroborate studies that assessed this outcome in PLWHA in the post-HAART era (De Lorenzo et al., 2013; Deresz et al., 2010; Raso et al., 2013). Additionally, as shown in the maximal heart rate and oxygen pulse, both cardiovascular capacity markers and factors that influence in VO_{2peak} determination (Balady et al., 2010), demonstrated no differences between the

PLWHA and control group. These data justify, at least partially, the similarity between the results found in VO_{2peak} . These results support the hypothesis of maintenance of functional capacity in PLWHA with well-controlled disease.

Likewise the other variables, OUES values obtained in this study showed no difference between the groups and also when compared to predicted values (Hollenberg & Tager, 2000). This result could be explained by the equivalence found in the values of RCP, indirect marker of metabolic acidosis (Balady et al., 2010), and anthropometric parameters, body weight and body mass index, all variables that influence OUES determination (Akkerman et al., 2010; Defoor, Schepers, Reybrouck, Fagard, & Vanhees, 2006). Furthermore, in agreement with the literature (Baba et al., 1996; Baba, Tsuyuki, Yano, Ninomiya, & Ebine, 2010), OUES may be used to estimate the cardiorespiratory functional reserve, because it shows a strong correlation with VO_{2peak} . The main advantage of OUES in relation to VO_{2peak} is that OUES may be obtained during the submaximal exercise test, which facilitates its measurement and use (Baba et al., 1996). In the present study, six participants were excluded as a result of not fulfilling the criteria for maximal physiologic exertion and therefore their functional capacity was not properly evaluated. This circumstance could have been modified by the use of a variable obtained during the submaximal test, for example, OUES, supporting the use of this variable as an indicator of cardiorespiratory reserve (Baba et al., 1996).

No difference in VE/VCO_2 slope measured and predicted values (Sun et al., 2002) were observed between the groups. In heart failure patients (Arena et al., 2007), one of the possible causes of elevated VE/VCO_2 slope is the decline of lung perfusion and thus, a reduction in CO_2 exchange, as a result of decreased cardiac output which is a consequence of reduced cardiac capacity. The present study did not measure cardiac output and cardiac capacity, however, oxygen pulse and maximal heart rate that are indirect indicators of cardiac output and cardiac capacity, showed no difference between the groups, which explains, in part, the VE/VCO_2 slope values within the normal range.

Heart rate recovery (Cole, Blackstone, Pashkow, Snader, & Lauer, 1999) and $T_{1/2} VO_2$ (Cohen-Solal et al., 1995) values were within normal ranges. Both, HRR and $T_{1/2} VO_2$ have been considered predictors of mortality in healthy subjects (Cole et al.,

1999) and patients with chronic heart failure (Cohen-Solal et al., 1995). Normal HRR response is suggestive of parasympathetic system integrity (Imai et al., 1994) and good cardiovascular health (Cole et al., 1999). In addition, $T_{1/2} \text{VO}_2$ values suggest that muscle oxidative capacity is also preserved (Cohen-Solal et al., 1995). These results suggest that the integrity of the cardiovascular system is preserved in PLWHA with well-controlled disease.

It has been described that the myocardial metabolism is normal in PLWHA with well-controlled disease and that cardiac metabolism is dependent on the metabolic complications present in the disease and not from the HIV infection (Cade et al., 2011). As the majority of the participants of this previous study did not have metabolic abnormalities, it is possible that this explanation is also applicable in our sample. Similarly, the pulmonary abnormalities are more associated with smoking history and tuberculosis (Sampérez et al., 2014), disease severity ($T \text{CD4}^+ < 100$ cells/mm³) and high viral load, $>75,000$ copies/ml (Drummond et al., 2013) than to HIV infection (Drummond et al., 2013; Sampérez et al., 2014). As in the present study, PLWHA had well-controlled clinical condition, no cases of tuberculosis treatment and there were no smokers, thus, normal lung function was expected.

Despite having normal levels of functional capacity and ventilatory efficiency, PLWHA should be encouraged to participate in exercise training programs, in order to gain additional benefits, such as muscle strength (O'Brien, Tynan, Nixon, & Glazier, 2008), decreased oxidative stress (Garcia et al., 2014) and inflammatory profile modulation (Lindegaard et al., 2008). For better results, exercise training should follow the recommendations from the American College of Sports Medicine (Garber et al., 2011) for physical exercise prescription. These recommendations suggest that information obtained using CPX could be used in both the evaluation of functional capacity and for the precise prescription of exercise.

This study has limitations inherent to the sample size. More specific measures of body composition and lung function might reinforce the observed results. Moreover, generalization of the present results should be performed with caution because only subjects on HAART, with well-controlled clinical conditions and nonsmokers were evaluated, which can limit the possibility to extrapolate the results to a different evaluated sample.

The main results of this study indicate that functional capacity and ventilatory efficiency are preserved in PLWHA with well-controlled disease, suggesting that functional capacity could be used as an important tool of HAART efficacy in this population. Furthermore, CPX could be used to prescribe aerobic exercise and to evaluate functional capacity in PLWHA with well-controlled disease. It is necessary to highlight that the results from the present study do not exclude the necessity of the PLWHA in performing exercise training programs to enhance functional capacity and, consequently, quality of life.

References

- Akkerman, M., van Brussel, M., Hulzebos, E., Vanhees, L., Helders, P. J., & Takken, T. (2010). The oxygen uptake efficiency slope: what do we know? *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 30(6), 357-373. doi:10.1097/HCR.0b013e3181ebf316
- Almeida, A. E., Stefani, C. e. M., Nascimento, J. A., Almeida, N. M., Santos, A. a. C., Ribeiro, J. P., & Stein, R. (2014). An equation for the prediction of oxygen consumption in a Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*, 103(4), 299-307.
- Arena, R., Myers, J., Aslam, S. S., Varughese, E. B., & Peberdy, M. A. (2004). Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*, 147(2), 354-360. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.014
- Arena, R., Myers, J., Hsu, L., Peberdy, M. A., Pinkstaff, S., Bensimhon, D., . . . Guazzi, M. (2007). The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Card Fail*, 13(6), 462-469. doi:10.1016/j.cardfail.2007.03.004
- Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., & Nishibata, K. (1996). Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. *Nagoya J Med Sci*, 59(1-2), 55-62.
- Baba, R., Tsuyuki, K., Yano, H., Ninomiya, K., & Ebine, K. (2010). Robustness of the oxygen uptake efficiency slope to exercise intensity in patients with coronary artery disease. *Nagoya J Med Sci*, 72(1-2), 83-89.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69

- Cade, W. T., Reeds, D. N., Overton, E. T., Herrero, P., Waggoner, A. D., Davila-Roman, V. G., . . . Peterson, L. R. (2011). Effects of human immunodeficiency virus and metabolic complications on myocardial nutrient metabolism, blood flow, and oxygen consumption: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol*, *10*, 111. doi:10.1186/1475-2840-10-111
- Cohen-Solal, A., Laperche, T., Morvan, D., Geneves, M., Caviezel, B., & Gourgon, R. (1995). Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation*, *91*(12), 2924-2932.
- Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*, *341*(18), 1351-1357. doi:10.1056/NEJM199910283411804
- De Lorenzo, A., Meirelles, V., Vilela, F., & Souza, F. C. (2013). Use of the exercise treadmill test for the assessment of cardiac risk markers in adults infected with HIV. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, *12*(2), 110-116. doi:10.1177/1545109712460098
- Defoor, J., Schepers, D., Reybrouck, T., Fagard, R., & Vanhees, L. (2006). Oxygen uptake efficiency slope in coronary artery disease: clinical use and response to training. *Int J Sports Med*, *27*(9), 730-737. doi:10.1055/s-2005-872910
- Deresz, L. F., Sprinz, E., Kramer, A. S., Cunha, G., de Oliveira, A. R., Sporleder, H., . . . Dall'Ago, P. (2010). Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study. *AIDS Care*, *22*(11), 1410-1417. doi:10.1080/09540121003758549
- Drummond, M. B., Merlo, C. A., Astemborski, J., Kalmin, M. M., Kisalu, A., Mcdyer, J. F., . . . Kirk, G. D. (2013). The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS*, *27*(8), 1303-1311. doi:10.1097/QAD.0b013e32835e395d
- Erlandson, K. M., & Campbell, T. B. (2015). Inflammation in Chronic HIV Infection: What Can We Do? *J Infect Dis*. doi:10.1093/infdis/jiv007
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . Medicine, A. C. o. S. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, *43*(7), 1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213f6fb
- Garcia, A., Fraga, G. A., Vieira, R. C., Silva, C. M., Trombeta, J. C., Navalta, J. W., . . . Voltarelli, F. A. (2014). Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci*, *32*(8), 785-792. doi:10.1080/02640414.2013.858177
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., . . . Association, A. H. (2007). Physical activity and public health: updated

- recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1081-1093. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649
- Higa, M. N., Silva, E., Neves, V. F., Catai, A. M., Gallo, L., & Silva de Sá, M. F. (2007). Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*, 40(4), 501-508.
- Hollenberg, M., & Tager, I. B. (2000). Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*, 36(1), 194-201.
- Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., . . . Kamada, T. (1994). Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 24(6), 1529-1535.
- Islam, F. M., Wu, J., Jansson, J., & Wilson, D. P. (2012). Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, 13(8), 453-468. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x
- Lindegaard, B., Hansen, T., Hvid, T., van Hall, G., Plomgaard, P., Ditlevsen, S., . . . Pedersen, B. K. (2008). The Effect of Strength and Endurance Training on Insulin Sensitivity and Fat Distribution in HIV-Infected Patients with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Metkus, T. S., Brown, T. T., & S Post, W. (2014). Cardiovascular disease associated with the human immunodeficiency virus: an update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 16(11), 346. doi:10.1007/s11936-014-0346-x
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 346(11), 793-801. doi:10.1056/NEJMoa011858
- O'Brien, K., Tynan, A. M., Nixon, S., & Glazier, R. H. (2008). Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care*, 20(6), 631-653.
- Olsen, M. F., Kæstel, P., Tesfaye, M., Abdissa, A., Yilma, D., Girma, T., . . . Friis, H. (2015). Physical activity and capacity at initiation of antiretroviral treatment in HIV patients in Ethiopia. *Epidemiol Infect*, 143(5), 1048-1058. doi:10.1017/S0950268814001502
- Palella, F. J., Jr., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., . . . Holmberg, S. D. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338(13), 853-860.
- Pinkstaff, S., Peberdy, M. A., Kontos, M. C., Fabiato, A., Finucane, S., & Arena, R. (2010). Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify

- myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol*, 106(11), 1534-1539. doi:10.1016/j.amjcard.2010.07.034
- Raso, V., Shephard, R. J., Casseb, J., Duarte, A. J., Silva, P. R., & Greve, J. M. (2013). Association between muscle strength and the cardiopulmonary status of individuals living with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo)*, 68(3), 359-364.
- Sampérez, G., Guerrero, D., López, M., Valera, J. L., Iglesias, A., Ríos, A., . . . Agusti, A. (2014). Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med*, 15(6), 321-329. doi:10.1111/hiv.12117
- Schwarcz, L., Chen, M. J., Vittinghoff, E., Hsu, L., & Schwarcz, S. (2013). Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*, 27(4), 597-605. doi:10.1097/QAD.0b013e32835b0fa2
- Smit, E., Crespo, C. J., Semba, R. D., Jaworowicz, D., Vlahov, D., Ricketts, E. P., . . . Tang, A. M. (2006). Physical activity in a cohort of HIV-positive and HIV-negative injection drug users. *AIDS Care*, 18(8), 1040-1045.
- Stein, J. H., & Hsue, P. Y. (2012). Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA*, 308(4), 405-406. doi:10.1001/jama.2012.8488
- Stringer, W. W. (2010). Cardiopulmonary exercise testing: current applications. *Expert Rev Respir Med*, 4(2), 179-188. doi:10.1586/ers.10.8
- Sun, X. G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W., & Wasserman, K. (2002). Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(11), 1443-1448. doi:10.1164/rccm.2202033
- Tabet, J. Y., Beauvais, F., Thabut, G., Tartière, J. M., Logeart, D., & Cohen-Solal, A. (2003). A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 10(4), 267-272. doi:10.1097/01.hjr.0000085248.65733.ab
- Tanaka, H., Monahan, K. D., & Seals, D. R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*, 37(1), 153-156.
- Tsurugaya, H., Adachi, H., Kurabayashi, M., Ohshima, S., & Taniguchi, K. (2006). Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circ J*, 70(10), 1332-1336.
- Vicente-Campos, D., Martín López, A., Nuñez, M. J., & López Chicharro, J. (2014). Heart rate recovery normality data recorded in response to a maximal exercise test in physically active men. *Eur J Appl Physiol*, 114(6), 1123-1128. doi:10.1007/s00421-014-2847-4

5. Estudo 3

Consumo alimentar inadequado e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Estudo submetido à Revista Portuguesa de Cardiologia

Consumo alimentar inadequado e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Inappropriate dietary intake and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS

Título resumido: Consumo alimentar e risco cardiovascular na AIDS

Luís Fernando Deresz^a, Carina de Brito^b, Cláudia Dornelles Schneider^c, Estela Iraci Rabito^d, Maria Letícia Rodrigues Ikeda^{e,f}, Pedro Dal Lago^{a, g*}

^a PPG Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, RS – Brasil

^b Programa de Residência Integrada em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição

^c PPG Ciências da Reabilitação – UFCSPA, Porto Alegre, RS – Brasil

^d Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná

^e Médica da Prefeitura Municipal de Viamão, RS – Brasil

^f Departamento de Enfermagem – Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS – Brasil

^g Departamento de Fisioterapia, UFCSPA, Porto Alegre, RS – Brasil

* Autor para correspondência: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmiento Leite, 245, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Fax: +55 51 3303-8751.

E-mail: pdallago@ufcspa.edu.br (P. Dal Lago, PT, ScD)

Resumo: 250 palavras / máximo 250 palavras

Manuscrito: 2882 palavras / máximo 5000 palavras

Resumo

Introdução: O risco cardiovascular é exacerbado em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e embora o padrão alimentar possua associação com esse desfecho, esse tema é pouco explorado nessa população.

Objetivo: Avaliar o consumo alimentar e fatores de risco cardiovascular em PVHA em uso regular de antirretrovirais.

Métodos: Estudo transversal realizado em PVHA em uso de antirretrovirais. Foi avaliado o consumo alimentar através de questionário de frequência alimentar anual, dividido em alimentos protetores e não protetores para doença cardiovascular. O perfil bioquímico e imunológico foi obtido dos prontuários e foram medidas a circunferência da cintura, massa corporal e estatura. Os dados foram avaliados pelo Teste t de Student para amostras independentes, pelo Teste U de Mann-Whitney e pelo teste exato de Fischer, considerando significativo $p < 0,05$.

Resultados: A amostra consistiu de 45 PVHA (60% do sexo feminino) com média de idade de 39 ± 9 anos para homens e 45 ± 10 anos para mulheres. O consumo de alimentos não protetores para o risco cardiovascular foi maior do que o de alimentos protetores nos homens ($3,91 \pm 0,26$ vs. $2,79 \pm 0,32$ $p = 0,01$) e nas mulheres ($3,40 \pm 0,23$ vs. $2,60 \pm 0,29$ $p = 0,04$). A prevalência de síndrome metabólica foi de 33,3% nos homens e 37% nas mulheres. Os homens apresentaram hipertrigliceridemia (50%) e baixos níveis de HDL (44%), enquanto que as mulheres apresentaram hipertrigliceridemia (46%), hipercolesterolemia (66,7%, $p < 0,02$ vs. homens) e obesidade central (54%, $p < 0,05$ vs. homens).

Conclusões: A alta prevalência de síndrome metabólica e o consumo alimentar inadequado relacionado ao risco de doença cardiovascular reforçam a necessidade de orientação nutricional nessa população.

Palavras chave: Consumo alimentar; doenças cardiovasculares; TARV; síndrome metabólica; AIDS

Abstract

Background: People living with HIV/AIDS (PLWHA) show higher cardiovascular risk and although the food intake pattern has association with this outcome, this issue is poorly explored in this population.

Objective: To evaluate the food intake patterns related to cardiovascular risk disease in PLWHA with viral suppression and receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Methods: Cross-sectional study on PLWHA, presenting viral suppression and undergoing HAART. Food intake was obtained by the annual food frequency questionnaire, separated into two groups, healthy and unhealthy food related to cardiovascular disease. Biochemical and immune profile were obtained from medical records and weight, height and waist circumference were measured. Data were analyzed using Student's t Test for independent samples or Mann-Whitney U Test and Fisher's exact test, with a significance level of $p < 0.05$.

Results: The sample consisted of 45 individuals with HIV/AIDS (60% female). The mean age was 39 ± 9 years for men and 45 ± 10 years for women. The intake of unhealthy foods for cardiovascular risk was greater compared to the intake of healthy foods, both in men (3.91 ± 0.26 vs. 2.79 ± 0.32 $p=0.01$) and women (3.40 ± 0.23 vs. 2.60 ± 0.29 $p=0.04$). Metabolic syndrome prevalence was 33.3% in men and 37% in women. Men presented hypertriglyceridemia (50%) and low HDL (44%) and women presented central obesity (54%, $p=0.05$ vs. men) hypercholesterolemia (66.7% $p=0.02$ vs. men) and hypertriglyceridemia (46%).

Conclusions: High prevalence of metabolic syndrome and unhealthy dietary intake related to risk of cardiovascular disease reinforce the need for nutritional counseling in this population.

Keywords: Food intake/Eating; cardiovascular diseases; HAART, metabolic syndrome, AIDS.

Introdução

O uso regular da terapia antirretroviral combinada (TARV) alterou de forma importante o manejo da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), resultando em diminuição da mortalidade e melhora na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA)^{1,2}.

Mesmo com os benefícios já bem estabelecidos da TARV, o uso desses medicamentos não está isento de efeitos adversos importantes como dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão arterial, todos, reconhecidamente, fatores de risco para doença cardiovascular (DCV)³. A combinação destes com o quadro crônico de inflamação, ativação imune e alteração em fatores de coagulação presentes na síndrome potencializam o desenvolvimento das doenças cardiovasculares em PVHA^{4,5}.

Sabe-se que, independente da infecção pelo HIV, o padrão alimentar apresenta associação com fatores de risco para o desenvolvimento das DCV e dietas consideradas pouco saudáveis podem explicar até 30% dos infartos do miocárdio^{6,7}. Os alimentos podem ser classificados em protetores e não protetores para as DCV conforme a sua composição (lipídios de origem vegetal versus de origem animal)⁸ e o consumo alimentar pode ser quantificado por meio de ferramentas que resultam em escores de frequência, estratégia que já mostrou ser eficaz para a avaliação do padrão alimentar em diversas populações^{8,9}.

Os diferentes padrões alimentares existentes devido à localização geográfica, aspectos culturais e condições socioeconômicas podem estar associados ao desenvolvimento de doenças ou de biomarcadores¹⁰. Desta forma, considerando a importância do padrão alimentar, aliado à carência de estudos na literatura em PVHA, o objetivo deste trabalho foi avaliar o padrão alimentar e a presença de fatores de risco para doença cardiovascular em PVHA em uso regular de TARV em um serviço de referência no tratamento do HIV/AIDS na região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Métodos

O presente estudo observacional foi um recorte transversal, de caráter descritivo-exploratório, com indivíduos adultos portadores de HIV/AIDS em uso regular de TARV, selecionados por conveniência, que estavam em acompanhamento no Serviço Especializado em DST/AIDS Herbert de Souza, Viamão, Rio Grande do Sul, Brasil, entre Agosto de 2012 e Janeiro de 2014.

Participantes

Os participantes foram rastreados previamente pela análise do prontuário que seguiu os seguintes critérios de inclusão: homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos; sorologia positiva para HIV; utilização do mesmo esquema antirretroviral há pelo menos seis meses e a carga viral indetectável (utilizado como critério para eficácia da TARV). Foram excluídos do estudo gestantes, lactantes, pacientes sem acompanhamento periódico ambulatorial ou com duas ou mais faltas consecutivas ao atendimento no Serviço Especializado, pacientes sem exames bioquímicos atuais (validade de um ano contando da data da entrevista), portadores de doença neurológica ou que comprometesse drasticamente a ingestão alimentar, como a anorexia.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre sob o número 951/09 e está em concordância com a Declaração de Helsinki. Todos os participantes do estudo concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Definição do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi obtido considerando o número de pacientes (1300) atendidos no serviço e a estimativa de que 24,7% apresentassem síndrome metabólica¹¹, o erro amostral foi de 10% e o nível de confiança foi de 90%, estimando 49 participantes.

Procedimentos de coleta de dados

Os dados coletados nos prontuários foram referentes ao último exame realizado. Foram registradas a contagem das células T CD4 e T CD8, da carga viral, do perfil lipídico (lipoproteína de baixa densidade – LDL-C, lipoproteína de alta densidade – HDL-C, colesterol total e triglicerídeos) e da glicemia de jejum. O atual

esquema terapêutico e tempo de TARV e do diagnóstico da doença, assim como outras doenças crônicas e demais medicações utilizadas também foram registrados.

A presença dos fatores de risco para DCV foi determinada utilizando os critérios do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III)¹², considerando hipertensão arterial: pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e/ou usuário de medicamento anti-hipertensivo; obesidade abdominal: homens ≥ 102 cm, mulheres ≥ 88 cm; dislipidemia: ser usuário de medicamento hipolipemiante e/ou: triglicerídeos ≥ 150 mg/dl; LDL-C: ≥ 160 mg/dl; HDL-C: homens ≤ 50 mg/dl, mulheres < 40 mg/dl; hipercolesterolemia: colesterol total, ≥ 200 mg/dl; glicemia elevada: glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl e/ou usuário de medicamento hipoglicemiante. A presença de três ou mais fatores de risco, com exceção dos níveis de LDL-C, foi utilizada para definir síndrome metabólica (SM)¹² e a estratificação de risco cardiovascular foi realizada pelo escore de Framingham¹³.

As medidas da massa corporal e estatura foram realizadas em balança mecânica antropométrica (Welmy, modelo R-110, São Paulo), com capacidade máxima de 150kg e 200cm, com precisão de 0,1kg e 1cm, respectivamente. A pesagem do participante foi realizada com o mesmo descalço e com roupas leves. A estatura foi aferida com o participante descalço em pé e com os braços estendido ao longo do corpo, olhando para a linha do horizonte. Os calcanhares, as nádegas e os ombros estavam alinhados. A medida da circunferência abdominal foi realizada com o paciente em pé, ereto, com os braços ao longo do corpo, com fita antropométrica inelástica e inextensível, no ponto médio entre a borda súpero-lateral da crista íliaca e o rebordo costal inferior¹⁴. A pressão arterial, sistólica e diastólica, foi medida pelo método auscultatório após o participante estar sentado por, pelo menos, cinco minutos. A média de três medidas, com intervalo de 5 minutos, foi registrada como valor da pressão arterial.

O consumo de alimentos foi avaliado por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA) do tipo quantitativo¹⁵, que consiste em um *checklist* de alimentos distribuídos segundo o consumo diário, semanal, quinzenal, mensal, anual ou sazonal¹⁶. O QFA utilizado foi o desenvolvido para a Região Sul e adaptado para a realidade do estudo referente aos 12 últimos meses¹⁵. O mesmo foi empregado

para mensurar a frequência do consumo de alimentos considerados protetores e não protetores para doença cardiovascular^{13,17}.

O grupo de alimentos protetores baseou-se nos alimentos de origem vegetal com maior teor de fibras e menor teor energético, enquanto que o grupo de alimentos não protetores incluiu alimentos com lipídios de origem animal, frituras e margarina^{8,13,17}. Nenhuma preparação mista foi desagregada, prevalecendo o ingrediente básico de cada preparação. Desta forma os alimentos foram agrupados em:

Alimentos protetores: frutas e sucos naturais; hortaliças (folhosas e não folhosas); leguminosas; e cereais integrais e derivados (arroz, pães, biscoitos salgados e farinhas), somando 20 preparações.

Alimentos não protetores: produtos lácteos integrais (queijos e requeijão); gorduras de origem animal (banha e manteiga); gorduras de origem vegetal (margarinas); alimentos fritos (batata, pastéis e salgadinhos); carnes (aves, peixe frito, bovina e suína), produtos derivados (embutidos, salsicha, hambúrguer e preparações à base de carnes) e ovos; cereais refinados (pães e biscoitos) totalizando 36 preparações.

A frequência do consumo dos alimentos protetores e não protetores foi classificada em baixa (uma até três vezes ao mês), moderada (duas a três vezes na semana) e alta (três a sete vezes na semana).

A avaliação do consumo alimentar ocorreu com os grupos alimentares descritos acima, que foram avaliados de acordo com categorias de frequência de consumo (S). Foi adotado para cada categoria de frequência um valor ponderado de acordo com o consumo anual de cada alimento, onde o mínimo correspondeu a alimentos nunca consumidos e o máximo aos consumidos diariamente (S1 = 0 alimentos nunca consumidos; S2 = 0,016 alimentos consumido uma ou nenhuma vez por mês; S3 = 0,08 alimentos consumidos duas ou três vezes por mês; S4 = 0,2 alimentos consumidos uma ou duas vezes por semana; S5 = 0,46 alimentos consumidos três ou quatro vezes por semana; S6 = 0,72 alimentos consumidos cinco ou seis vezes por semana e S7 = 1 são os alimentos consumidos diariamente)^{8,9}. A soma de cada alimento em seu grupo gerou um valor de escore de

frequência de consumo, sugerindo que quanto maior o escore, mais o indivíduo consumia daquele grupo. Os parâmetros da *Dietary Reference Intakes* (DRI)¹⁸ foram utilizados como valores de referência para os macros e micronutrientes. O QFA, as medidas antropométricas e os valores da pressão arterial foram realizados por uma pesquisadora da equipe com treinamento específico para a função.

Análise Estatística

A análise estatística foi desenvolvida por procedimentos descritivos (frequência, medidas de tendência central e dispersão). Os critérios de normalidade foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk e a comparação entre os grupos (homens vs. mulheres e alimentos protetores vs. não protetores) foi verificada pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo Teste U de Mann-Whitney, conforme a normalidade dos dados. A distribuição das frequências de valores normais ou alterados para os fatores de risco de DCV entre homens e mulheres foi avaliada pelo teste exato de Fisher e a associação do consumo de alimentos com os fatores de risco para DCV foi avaliada pela correlação de Pearson. O nível de significância considerado foi $p < 0,05$ e as análises foram realizadas no programa estatístico GraphPad Prism 5 for Windows.

Resultados

Inicialmente foram selecionados 97 indivíduos, destes 48 (48,9%) não compareceram no dia da entrevista, quatro (4,2%) recusaram participar e 45 (46,9%) foram entrevistados. A média de idade dos participantes foi de 42 ± 10 anos e 27 (60%) eram do sexo feminino. Mulheres apresentaram maiores valores de colesterol total ($p=0,01$), LDL-C ($p=0,02$) e HDL-C ($p=0,01$) na comparação com homens. O uso de inibidores de protease foi verificado em 36 (80%) participantes, com tempo médio de uso de TARV de 82 meses. As características da amostra estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV

	Total n=45	Homens n=18	Mulheres n=27	p-valor
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	
Idade (anos)	42,6±9,9	39,1±9,2	44,8±9,9	0,05
Estatura (m)	1,6±0,1	1,7±0,1	1,6±0,1	0,001
Massa corporal (kg)	67,2±13,7	72,3±12,1	63,8±13,8	0,04
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	25,6±4,5	25,3±3,6	25,8±5,0	NS
Circunferência Abdominal (cm)	88,2±11,3	88,8±10,6	87,8±11,7	NS
Glicemia (mg/dL)	92,8±22,4	90,2±11,3	94,5±27,6	NS
Colesterol Total (mg/dL)	201,3±50,2	176,3±47,7	218,0±45,2	0,01
LDL-c (mg/dL)	122±44,4	103,6±36,7	135,0±45,0	0,02
HDL-c (mg/dL)	49,7±19,6	40,8±13,8	56,3±20,9	0,01
Triglicerídeos (mg/dL)	156,7±74,7	162,4±77,6	150,7±74,6	NS
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,2±15,9	123,4±13,0	119,7±17,6	NS
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,6±11,2	81,5±9,4	77±12,1	NS
T CD4 (cél/m ³)	594±236	554±237	621±237	NS
T CD8 (cél/m ³)	1115±676	1317±935	982±395	NS
TARV – n (%)				
IP + INTR	24 (53,3)	6 (33,3)	18 (66,7)	
IP + INTR + INNTR	12 (26,7)	8 (44,5)	4 (14,8)	
INTR + INNTR	9 (20)	4 (22,2)	5 (18,5)	
Tempo de TARV (meses)	82,1±50,2	68,2±44,6	86,5±54,4	

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão (DP) ou n (%); TARV: Terapia antirretroviral combinada; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; T CD4: linfócitos T CD4; T CD8: linfócitos T CD8; IP: inibidores de protease; INTR: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa; INNTR: inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; NS: sem diferença estatística. Teste t para amostras independentes ou teste U de Mann-Whitney, conforme a normalidade na comparação entre homens e mulheres (p<0,05).

A classificação de risco cardiovascular pelo escore de Framingham foi de risco baixo tanto nas mulheres quanto nos homens, com somente três homens sendo classificados com risco intermediário para DCV. Dez mulheres (37%) e seis homens (33,3%) foram classificados como portadores de síndrome metabólica (35,6% na amostra total) e não foram verificadas associações entre os fatores de risco e o consumo de alimentos protetores e não protetores para o risco de DCV. A amostra feminina apresentou maior prevalência de dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl, p=0,01 e LDL-C, p=0,02) e obesidade abdominal (p=0,01) quando comparado à masculina. Mais informações sobre a presença de fatores de risco para DCV são apresentadas na Tabela 2.

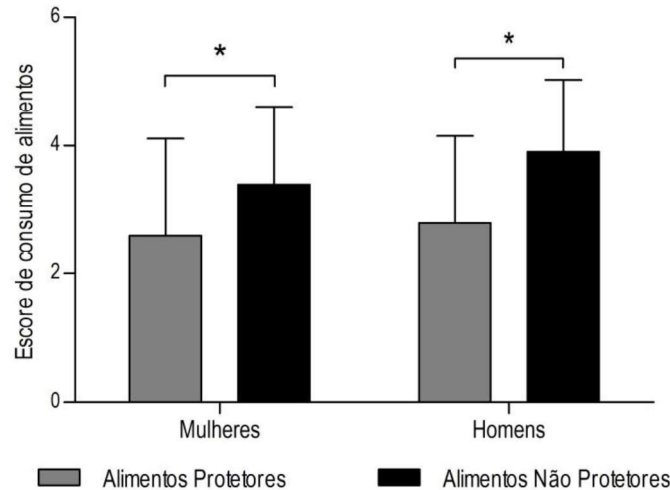
Tabela 2 – Fatores de risco para doença cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV

	Total n=45	Homens n=18	Mulheres n=27	p-valor
	n (%)	n (%)	n (%)	
Índice de massa corporal				
Baixo peso	3 (6,7)	-	3 (11,1)	
Normal	18 (40)	8 (44,4)	10 (37,0)	NS
Sobrepeso	16 (35,5)	8 (44,4)	8 (29,7)	NS
Obesidade	8 (17,8)	2(11,2)	6 (22,2)	NS
Obesidade abdominal	16 (35,6)	2 (11,2)	14 (51,9)	0,01
Hipertensão arterial	11 (24,4)	3 (33,3)	8 (29,6)	NS
Glicemia elevada	5 (11,1)	3 (16,7)	2 (7,4)	NS
Hipercolesterolemia	23 (51,1)	5 (27,8)	18 (66,7)	0,02
LDL-c elevado	9 (20)	3 (16,7)	6 (22,2)	NS
HDL-c baixo	18 (40)	9 (50,0)	9 (33,3)	NS
Hipertrigliceridemia	22 (48,9)	9 (50,0)	13 (48,1)	NS
Fumantes	8 (17,8)	4 (22,2)	4 (14,8)	NS

Dados expressos em número (%). Valores de referência: Índice de massa corporal: baixo peso: $\leq 18,4$; normal: $\geq 18,5$ e $\leq 24,9$; sobrepeso: ≥ 25 e $\leq 29,9$; obesidade: ≥ 30 ; hipertensão arterial: pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e/ou usuário de medicamento anti-hipertensivo; obesidade abdominal: homens ≥ 102 cm, mulheres ≥ 88 cm; dislipidemia: ser usuário de medicamento hipolipemiante e/ou: triglicerídeos >150 mg/dl; lipoproteína de baixa densidade (LDL-c): >160 mg/dl; lipoproteína de alta densidade (HDL-c): homens <50 mg/dl, mulheres <40 mg/dl; hipercolesterolemia: colesterol total, >200 mg/dl; glicemia elevada: glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl e/ou usuário de medicamento hipoglicemiante. Teste exato de Fischer na comparação entre homens e mulheres ($p < 0,05$). NS = sem diferença estatística.

O consumo de alimentos não protetores para o risco de DCV em relação aos alimentos protetores foi maior tanto na amostra feminina ($3,40 \pm 0,23$ vs. $2,60 \pm 0,29$ $p=0,04$) quanto na masculina ($3,91 \pm 0,26$ vs. $2,79 \pm 0,32$ $p=0,01$) (Figura 1). No grupo dos alimentos não protetores, o pão francês e a margarina foram os que apresentaram alta frequência de consumo, seguido do queijo mozzarella classificado como frequência de consumo moderada. Já no grupo de alimentos protetores o feijão apresentou alta frequência de consumo, seguido por consumo moderado de alface, banana, bergamota e suco natural de laranja.

Figura 1 – Escores de consumo de alimentos protetores e não protetores em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV



Valores expressos em média \pm desvio padrão. * = $p < 0,05$ comparando o consumo de alimentos protetores e não protetores para o risco de doença cardiovascular; análise estatística realizada através do teste T de Student para amostras independentes.

A ingestão das vitaminas A, C, E e fibras pelos participantes do estudo apresentou-se abaixo do recomendado¹⁸ em 85,2, 63, 88,9 e 85,2% das mulheres e em 72,2, 50, 61,1 e 83,3% dos homens, respectivamente. A descrição dos macro e micronutrientes dos alimentos dos grupos protetores e não protetores está apresentada na Tabela 3.

Discussão

Embora o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular seja considerado elevado em PVHA¹⁹, poucos esforços têm sido direcionados para os cuidados dietéticos relacionados a isso. Nesse estudo foi verificado que PVHA apresentam elevada prevalência de síndrome metabólica e possuem padrão alimentar inadequado, configurado pelo maior consumo de alimentos não protetores para doença cardiovascular em relação aos alimentos protetores. O alto consumo de cereais refinados e ácidos graxos *trans*, combinados com a baixa ingestão de nutrientes ricos em fibras e minerais (frutas e vegetais), indicam hábitos alimentares que podem contribuir para a exacerbação do risco de DCV presente nessa população.

Tabela 3 – Contribuição de nutrientes conforme o grupo de alimentos protetores e não protetores para doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso regular de TARV

Nutriente	Total	Protetores	Não protetores	p-valor
Carboidratos (g)	138,9 [33,2-583,5]	123,0 [27,4-579,5]	7,6 [0,2-125,9]	<0,0001
Proteínas (g)	67,6 [11,4-150,0]	18,6 [5,6-56,8]	41,3 [2,4-114,2]	<0,0001
Lipídios (g)	57,9 [9,2-125,1]	7,9 [1,7-21,2]	43,6 [3,9-110,2]	<0,0001
Fibras (g)	13,0 [1,2-275,0]	11,2 [0,9-60,4]	0,3 [0,0-4,0]	<0,0001
Cálcio (mg)	277,7 [4,0-1307,7]	167,9 [3,4-1239,6]	73,3 [5,2-462,0]	<0,001
Ferro (mg)	9,6 [1,9-26,1]	4,9 [0,4-17,2]	3,4 [0,1-20,0]	<0,02
Sódio (mg)	884,3 [108,6-2629,5]	167,9 [3,4-1239,6]	688,3 [43,4-2544,8]	<0,0001
Vitamina A (µg)	185,4 [14,2-8306,7]	43,8 [0,7-1050,1]	126,3 [24,2-8267,9]	<0,0001
Vitamina E (mg)	9,0 [1,5-68,6]	3,7 [0,4-10,26]	3,9 [0,3-24,0]	<0,05
Vitamina C (mg)	71,2 [1,3-1552,7]	37,5 [0,05-1548,7]	3,0 [0,05-38,3]	<0,0001
Ácido Graxo Saturado (g)	14,7 [1,3-37,5]	0,4 [0,03-4,6]	14,0 [1,6-36,4]	<0,0001
Ácido Graxo Monoinsaturado (g)	14,7 [2,8-35,1]	0,7 [0,0-10,1]	13,0 [1,1-33,3]	<0,0001
Ácido Graxo Poliinsaturado (g)	8,6 [0,9-226,1]	0,6 [0,0-7,7]	7,1 [0,3-226,0]	<0,0001
Colesterol (mg)	151,4 [10,6-542,9]	0,0 [0,0-0,0]	151,4 [10,6-542,9]	<0,0001

Os dados apresentados representam à mediana [mínimo e máximo] do conjunto de dados. Teste U de Mann-Whitney na comparação entre alimentos protetores e não protetores ($p < 0,05$).

O padrão alimentar inadequado encontrado nesse estudo reforça os dados da literatura que demonstram dietas pouco saudáveis em PVHA em uso de TARV²⁰⁻²². De encontro a isso, as medidas dietéticas indicadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)¹³ e *American Heart Association* (AHA)¹⁷ para prevenção das DCV e diabetes privilegiam dietas com baixas quantidades de gorduras, carboidratos simples e sódio, e ricas em fibras e sais minerais, formando um padrão alimentar com potencialidade de redução de massa corporal, obesidade abdominal e suavização das anormalidades metabólicas^{13,17,23}.

A utilização de dietas com o objetivo de reduzir o risco de DCV em PVHA em uso de TARV tem mostrado eficácia tanto na redução dos níveis dos triglicerídeos²⁴, quanto para minimizar o aumento dos mesmos em decorrência do uso da TARV²⁵. Além disso, em contraposição ao resultado observado neste estudo, o uso de dietas

ricas em fibras apresenta associação negativa com a deposição de gordura corporal, indicando que a ingestão de fibras em quantidades adequadas é uma estratégia dietética eficaz para a redução do risco de desenvolvimento de DCV²⁶. Entretanto, o acompanhamento nutricional em longo prazo se faz necessário para a manutenção dos benefícios do mesmo, pois a orientação nutricional durante períodos relativamente curtos, até seis meses, não mostrou benefícios nos parâmetros bioquímicos, mas promoveu alterações antropométricas, como prevenção da redistribuição da gordura e ganho de massa corporal²⁷.

Concomitantemente, foi identificado neste estudo que o consumo das vitaminas A, C e E apresentavam-se abaixo das recomendações da DRI¹⁸ em grande parte da amostra estudada. A deficiência de micronutrientes é uma característica comum em PVHA, podendo ser causada pela combinação da reduzida ingestão de nutrientes, má absorção intestinal e aumentada demanda metabólica²⁸. Essas alterações são importantes, pois essas vitaminas são essenciais para o adequado funcionamento do sistema imunológico, além do que já foi verificado que baixos níveis das mesmas estão associados com maior progressão da doença²⁹ e elevada taxa de mortalidade³⁰ nessa população. Além disso, o baixo consumo de vitaminas antioxidantes está historicamente associado com maior risco de DCV^{31,32} reforçando a necessidade de alimentação saudável nesta população.

A lipodistrofia relacionada ao HIV tem aumentado a presença da SM nas PVHA³³. Em nossa amostra, a prevalência da SM foi de 35,6%, maior do que a observada por Alencastro et al. (17,2 e 24,4%) em estudos realizados na mesma região^{11,34}. A maior prevalência de SM neste estudo pode ser explicada, ainda que parcialmente, pelo uso de TARV, pois, diferentemente dos trabalhos de Alencastro et al. (2011¹¹ e 2012³⁴), todos os participantes deste estudo estavam realizando o tratamento com TARV, aspecto que reconhecidamente tem propiciado elevação nos níveis do colesterol total e triglicerídeos³⁵. De acordo com isso, o quadro de SM foi impulsionado, principalmente, pelos altos índices do colesterol total, dos triglicerídeos e pela presença de obesidade abdominal nas mulheres, enquanto que nos homens foi, especialmente, devido à hipertrigliceridemia e baixo HDL, concordando com quadro verificado pelo estudo de Alencastro et al. (2012)³⁴, porém, diferente de um estudo norte-americano³⁶ no qual PVHA apresentavam obesidade abdominal e hipertensão arterial como fatores de risco mais presentes para a

definição da SM. A diferença observada entre os estudos poder ser explicada, ao menos parcialmente, pelas características socioeconômicas e culturais relacionadas ao padrão alimentar nos distintos países. A presença desses fatores de risco, nesse estudo, em especial a hipertrigliceridemia, indica a necessidade de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para tratar e preveni-los, onde a orientação nutricional pode ser uma ferramenta eficaz, conforme mencionado anteriormente^{24,25}.

A baixa prevalência de risco de DCV indicado pelo escore de Framingham em nossa amostra corrobora dados da literatura³⁷. A mesma pode ser justificada pela menor acurácia dos tradicionais escores de risco para DCV em PVHA³⁸. Isso deve-se a etiologia das doenças cardiovasculares no HIV/AIDS também estarem associadas a fatores de risco não tradicionais como a inflamação crônica e a ativação imune que contribuem substancialmente no processo aterosclerótico^{4,38} e, conseqüentemente, no risco cardiovascular.

As limitações apresentadas em nosso estudo estão relacionadas ao tamanho amostral que pode não refletir a população completa do serviço onde os participantes foram recrutados; a situação socioeconômica dos indivíduos estudados, que em sua maioria são contemplados com a cesta básica fornecida pelo serviço de atendimento especializado em DST/AIDS pode justificar a alimentação monótona aqui verificada; e ao método de frequência de consumo alimentar aplicado, que pode limitar a avaliação do consumo alimentar da população investigada.

Conclusões

Os resultados deste estudo confirmam o padrão de consumo alimentar inadequado relacionado ao risco DCV e a prevalência elevada de parâmetros metabólicos alterados em PVHA. Com base na literatura, sugerimos o uso medidas dietéticas protetoras para o risco cardiovascular com o intuito de minimizar as alterações metabólicas que exacerbam esse quadro em PVHA.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos pacientes pela cooperação ao estudo e a Profa. Anelise Sonza pela contribuição na revisão da versão final do manuscrito.

Referências

1. Wang X, Wu Z. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among HIV/AIDS patients in rural China. *AIDS*. 2007;21 Suppl 8:S149-155.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
3. Metkus TS, Brown TT, S Post W. Cardiovascular disease associated with the human immunodeficiency virus: an update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(11):346.
4. Stein JH, Hsue PY. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA*. 2012;308(4):405-406.
5. Erlandson KM, Campbell TB. Inflammation in Chronic HIV Infection: What Can We Do? *J Infect Dis*. 2015.
6. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, et al. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1 Suppl 3):1-40.
7. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*. 2008;118(19):1929-1937.
8. Fornes NS, Martins IS, Velasquez-Melendez G, Latorre MoR. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):12-18.
9. Silva EF, Lewi DS, Vedovato GM, Garcia VR, Tenore SB, Bassichetto KC. Nutritional and clinical status, and dietary patterns of people living with

- HIV/AIDS in ambulatory care in Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(4):677-688.
10. Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(5):177-203.
 11. Alencastro PR, Fuchs SC, Wolff FH, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT. Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2011;25(11):627-634.
 12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
 13. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19.
 14. WHO. *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry: Report of a WHO Expert Committee.* Switzerland 1995.
 15. Zanolla AF, Olinto MT, Henn RL, Wahrlich V, Anjos LA. Avaliação de reprodutibilidade e validade de um questionário de frequência alimentar em adultos residentes em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(4):840-848.
 16. Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MDLCF, Costa THMD, Schmitz BAS. Validation of a food frequency questionnaire for the adult population. *Rev. Nutr., Campinas* 2006;19(5):553-562.
 17. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114(1):82-96.

18. Otten J, Hellwig J, Meyers L. *Dietary Reference Intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2005.
19. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-622.
20. Duran AC, Almeida LB, Segurado AA, Jaime PC. Diet quality of persons living with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(4):346-350.
21. Arendt BM, Aghdassi E, Mohammed SS, et al. Dietary intake and physical activity in a Canadian population sample of male patients with HIV infection and metabolic abnormalities. *Curr HIV Res*. 2008;6(1):82-90.
22. Hendricks KM, Barrentine JE, Houser RF, Wanke CA. Adherence to the American heart association dietary guidelines by individuals living with HIV infection. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(8):A30.
23. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*. 2008;9(2):72-81.
24. Stradling C, Chen YF, Russell T, Connock M, Thomas GN, Taheri S. The effects of dietary intervention on HIV dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(6):e38121.
25. Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, Polanczyk CA, Ribeiro JP. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):979-988.
26. Hadigan C. Dietary habits and their association with metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S101-104.

27. Fitch K, Abbara S, Lee H, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS*. 2012;26(5):587-597.
28. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):333-345.
29. Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*. 1997;11(5):613-620.
30. Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med*. 1993;153(18):2149-2154.
31. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1444-1449.
32. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1450-1456.
33. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):271-278.
34. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR, et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther*. 2012;9(1):29.
35. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:49-63.

36. Tiozzo E, Konefal J, Adwan S, et al. A cross-sectional assessment of metabolic syndrome in HIV-infected people of low socio-economic status receiving antiretroviral therapy. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:15.
37. Pirš M, Jug B, Eržen B, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23(3):43-47.
38. D'Agostino RB. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 3:S362-367.

6. Conclusões

Os estudos provenientes desta tese foram elaborados com o objetivo de contribuir na evolução do conhecimento sobre a avaliação e o manejo do risco de doença cardiovascular das PVHA.

O estudo 1 foi planejado com a finalidade de verificar o efeito do treinamento físico na capacidade funcional, na força muscular e no estresse oxidativo em PVHA.

Os resultados encontrados indicaram melhoras específicas nas valências físicas relacionadas ao treinamento realizado: os participantes que realizaram treinamento aeróbio incrementaram a capacidade aeróbia, enquanto que os participantes que realizaram treinamento de força aumentaram a força muscular, independente do protocolo de treinamento incluir séries simples ou múltiplas. Concomitantemente, a análise com os dados agrupados indicou redução do estresse oxidativo induzida pelo treinamento físico. Desta forma, os resultados sugerem que o treinamento físico pode ser utilizado como uma estratégia complementar ao tratamento medicamentoso, principalmente para a melhora da capacidade funcional e do estado redox celular.

O reduzido tamanho amostral impossibilitou identificar se diferentes tipos de treinamentos (aeróbio, força ou combinado) promovem adaptações específicas nos marcadores de estresse oxidativo. Ainda, não foi possível investigar se diferentes esquemas terapêuticos utilizados na TARV também podem apresentar resultados díspares. Assim, novas investigações envolvendo treinamento físico podem ajudar a elucidar essas dúvidas. Além disso, estudos incluindo um número maior de PVHA, assim como pacientes em diferentes estágios da doença podem trazer novas contribuições sobre a prática do treinamento físico nessa população.

O estudo 2 foi desenvolvido para testar a hipótese de que a capacidade funcional e a eficiência ventilatória em PVHA estão preservadas em PVHA com a doença bem controlada. Os valores obtidos nas variáveis relativas à capacidade funcional e eficiência ventilatória ratificam a hipótese e sugerem que a capacidade funcional pode ser utilizada como parâmetro da eficácia do uso da TARV em PVHA. Complementarmente, foi observado que os dados obtidos no TECP podem ser utilizados para a avaliação da capacidade funcional e para a prescrição de

exercícios aeróbios, e assim, potencializar os efeitos do treinamento aeróbio na promoção da saúde também em PVHA.

Assim como foi sugerido no estudo 1, a avaliação de PVHA em diferentes fases da doença pode ampliar a utilização da capacidade funcional como um marcador da estabilidade da doença e eficácia da TARV.

No estudo 3 foi verificado que o consumo de alimentos considerados não protetores para o risco de doença cardiovascular é maior do que os de alimentos protetores. Além disso, a prevalência de síndrome metabólica e de fatores de risco para doença cardiovascular foi elevada na amostra avaliada. Mesmo que não tenham sido encontradas associações entre o consumo alimentar e fatores de risco, a orientação nutricional pode auxiliar na prevenção de desenvolvimento de doenças crônicas, em especial as doenças cardiovasculares.

Combinados, os resultados dos três estudos indicam que o padrão de consumo alimentar é inadequado e que com a doença controlada a capacidade funcional e a eficiência ventilatória estão preservadas nas PVHA. Complementarmente, o treinamento físico parece ser uma estratégia adicional ao tratamento medicamentoso para reduzir o estresse oxidativo e melhorar a capacidade funcional nessa população.

Anexos

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a):

Meu nome é Luís Fernando Deresz, sou educador físico e gostaria de lhe convidar para participar da pesquisa que estou realizando sobre exercício físico. O objetivo dela é comparar o efeito de diferentes tipos de treinamentos na capacidade funcional, função endotelial, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em portadores do HIV, que será realizado na Unidade Básica de Saúde Herbert de Souza, na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Por favor, leia com atenção as informações descritas abaixo:

- 1) A sua participação na pesquisa iniciará após a leitura, o esclarecimento de possíveis dúvidas e do seu consentimento livre e esclarecido por escrito. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será em duas vias, permanecendo uma delas com o participante.
 - 2) O participante será informado sobre os procedimentos e resultados da participação na pesquisa e receberá esclarecimento sobre as dúvidas que possam surgir dela.
 - 3) As informações coletadas na pesquisa não serão vinculadas a identidade do participante, ou seja, permanecerão no anonimato. Além disso, os dados obtidos nesta pesquisa poderão ser utilizados em outros estudos mantendo-se o sigilo da identidade. Apenas o pesquisador Luís Fernando ou alguém autorizado por ele terá acesso aos dados de identificação.
 - 4) Durante a pesquisa os participantes receberão acompanhamento do pesquisador ou de alguém da sua equipe na realização do programa de exercícios, avaliações e assistência no caso de alguma lesão decorrente da participação na pesquisa. O médico do serviço de saúde onde o paciente é atendido será comunicado sobre os resultados das avaliações na pesquisa.
 - 5) A participação na pesquisa envolverá as seguintes fases: entrevista, avaliação e exercício na esteira e de musculação e coletas de sangue,.
 - 6) A entrevista abordará aspectos relacionados às doenças e medicação em geral, uso de álcool e fumo, exercício físico, dores no corpo e consumo alimentar sendo realizada num local isolado e privativo e não ocorrendo a sua gravação e ou filmagem.
 - 7) A participação na pesquisa será definida por sorteio na qual o participante será alocado em um dos três diferentes tipos de treinamento (aeróbio, força e combinado) ou grupo controle.
 - Treinamento aeróbio – serão realizados 40 minutos de esteira ergométrica.
 - Treinamento de força – será composto por 10 exercícios (supino horizontal, extensão de joelhos, roldana alta, adução de quadril, remada aberta, flexão de joelhos, tríceps roldana, abdução de quadril, rosca bíceps e abdominal). Para cada exercício serão realizadas duas séries de 15 repetições máximas.
 - Treinamento combinado – serão realizados 20 minutos de esteira ergométrica e séries simples de 15 RM para os mesmos exercícios do protocolo de treinamento de força.
- Caso o participante seja sorteado para participar do grupo controle, ficará sem praticar exercícios físicos durante oito semanas e depois será novamente sorteado para participar de um dos três grupos citados acima. O treinamento ocorrerá durante 8 semanas, sendo realizado 3 vezes por semana, totalizando 24 sessões de exercícios. Cada participante poderá faltar no máximo duas vezes consecutivas, caso falte mais vezes será excluído da pesquisa.
- 8) As avaliações serão realizadas em dois dias em três momentos diferentes (no início, no meio e ao final do treinamento). O participante será comunicado com antecedência de, no mínimo 72 horas, sobre as condições prévias necessárias para realizar a avaliação: não ter ingerido comida, álcool e

cafeína três horas antes do teste, estar descansado e com roupas apropriadas para o teste e com a presença de um acompanhante.

No primeiro dia serão coletados os dados do peso, altura, quantidade de gordura no corpo e pressão arterial. Após as medidas iniciais será realizado um teste na esteira ergométrica para avaliar a capacidade física. Neste teste o participante caminhará numa velocidade moderada, aumentando-a de acordo com a capacidade física, até o tempo máximo de 12 minutos, ocorrendo então, a diminuição gradual desta velocidade. Ao finalizar o teste será realizada uma sessão de alongamentos. A avaliação na esteira terá o acompanhamento e assistência de um médico. Durante o teste será medido o oxigênio respirado e o gás carbônico produzido pela respiração e monitorado o ritmo cardíaco.

Depois de encerrada a avaliação na esteira o participante se deslocará até a sala de ginástica da UBS Herbert de Souza, onde fará o teste de carga para a musculação. Em um primeiro momento haverá a demonstração do exercício por um professor. Em seguida o participante realizará o exercício com uma carga que permita a execução correta. Os exercícios de musculação envolverão a musculatura de tronco, pernas e braços. Especificamente para o teste de força abdominal, será realizado o máximo de repetições durante um (1) minuto. Ao término desta sessão haverá nova série de alongamentos.

No segundo dia será feita uma ultrassonografia dos vasos do braço direito para verificar a capacidade de contração e relaxamento dos mesmos. Esta medida será feita em dois momentos, a primeira em repouso e a segunda após 5 minutos de pressão oclusiva com um esfigmomanômetro (aparelho de medir a pressão arterial).

Após esta avaliação será realizado o monitoramento do ritmo cardíaco através de um eletrocardiograma em diferentes situações: em repouso, após um exercício de respiração profunda, após o movimento de estar deitado e ficar em pé, durante um exercício de respiração forçada (expirar durante 15 segundos contra uma resistência de 40 mmHg) e durante um exercício de pressão manual. Esta medida serve para verificar as diferentes respostas do ritmo cardíaco aos diferentes estímulos. As avaliações serão realizadas três vezes: no início de treinamento, após 12 sessões de exercícios e ao final do protocolo de treinamento (24ª semana), em todos os casos, pelo menos, dois dias após a sessão de exercícios.

9) Serão realizadas coletas de sangue (16 mililitros) em dois momentos: no segundo dia de avaliação no início do treinamento e no segundo dia de avaliação após o final treinamento. Todos os procedimentos realizados para coletar o sangue serão executados por um profissional da área da saúde com formação técnica para esses procedimentos e de acordo com as normas de segurança vigentes.

10) No transcorrer ou após os exercícios poderão ocorrer alguns desconfortos como cansaço, cãibra e dores nos músculos que, tornar-se-ão menos frequentes e intensos, à medida que se exercite. Existe o risco de ocorrer uma parada cardíaca súbita em pessoas se exercitando, conforme a literatura é de 1/565000. No caso de ocorrer alguma lesão, será providenciado tratamento adequado.

11) A participação na pesquisa será voluntária. Concordando ou recusando em participar, não serão obtidas vantagens ou desvantagens no atendimento e tratamento no serviço de saúde no qual os pacientes são atendidos. Ninguém será obrigado a responder a todas as perguntas e realizar todas as avaliações e exercícios, podendo interromper ou cancelá-los a qualquer momento. A participação em todos os procedimentos da pesquisa não implicará no pagamento de qualquer taxa.

12) Necessitando quaisquer esclarecimentos sobre a pesquisa ou querendo cancelar a participação nela, o participante entrará em contato direto com o pesquisador Luís Fernando ou pelo número do seu telefone celular (51) 9331-3575 ou com o comitê de ética da UFCSPA pelo telefone (51) 33038804.

Data:

Nome do participante:

Assinatura do participante:

Contato (telefone):

Nome do pesquisador: Luís Fernando Deresz

Nome do pesquisador responsável: Pedro Dal Lago (51-9961-7331)

Assinatura do pesquisador responsável:

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido – específico para o grupo controle

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a):

Meu nome é Luís Fernando Deresz, sou educador físico e gostaria de lhe convidar para participar da pesquisa que estou realizando sobre exercício físico. O objetivo dela é comparar a capacidade de realizar exercício em esteira entre pessoas saudáveis e portadores do HIV. Este projeto faz parte de um estudo maior que avalia os efeitos de diferentes tipos de treinamentos na capacidade funcional em portadores do HIV (projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFCSPA sob o número 951/09)

Por favor, leia com atenção as informações descritas abaixo:

1) A sua participação na pesquisa iniciará após a leitura, o esclarecimento de possíveis dúvidas e do seu consentimento livre e esclarecido por escrito. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será em duas vias, permanecendo uma delas com o participante.

2) O participante será informado sobre os procedimentos e resultados da participação na pesquisa e receberá esclarecimento sobre as dúvidas que possam surgir dela.

3) As informações coletadas na pesquisa não serão vinculadas a identidade do participante, ou seja, permanecerão no anonimato. Além disso, os dados obtidos nesta pesquisa poderão ser utilizados em outros estudos mantendo-se o sigilo da identidade. Apenas o pesquisador Luís Fernando ou alguém autorizado por ele terá acesso aos dados de identificação.

4) Durante a pesquisa os participantes receberão acompanhamento do pesquisador ou de alguém da sua equipe na realização do programa de exercícios, avaliações e assistência no caso de alguma lesão decorrente da participação na pesquisa.

5) A participação na pesquisa envolverá avaliação na esteira ergométrica em dois momentos: teste máximo e teste em carga constante.

O teste de carga máxima será utilizado para avaliar a capacidade física. Neste teste o participante caminhará numa velocidade moderada, aumentando-a de acordo com a capacidade física, até o tempo máximo de 12 minutos, ocorrendo então, a diminuição gradual desta velocidade. Durante o teste será medido o oxigênio respirado e o gás carbônico produzido pela respiração e monitorado o ritmo cardíaco.

Após o teste na esteira o participante descansará durante 30 minutos. Depois do descanso será realizado outro teste com duração de 10 minutos. Este teste será executado em carga submáxima (teste de carga constante), obtida no teste máximo (primeiro teste). Durante o segundo teste serão feitas as mesmas medidas do primeiro teste.

É importante destacar que existe o risco de ocorrer uma parada cardíaca súbita em pessoas se exercitando, conforme a literatura é de 1/565000. No caso de ocorrer alguma lesão, será providenciado tratamento adequado.

6) A participação na pesquisa será voluntária. Não sendo obrigado a responder a todas as perguntas e realizar todas as avaliações e exercícios, podendo interromper ou cancelá-los a qualquer momento. A participação em todos os procedimentos da pesquisa não implicará no pagamento de qualquer taxa.

7) Necessitando quaisquer esclarecimentos sobre a pesquisa ou querendo cancelar a participação nela, o participante entrará em contato direto com o pesquisador Luís Fernando ou pelo número do seu telefone celular (51) 9331-3575 ou com o comitê de ética da UFCSPA pelo telefone (51) 33038804.

Data:

Nome do participante:

Assinatura do participante:

Contato (telefone):

Nome do pesquisador: Luís Fernando Deresz

Nome do pesquisador responsável: Pedro Dal Lago (51-9961-7331)

Assinatura do pesquisador responsável:

Anexo C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – página 1 de 2

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Titulo do Projeto: Avaliação da prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular e efeitos do treinamento aeróbico em portadores do HIV em uso de anti-retrovirais da região metropolitana de Poa.

Pesquisador Responsável : Pedro Dall'Ago parecer 951/09

Data da Versão

Cadastro 516/09

Data do Parecer 08/10/2009

Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP

Objetivos do Projeto

Geral: Verificar os participantes quanto à contagem de T CD4+, TCD8+, carga viral, medicação anti-retroviral, tempo de terapia anti-retroviral combinada, tempo de infecção pelo HIV e efeitos adversos da medicação.

Sumário do Projeto

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Titulo	Adequado
Autores	Comentário
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Os campos de pesquisa serão HIV/SIDA de Poa e o Laboratório de fisiologia da UFCSPA.

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 77 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não apresentada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Apresentar no TCLE os possíveis benefícios e riscos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	out/nov09
Data de término prevista	dez 10
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Anexo C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – página 2 de 2

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas

Adequadas

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Após reanálise do projeto acima descrito recomenda-se aprovar. A pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, as Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde

ANEXO D – Normas para publicação da Revista AIDS Care

SCHOLARONE MANUSCRIPTS™

This journal uses ScholarOne Manuscripts (previously Manuscript Central) to peer review manuscript submissions. Please read the [guide for ScholarOne authors](#) before making a submission. Complete guidelines for preparing and submitting your manuscript to this journal are provided below.

Use these instructions if you are preparing a manuscript to submit to *AIDS Care*. To explore our journals portfolio, visit <http://www.tandfonline.com/>, and for more author resources, visit our [Author Services](#) website.

AIDS Care considers all manuscripts on the strict condition that

the manuscript is your own original work, and does not duplicate any other previously published work, including your own previously published work.

the manuscript has been submitted only to *AIDS Care*; it is not under consideration or peer review or accepted for publication or in press or published elsewhere.

the manuscript contains nothing that is abusive, defamatory, libellous, obscene, fraudulent, or illegal.

Please note that *AIDS Care* uses [CrossCheck™](#) software to screen manuscripts for unoriginal material. By submitting your manuscript to *AIDS Care* you are agreeing to any necessary originality checks your manuscript may have to undergo during the peer-review and production processes.

Any author who fails to adhere to the above conditions will be charged with costs which *AIDS Care* incurs for their manuscript at the discretion of *AIDS Care's* Editors and Taylor & Francis, and their manuscript will be rejected.

This journal is compliant with the Research Councils UK OA policy. Please see the licence options and embargo periods [here](#).

Contents List

[Manuscript preparation](#)

[General guidelines](#)

[Style guidelines](#)

[Figures](#)

[Graphical abstracts](#)

[Publication charges](#)

[Submission fee](#)

[Page charges](#)

[Colour charges](#)

[Reproduction of copyright material](#)

[Supplemental online material](#)

[Manuscript submission](#)

[Copyright and authors' rights](#)

[Free article access](#)

[Reprints and journal copies](#)

[Open access](#)

Manuscript preparation

1. General guidelines

[↑Back to top.](#)

Manuscripts are accepted in English. Any consistent spelling and punctuation styles may be used. Please use double quotation marks, except where "a quotation is 'within' a quotation". Long quotations of 40 words or more should be indented without quotation marks.

You should prepare and upload two versions of your manuscript. One should be a complete text; the other should have all information identifying the author removed from files to allow them to be sent anonymously to referees. Upload the anonymised version as a "Main Document" and the complete text as a "File not for Review".

Manuscript format should be in the style of the American Psychological Association (6th edition). Manuscripts should be double spaced, with ample margins of at least one inch. Footnotes to the text should be avoided wherever this is reasonably possible. All identifying information should be removed from the Manuscript Files for Review prior to submission, as detailed above.

Captions for figures should be provided and should make interpretation possible without reference to the text. Captions should include keys to symbols.

Units in tables should appear in parentheses in the column heading but not in the body of the table. Words or numerals should be repeated on successive lines; 'ditto' or 'do' should not be used.

Proofs including proofs of illustrations are supplied for checking and making essential corrections, not for general revision or alteration. Proofs should be corrected and returned within 3 days of receipt.

Manuscripts can be in these formats: (i) Short reports not exceeding 1500 words; (ii) Original articles of 1,500-3,000 words. The word count does not include the abstract, references, captions, endnotes, figures and tables. Manuscripts that greatly exceed this will be critically reviewed with respect to length. Authors should include a word count with their manuscript.

Manuscripts should be compiled in the following order: title page (including Acknowledgements as well as Funding and grant-awarding bodies); abstract; keywords; main text; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figure caption(s) (as a list).

Please supply all details required by any funding and grant-awarding bodies as an acknowledgement in a separate Funding paragraph as follows:

For single agency grants

This work was supported by the <Funding Agency> under Grant <number xxxx>.

For multiple agency grants

This work was supported by the <Funding Agency #1> under Grant <number xxxx>; <Funding Agency #2> under Grant <number xxxx>; and <Funding Agency #3> under Grant <number xxxx>.

[Abstracts](#) of 300 words are required for all manuscripts submitted.

Each manuscript should have 5 to 6 [keywords](#).

Search engine optimization (SEO) is a means of making your article more visible to anyone who might be looking for it. Please consult our guidance [here](#).

Section headings should be concise.

All authors of a manuscript should include their full names, affiliations, postal addresses, telephone numbers and email addresses on the cover page of the manuscript. One author should be identified as the corresponding author. Please give the affiliation where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after the manuscript is accepted. Please note that the email address of the corresponding author will normally be displayed in the article PDF (depending on the journal style) and the online article.

All persons who have a reasonable claim to authorship must be named in the manuscript as co-authors; the corresponding author must be authorized by all co-authors to act as an agent on their behalf in all matters pertaining to publication of the manuscript, and the order of names should be agreed by all authors.

Biographical notes on contributors are not required for this journal.

Please supply all details required by any funding and grant-awarding bodies as an Acknowledgement on the title page of the manuscript, in a separate paragraph, as follows:

For single agency grants: "This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx]."

For multiple agency grants: "This work was supported by the [Funding Agency 1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency 2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency 3] under Grant [number xxxx]."

Authors must also incorporate a [Disclosure Statement](#) which will acknowledge any financial interest or benefit they have arising from the direct applications of their research.

For all manuscripts non-discriminatory language is mandatory. Sexist or racist terms must not be used.

Authors must adhere to [SI units](#). Units are not italicised.

When using a word which is or is asserted to be a proprietary term or trade mark, authors must use the symbol ® or TM.

2. Style guidelines

[↑Back to top.](#)

[Description of the Journal's article style.](#)

[Description of the Journal's reference style.](#)

[Guide to using mathematical scripts and equations.](#)

[Word templates](#) are available for this journal. If you are not able to use the template via the links or if you have any other template queries, please contact authortemplate@tandf.co.uk.

Authors must not embed [equations](#) or image files within their manuscript

3. Figures

[↑Back to top.](#)

Please provide the highest quality figure format possible. Please be sure that all imported scanned material is scanned at the appropriate resolution: 1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour.

Figures must be saved separate to text. Please do not embed figures in the manuscript file.

Files should be saved as one of the following formats: TIFF (tagged image file format), PostScript or EPS (encapsulated PostScript), and should contain all the necessary font information and the source file of the application (e.g. CorelDraw/Mac, CorelDraw/PC).

All figures must be numbered in the order in which they appear in the manuscript (e.g. Figure 1, Figure 2). In multi-part figures, each part should be labelled (e.g. Figure 1(a), Figure 1(b)).

Figure captions must be saved separately, as part of the file containing the complete text of the manuscript, and numbered correspondingly.

The filename for a graphic should be descriptive of the graphic, e.g. Figure1, Figure2a.

4. Graphical Abstracts

[↑Back to top.](#)

AIDS Care authors now have the option of including a graphical abstract in their paper. The purpose of a graphical abstract is to give the reader a clear idea of the content of the article by means of an appropriate image.

The graphical abstract should have a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels we recommend placing this on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained.

Graphical abstracts must be saved separate to text. Please do not embed graphical abstracts in the manuscript file. Files should be saved as one of the following formats: .jpg, .png, or .gif.

The file name for a graphical abstract should be descriptive, e.g. GraphicalAbstract1

5. Publication charges

[↑Back to top.](#)

Submission fee

There is no submission fee for *AIDS Care*.

Page charges

There are no page charges for *AIDS Care*.

Colour charges

Colour figures will be reproduced in colour in the online edition of the journal free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in colour in the print version, a charge will apply. Charges for colour figures in print are £250 per figure (\$395 US Dollars; \$385 Australian Dollars; 315 Euros). For more than 4 colour figures, figures 5 and above will be charged at £50 per figure (\$80 US Dollars; \$75 Australian Dollars; 63 Euros).

Depending on your location, these charges may be subject to [Value Added Tax](#).

6. Reproduction of copyright material

[↑Back to top.](#)

If you wish to include any material in your manuscript in which you do not hold copyright, you must obtain written permission from the copyright owner, prior to submission. Such material may be in the form of text, data, table, illustration, photograph, line drawing, audio clip, video clip, film still, and screenshot, and any supplemental material you propose to include. This applies to direct (verbatim or facsimile) reproduction as well as “derivative reproduction” (where you have created a new figure or table which derives substantially from a copyrighted source).

You must ensure appropriate acknowledgement is given to the permission granted to you for reuse by the copyright holder in each figure or table caption. You are solely responsible for any fees which the copyright holder may charge for reuse.

The reproduction of short extracts of text, excluding poetry and song lyrics, for the purposes of criticism may be possible without formal permission on the basis that the quotation is reproduced accurately and full attribution is given.

For further information and FAQs on the reproduction of copyright material, please consult our [Guide](#).

7. Supplemental online material

[↑Back to top.](#)

Authors are encouraged to submit animations, movie files, sound files or any additional information for online publication.

[Information about supplemental online material](#)

Manuscript submission

[↑Back to top.](#)

All submissions should be made online at the *AIDS Care* [Scholar One Manuscripts](#) website. New users should first create an account. Once logged on to the site, submissions should be made via the Author Centre. Online user guides and access to a helpdesk are available on this website.

Manuscripts may be submitted in any standard editable format, including Word and EndNote. These files will be automatically converted into a PDF file for the review process. LaTeX files should be converted to PDF prior to submission because ScholarOne Manuscripts is not able to convert LaTeX files into PDFs directly. All LaTeX source files should be uploaded alongside the PDF.

Click [here](#) for information regarding anonymous peer review.

Copyright and authors' rights

[↑Back to top.](#)

To assure the integrity, dissemination, and protection against copyright infringement of published articles, you will be asked to assign us, via a Publishing Agreement, the copyright in your article. Your Article is defined as the final, definitive, and citable Version of Record, and includes: (a) the accepted manuscript in its final form, including the abstract, text, bibliography, and all accompanying tables, illustrations, data; and (b) any supplemental material hosted by Taylor & Francis. Our Publishing Agreement with you will constitute the entire agreement and the sole understanding between you and us; no amendment, addendum, or other communication will be taken into account when interpreting your and our rights and obligations under this Agreement.

Copyright policy is explained in detail [here](#).

Free article access

[↑Back to top.](#)

As an author, you will receive free access to your article on Taylor & Francis Online. You will be given access to the *My authored works* section of Taylor & Francis Online, which shows you all your published articles. You can easily view, read, and download your

published articles from there. In addition, if someone has cited your article, you will be able to see this information. We are committed to promoting and increasing the visibility of your article and have provided [guidance on how you can help](#). Also within *My authored works*, author eprints allow you as an author to quickly and easily give anyone free access to the electronic version of your article so that your friends and contacts can read and download your published article for free. This applies to all authors (not just the corresponding author).

Reprints and journal copies

[↑Back to top.](#)

Article reprints can be ordered through Rightslink® when you receive your proofs. If you have any queries about reprints, please contact the Taylor & Francis Author Services team at reprints@tandf.co.uk. To order a copy of the issue containing your article, please contact our Customer Services team at Adhoc@tandf.co.uk.

Open Access

[↑Back to top.](#)

Taylor & Francis Open Select provides authors or their research sponsors and funders with the option of paying a publishing fee and thereby making an article permanently available for free online access – *open access* – immediately on publication to anyone, anywhere, at any time. This option is made available once an article has been accepted in peer review.

ANEXO E – Normas para publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores concendem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardiaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico.

Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que,

ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros- 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

• Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• Não podem exceder as 800 palavras.

• Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

4. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeoclips.

5. Imagens em Cardiologia

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

• Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

• Contêm um número máximo de quatro figuras.

6. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	\bar{x}	\bar{x}
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test