

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO AERÓBICA E RISCO DE
DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES QUE VIVEM COM HIV:
ESTUDO “SAÚDE POSITIVA”**

Tese de Doutorado

Candidato: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Orientador: Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Coorientadora: Profa. Dra. Isabela de Carlos Back

**Florianópolis
2017**

ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO AERÓBICA E RISCO DE
DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES QUE VIVEM COM HIV:
ESTUDO “SAÚDE POSITHIVA”

por

Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Tese Apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Educação Física
Universidade Federal de Santa Catarina
Como Requisito Parcial à Obtenção ao Título de Doutor

Agosto, 2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lima, Luiz Rodrigo Augustemak de
Atividade física, aptidão aeróbica e risco de
doença cardiovascular em crianças e adolescentes que
vivem com HIV : Estudo "Saúde PositHIVa" / Luiz
Rodrigo Augustemak de Lima ; orientador, Edio Luiz
Petroski, coorientadora, Isabela de Carlos Back,
2017.
285 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Desportos, Programa de Pós
Graduação em Educação Física, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Educação Física. 2. Atividade Física. 3. Aptidão
Cardiorrespiratória. 4. Doenças Cardiovasculares. 5.
AIDS. I. Petroski, Edio Luiz . II. Back, Isabela de
Carlos. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.
IV. Título.

Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

**ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO AERÓBICA E RISCO DE
DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES QUE VIVEM COM HIV:
ESTUDO “SAÚDE POSITIVA”**

Esta Tese foi submetida para obtenção do Título de “Doutor em Educação Física” e aprovada, em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 09 de agosto de 2017.

Prof. Kelly Samara da Silva, Dra.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Educação Física

Banca Examinadora:

Prof. Edio Luiz Petroski, Dr. (Orientador)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Marcelo Romanzini, Dr.
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Bruno Caramelli, Dr.
Universidade de São Paulo

Prof. Cassiano Ricardo Rech, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Giovâni Firpo Del Duca, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Aroldo Prohmann de Carvalho, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às crianças e adolescentes
que participaram do estudo Saúde PositHIVa,
aos seus familiares e aos profissionais
da saúde que assistem os pacientes
que vivem com o HIV.

AGRADECIMENTOS

À *Deus*, por todas as oportunidades e pela força de sempre continuar em frente.

À minha família, os Augustemak's, Clock's e Schroeder's, pelo amor, aprendizado e convivência. Em especial à minha esposa ***Fernanda*** que participou ativamente de todos os momentos de alegria e angústias (muito obrigado!!). Assim como, à ***Rosângela, Tereza, Luiz Henrique e Silvane*** que me ensinaram os valores da vida me deram as oportunidades de chegar aqui. Obrigado por tudo!

Ao meu orientador ***Dr. Edio Luiz Petroski***, pelos sábios e oportunos conselhos em relação à pesquisa e à conduta profissional e pela confiança em permitir o desenvolvimento do meu estudo. Certamente eu levarei muito de ti na minha formação acadêmica e na minha vida. Obrigado pelos anos de orientação e amizade!

À minha coorientadora ***Dra. Isabela de Carlos Back*** que me deu a oportunidade de mergulhar no contexto da aterosclerose subclínica em pacientes pediátricos com HIV. Obrigado por dividir também a sua forma intensa de viver a vida dia após dia. Fui um afortunado em tê-la na minha formação pessoal e acadêmica. Obrigado pelas suas orientações!

À ***Universidade Federal de Santa Catarina*** o meu profundo agradecimento aos professores e colegas dos Programas de Pós Graduação em Educação Física, Nutrição, Saúde Coletiva e Multicêntrico em Ciências Fisiológicas. Aprendi muito com essa formação pluralista das disciplinas, ensinamentos dos professores, convivência e amizade. Em especial, agradeço aos professores doutores ***Diego Silva, Kelly Silva, Andreia Pelegrini, Yara Moreno, Everson Nunes, Erasmo Trindade, Luiz Guilherme Guglielmo e Ricardo Pacheco***. Muitíssimo obrigado!

Aos membros da banca ***Dr. Marcelo Romanzini, Dr. Bruno Caramelli, Dr. Cassiano Ricardo Rech, Dr. Giovanni Firpo Del Duca*** e ao ***Dr. Aroldo Prohmann de Carvalho*** pelas críticas construtivas, desde a qualificação, para tornar este trabalho melhor! Obrigado por aceitar participar desse momento!

À equipe de pesquisadores “Saúde PositHIVa!”, nomeadamente **João, Carlos, Priscila, Michel, Hector, André, Gaia, Marina, Rafaella, Paola, Kátia, Júlia** e outros que tiveram participação mais curta, porém igualmente importante! Este estudo só foi possível porque teve a construção de cada um de vocês. Muito obrigado!

Às todas as **crianças e adolescentes** e seus **familiares** pela confiança no estudo e disponibilidade na participação voluntária. Eu agradeço imensamente!

Ao Hospital Infantil Joana de Gusmão, especialmente ao Hospital Dia que tornou este estudo exequível, por admitir credibilidade a ele e dar todo o suporte necessário. Obrigado **Dr. Aroldo, Dra. Sônia, Dr. Marcos, Dra. Helena** e enfermeiras / técnicas **Adriana, Carmem, Carminha, Renata!** Agradeço também ao Setor de Radiologia e ao Laboratório Ciência pelas análises realizadas! Obrigado!

À **Secretaria Municipal de Educação** de São José e às diretoras e professores (as) do **Colégio Municipal Maria Luiza de Melo** (Melão!) por acreditar na proposta da pesquisa e ceder o espaço, tempo e material solicitado para que a pesquisa fosse executada! Obrigado!

Ao **Núcleo de Pesquisa em Cineantropometria e Desempenho Humano (NuCiDH)**, que se constitui numa família, na qual tive muitos momentos felizes e de aprendizado! Agradeço a todos! Dos membros mais antigos aos mais novos. Obrigado!

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** pela bolsa de estudos concedida durante todo o período do doutorado que permitiu dedicação exclusiva à pós-graduação. Obrigado!

Aos amigos do **BioMEC, NuPAF, LAEF, LIDoC**. Muito obrigado!

“A vida é igual andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio é preciso se manter em movimento”.

Albert Einstein

RESUMO

ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO AERÓBICA E RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES QUE VIVEM COM HIV: ESTUDO “SAÚDE POSITIVA”

Autor: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Orientador: Edio Luiz Petroski

Coorientadora: Isabela de Carlos Back

Este estudo teve como objetivo analisar a atividade física, aptidão aeróbica e o risco de doença cardiovascular de crianças e adolescentes que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e um grupo de controles (sem diagnóstico de HIV). A pesquisa, do tipo transversal, foi desenvolvida de novembro/2015 a setembro/2016 em Florianópolis, Brasil. A amostra foi composta por 130 crianças e adolescentes (53,8% meninas) de oito a 15 anos, divididas em grupo HIV ($n = 65$) e controle ($n = 65$). A atividade física de intensidade moderada à vigorosa (AFMV) foi mensurada por acelerômetros por, no mínimo, quatro dias. A aptidão aeróbica foi expressa pelo consumo pico de oxigênio (VO_2 pico), que foi mensurado pela análise da troca de gases expirados em teste incremental máximo em cicloergômetro. O risco de doença cardiovascular foi caracterizado pela medida da gordura corporal total e do tronco, pressão arterial, colesterol total e frações HDL-c e LDL-c, triglicerídeos, glicose, insulina, proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e espessura médio-intimal carotídea (EMIC). Participantes do grupo HIV demonstraram menor VO_2 pico (39,2 vs. 44,5 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$) e blocos contínuos de cinco (19,7 vs. 26,6) e 10 minutos (3,6 vs. 5,8) de AFMV comparados ao grupo controle. Participantes do grupo HIV sem uso de terapia antirretroviral demonstraram menor VO_2 pico ($\beta = -8,529$). O grupo HIV quando comparado ao controle demonstrou maior concentração de glicose (87,9 vs. 75,9 $mg.dL^{-1}$), LDL-c (94,7 vs. 79,5 $mg.dL^{-1}$), triglicerídeos (101,2 vs. 61,6 $mg.dL^{-1}$), PCR (1,6 vs. 1,0 $mg.L^{-1}$), IL-6 (1,42 vs. 0,01 $pg.mL^{-1}$), TNF- α (0,49 vs. 0,01 $pg.mL^{-1}$) e EMIC (0,526 vs. 0,490 mm) e menor HDL-c (53,7 vs. 69,4 $mg.dL^{-1}$). As alterações clínicas mais significativas foram associadas aos participantes com HIV em uso de inibidores de protease na terapia antirretroviral, como o maior HOMA-IR ($\beta = 0,359$), colesterol total ($\beta = 18,428$), LDL-c ($\beta = 22,352$), triglicerídeos ($\beta = 0,679$), PCR ($\beta = 0,354$) e EMIC ($\beta = 0,056$). Porém,

independente do uso de terapia antirretroviral, crianças e adolescentes que vivem com HIV demonstraram maior IL-6 e menor HDL-c comparado aos controles. Verificou-se no grupo HIV que os maiores níveis de AFMV foram inversamente associados à gordura corporal total ($\beta = -3,566$), do tronco ($\beta = -3,495$), colesterol total ($\beta = -0,112$) e LDL-c ($\beta = -0,830$). Similarmente, o maior VO_2 pico foi associado à menor gordura corporal total ($\beta = 0,629$), do tronco ($\beta = 0,592$) e PCR ($\beta = -0,059$). Participantes que vivem com HIV e “fisicamente ativos” demonstraram menores valores de colesterol total e LDL-c ($-24,4$ e $-20,1$ mg.dL⁻¹, respectivamente) comparado aos pares “insuficientemente ativos”. Assim como participantes com HIV e “aptidão aeróbica satisfatória” mostraram menor gordura corporal total e do tronco ($-4,1$ e $4,3\%$, respectivamente) e menor concentração de PCR ($-2,3$ mg.L⁻¹), IL-6 ($-2,4$ pg.mL⁻¹), TNF- α ($-1,0$ pg.mL⁻¹) comparado aos pares com “baixa aptidão aeróbica”. Conclui-se que: 1) aptidão aeróbica e blocos de AFMV estão reduzidos em crianças e adolescentes que vivem com HIV comparado aos controles; 2) inflamação crônica de baixo grau, dislipidemia, resistência à insulina e maior EMÍc representam maior risco de doença cardiovascular crianças e adolescentes que vivem com HIV; 3) níveis elevados de AFMV e aptidão aeróbica foram associados à menor concentração de lipoproteínas e de mediadores de inflamação crônica de baixo grau, respectivamente, e simultaneamente associados aos menores valores de gordura corporal. As associações encontradas sugerem um potencial da atividade física com intensidade suficiente para aprimorar a aptidão aeróbica em mitigar o risco cardiovascular em crianças e adolescentes vivendo com HIV.

Palavras-Chave: atividade motora, aptidão cardiorrespiratória; aterosclerose; doenças cardiovasculares; AIDS; inflamação; dislipidemias; saúde da criança.

ABSTRACT

PHYSICAL ACTIVITY, AEROBIC FITNESS AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING WITH HIV: "POSITIVE HEALTH" STUDY

Author: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Advisor: Edio Luiz Petroski

Co-Advisor: Isabela de Carlos Back

This study aimed to analyze the physical activity, aerobic fitness and risk of cardiovascular disease in children and adolescents living with human immunodeficiency virus (HIV) and a group of controls (without HIV diagnosis). The cross-sectional research was developed from November / 2015 to September / 2016 in Florianópolis, Brazil. The sample consisted of 130 children and adolescents (53.8% girls) aged 8 to 15 years, distributed into HIV (n = 65) and control (n = 65) groups. Moderate to vigorous physical activity (MVPA) was measured by accelerometers for at least four days. Aerobic fitness was expressed by the peak oxygen consumption (peak VO_2), measured by the analysis breath-by-breath respiratory exchange in a maximal incremental test in cycle ergometer. Risk of cardiovascular disease was characterized by the measurement of total and trunk body fat, blood pressure, total cholesterol and fractions (HDL-c and LDL-c), triglycerides, glucose, insulin, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and carotid intima-media thickness (IMTc). Participants of the HIV group showed lower peak VO_2 (39.2 vs. 44.5 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and bouts of 5 (19.7 vs. 26.6), and 10 minutes (3.6 vs. 5.8) of MVPA compared to the control group. Participants in the HIV group without antiretroviral therapy showed lower peak VO_2 ($\beta = -8.529$). The HIV group also showed a higher concentration of glucose (87.9 vs. 75.9 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), LDL-c (94.7 vs. 79.5 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), triglycerides (101.2 vs. 61.6 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), CRP (1.6 vs. 1.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), IL-6 (1.42 vs. 0.01 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$), TNF- α (0.49 vs. 0.01 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) and IMTc (0.526 vs. 0.490 mm), and lower HDL-c (53.7 vs. 69.4 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) compared to the controls. The meaningful clinical changes were associated with HIV-infected participants in use of protease inhibitors on antiretroviral therapy, such as higher HOMA-IR ($\beta = 0.359$), total cholesterol ($\beta = 18.428$), LDL-c ($\beta = 22.352$), triglycerides ($\beta = 0.679$), PCR ($\beta = 0.354$), and IMTc ($\beta = 0.056$). However, regardless of antiretroviral

therapy, children and adolescents living with HIV demonstrated higher IL-6 and lower HDL-c compared to controls. It was found in the HIV group that the highest levels of MVPA were inversely associated with total ($\beta = -3.566$) and trunk body fat ($\beta = -3.495$), total cholesterol ($\beta = -0.112$), and LDL-c ($\beta = -0.830$). Similarly, the highest peak VO_2 was associated with the lowest total ($\beta = 0.629$) and trunk body fat ($\beta = 0.592$), and CRP ($\beta = -0.059$). Participants living with HIV "physically active" showed lower values for total cholesterol and LDL-c (-24.4 and -20.1 mg.dL^{-1} , respectively) compared to "insufficiently active" pairs. Furthermore, HIV-infected participants with "satisfactory aerobic fitness" showed lower total and trunk body fat (-4.1 and 4.3% , respectively) and lower concentration of CRP (-2.3 mg.L^{-1}), IL-6 (-2.4 pg.mL^{-1}), TNF- α (-1.0 pg.mL^{-1}) compared to pairs with "low aerobic fitness". We conclude that: 1) aerobic fitness and bouts of MVPA are reduced in children and adolescents living with HIV compared to controls; 2) low-grade chronic inflammation, dyslipidemia, insulin resistance and higher IMTc, represent a higher risk of cardiovascular disease children and adolescents living with HIV; 3) high levels of MVPA and aerobic fitness were associated with lower concentration of lipoproteins and mediators of chronic low-grade inflammation, respectively, and simultaneously associated with lower values of body fat. The associations found suggest the potential of physical activity with sufficient intensity to improve aerobic fitness in mitigate cardiovascular risk in children and adolescents living with HIV.

KEY-WORDS: motor activity; cardiorespiratory fitness; atherosclerosis; cardiovascular disease; AIDS; inflammation; dyslipidemias; child health.

ESTRUTURA DO DOCUMENTO

A presente tese de doutorado foi elaborada considerando a norma 02/2008, artigo 6º, do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, do Centro de Desportos, da Universidade Federal de Santa Catarina, que dispõem de instruções sobre a elaboração e defesa de dissertações e teses.

O referido modelo alternativo (coletânea de artigos ou livro) foi adotado e tem a estrutura de quatro capítulos: I – Introdução, composto pelo problema e a sua importância, a formulação do problema, os objetivos, a delimitação do estudo, as hipóteses e a justificativa; II – Revisão de Literatura; III – Método; IV – Resultados, que contem os artigos (1, 2 e 3); V – Considerações Finais. Seguido das seções de Referências, Apêndices e Anexos.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xxi
LISTA DE QUADROS	xxiii
LISTA DE TABELAS	xxv
CAPÍTULO I – O PROBLEMA	1
Introdução	1
Formulação da Situação-Problema	5
Objetivo do Estudo.....	6
Justificativa	6
Hipóteses.....	8
Delimitação do Estudo	9
CAPÍTULO II – REVISÃO DA LITERATURA	11
Panorama da Infecção pelo HIV e o Risco Cardiovascular	11
Atividade Física e Aptidão Aeróbica	41
CAPÍTULO III – MATERIAIS E MÉTODO	63
Delineamento	63
Local do Estudo	63
População e Amostra	63
Variáveis de Estudo e Instrumentos de Medida	65
Logística de Coleta de Dados.....	75
Plano de Análise dos Dados.....	76
Aspectos Éticos	78
CAPÍTULO IV - RESULTADOS	81
Artigo 1 – Aptidão Aeróbica e Atividade Física em HIV+.....	83
Artigo 2 – Aterosclerose Subclínica em HIV+	105
Artigo 3 – Aptidão Aeróbica, AFMV e Risco Cardiovascular	139

CAPÍTULO V – CONSIDERAÇÕES FINAIS	169
REFERÊNCIAS.....	173
ANEXO 1. Questionário de Pesquisa	203
ANEXO 2. Escala OMNI de Esforço Percebido.....	213
ANEXO 3. Maturação Sexual.....	215
ANEXO 4. Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa	219
ANEXO 5. Anuência da Secretaria de Educação de São José.....	227
ANEXO 6. Anuência do Hospital Infantil Joana de Gusmão.....	229
APÊNDICE 1. Pôster de divulgação	233
APÊNDICE 2. Cartão do Participante.....	235
APÊNDICE 3. Protocolo de Pesquisa	237
APÊNDICE 4. Termo de Consentimento e de Assentimento.....	241
APÊNDICE 5. Artigo aceito na <i>Pediatric Exercise Science</i>.....	253
APÊNDICE 6. Artigo submetido à <i>PLOS One</i>.....	255
APÊNDICE 7. Artigo submetido à <i>Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports</i>	257

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Casos de infecção pelo HIV em crianças e adolescentes brasileiros, no período de 1982 a 2015.....	14
2. Óbitos em crianças e adolescentes brasileiros, por causas relacionadas à AIDS (CID 10:B20 a B24), no período de 1996 a 2015.....	15
3. Modelo conceitual sobre a contribuição dos fatores de risco tradicionais, o efeito do HIV e da TARV para a doença cardiovascular, adaptado de Grunfeld et al.....	40
4. Modelo conceitual a atividade física na infância e adolescência e a saúde na idade adulta.....	43
5. Modelo conceitual sobre os benefícios da atividade física e aptidão aeróbica sobre a redução no risco cardiovascular de crianças e adolescentes sem diagnóstico de HIV, adaptado de Steele et al. Rubin & Hackney, Gutin & Owens.....	62
6. Artigo 1 – Figura 1. Comparação da atividade física moderada a vigorosa (AFMV) e a aptidão aeróbica entre os grupos HIV e controle.....	92
7. Artigo 1 – Figura 2. Coeficientes beta das associações entre a) atividade física moderada vigorosa, bouts de 5 e 10 minutos de AFMV (em unidade de raiz quadrada) e b) aptidão aeróbica.....	95
8. Artigo 1 – Figura Suplementar 1. Fluxograma dos participantes no estudo Saúde PositHIVa.....	104
9. Artigo 2 – Figura 1. Fluxograma dos participantes no estudo Saúde PositHIVa.....	110
10. Artigo 2 – Figura 2. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida.....	119
11. Artigo 3 – Figura 1. Tamanho de efeito (Cohen's d) e intervalo de confiança de 95%, por grupo (HIV e controle), para categorias de atividade física sobre fatores de risco cardiovasculares.....	154

12. Artigo 3 – Figura 2. Tamanho de efeito (Cohen's d) e intervalo de confiança de 95%, por grupo (HIV e controle), para categorias de aptidão aeróbica sobre fatores de risco cardiovasculares..... 155

LISTA DE QUADROS

Quadro	Página
1. Classificação pediátrica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).....	17
2. Antirretrovirais para o uso em crianças e adolescentes com HIV.....	18
3. Principais estudos sobre lipodistrofia e gordura corporal em crianças e adolescentes com HIV.....	23
4. Principais estudos sobre dislipidemias e resistência à insulina em crianças e adolescentes com HIV.....	29
5. Principais estudos sobre inflamação crônica e alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.....	36
6. Estudos sobre atividade física em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.....	52
7. Estudos sobre aptidão aeróbica em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.....	57
8. Variáveis coletadas no estudo Saúde PositHIVa.....	66
9. Artigos publicados / submetidos que compõem a presente tese de doutorado.	81

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
1. Artigo 1 – Tabela 1. Características dos participantes do estudo.....	90
2. Artigo 1 – Tabela 2. Comparação da atividade física e aptidão aeróbica de crianças e adolescentes, estratificado por sexo.....	93
3. Artigo 1 – Tabela 3. Comparação de crianças e adolescentes que vivem com HIV em diferentes regimes de TARV.....	94
4. Artigo 2 – Tabela 1. Características dos participantes.....	114
5. Artigo 2 – Tabela 2. Fatores de risco cardiovasculares, inflamação e EMIC.....	116
6. Artigo 2 – Tabela 3. Comparação das e adolescentes infectadas pelo HIV em diferentes regimes de TARV.....	117
7. Artigo 2 – Tabela 4. Análise de regressão linear múltipla para os correlatos independentes da EMIC (log natural).....	122
8. Artigo 2 – Tabela Suplementar 1. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida.....	135
9. Artigo 3 – Tabela 1. Características físicas, metabólicas e cardiovasculares da amostra.....	148
10. Artigo 3 – Tabela 2. Correlações parciais entre fatores de risco cardiovasculares, atividade física e aptidão aeróbica em crianças e adolescentes.....	149
11. Artigo 3 – Tabela 3. Coeficientes de regressão para as associações entre atividade física, aptidão aeróbica e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes.....	151
12. Artigo 3 – Tabela 4. Comparação dos fatores de risco cardiovasculares entre crianças e adolescentes por categorias e atividade física e aptidão aeróbica.....	152

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFMV	Atividade Física de Intensidade Moderada à Vigorosa
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
DXA	Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-X
EMic	Espessura Médio-Intimal Carotídea
HDL-c	Lipoproteína de Colesterol de Alta Densidade
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IL-6	Interleucina-6
IP	Inibidores de Protease
LDL-c	Lipoproteína de Colesterol de Baixa Densidade
NNRTI	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos aos Nucleosídeos
NRTI	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo / Nucleotídeo
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PCR	Proteína C-reativa
RTE	Razão de Gordura do Tronco pela Extremidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral Combinada
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VO ₂ pico	Consumo Pico de Oxigênio

CAPÍTULO I

O PROBLEMA

Introdução

Estima-se 1,8 milhões crianças e adolescentes vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo (1). No Brasil, 42 mil casos foram registrados em pessoas com idade até 19 anos (2). A introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) mudou o curso natural da infecção pelo HIV nas últimas décadas, de uma condição de alta letalidade, para uma doença crônica e manejável (3) que aumentou a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes. Os benefícios da TARV são indiscutíveis, principalmente pela expressiva redução de infecções oportunistas, de condições que definem a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e de mortalidade (4). Contudo, os efeitos adversos do longo prazo de exposição à TARV combinado a cronicidade da infecção têm se estabelecido como o desafio atual do manejo de pacientes com HIV (5, 6). Estas alterações adversas do HIV e da TARV aumentam o risco de doenças cardiovasculares em idades precoces (4, 7).

Nesse contexto, diversos estudos evidenciaram alterações nos triglicerídeos (8-15), colesterol total (10-12, 14), lipoproteína de colesterol de baixa densidade (LDL-c) (10, 11, 14) e de alta densidade (HDL-c) (9, 10, 13-15); classicamente, associados à toxicidade dos inibidores de protease (IP) na TARV (16). Contudo, não existe consenso sobre alteração nos mediadores de inflamação crônica, ou seja, se crianças e adolescentes que vivem com HIV têm aumento na concentração de proteína C-reativa (PCR) (8, 10-12, 15, 17-19), de interleucina (IL)-6 (11, 18, 19) e de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (11, 20) quando comparados aos seus pares sem diagnóstico de HIV. Embora muitos pacientes alcancem a carga viral indetectável, a persistente ativação do sistema imune pela viremia residual, entre outros fatores, gera um balanço pró-inflamatório (21, 22). Assim, a dislipidemia e a inflamação crônica têm sido os fatores de risco mais importantes para doença cardiovascular nessa população (17, 23-26). Em adultos que vivem com HIV, a inflamação crônica tem sido considerada um fator de risco, independente, para a mortalidade por todas as causas (27, 28).

Outros fatores de risco cardiovasculares documentados com menor frequência são as alterações na gordura corporal (17) e no metabolismo dos carboidratos (29). Deste modo, alguns estudos verificaram que a infecção pelo HIV está relacionada à elevada glicemia (10, 14), resistência à insulina (10-12, 14) e ao aumento da concentração de hemoglobina glicada (15). Assim como, foi encontrada alteração na gordura corporal em crianças e adolescentes que vivem com o HIV (14, 30-33), que podem ocorrer como lipoatrofia (redução de gordura nos membros, face e nádegas), lipohipertrofia (acúmulo no tronco e dorso cervical) ou na forma mista (30, 34). Ainda, o acúmulo da gordura, especialmente na região visceral, foi associado à inflamação crônica, desordens no metabolismo dos lipídios e carboidratos (35, 36).

Crianças e adolescentes que vivem com HIV raramente desenvolvam doenças cardiovasculares durante a infância e adolescência, porém as evidências indicam associação entre a inflamação crônica e alterações morfológicas (18), metabólicas (15) e de estrutura e função do endotélio (15, 20). Na população em geral, a ocorrência destes fatores de risco cardiovasculares na infância e adolescência tem sido associada ao aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) (37), que é um reconhecido marcador de aterosclerose subclínica (38). Vários estudos evidenciaram aumento da EMIC em crianças e adolescentes que vivem com o HIV comparado aos controles (8-12, 15, 39-42), porém, outros estudos falharam ao encontrar estas diferenças (11, 41). A exacerbação dos fatores de risco cardiovasculares, a inflamação crônica e aumento da EMIC parece configurar-se num aumento do risco cardiovascular na população pediátrica que vive com HIV, ainda mais em crianças e adolescentes que adquiriram o HIV por transmissão vertical, devido à exposição aos efeitos deletérios do vírus e da TARV desde a concepção. Contudo, são necessários mais estudos comparativos com a população saudável e que abranja simultaneamente vários fatores de risco cardiovasculares à luz dos novos fármacos e regimes de TARV disponíveis atualmente.

Na perspectiva de identificar os fatores que contribuem para a aterosclerose subclínica, estudos verificaram que a EMIC foi associada à idade e sexo (11), à elevada concentração de PCR (11), insulina e hemoglobina glicada (40), ao estado avançado da infecção e ao uso de IP na TARV (8, 9), à prolongada exposição à TARV (12, 39, 43), à pressão arterial diastólica elevada (9), ao aumento da dobra cutânea suprailíaca, uso de Estavudina e a baixa contagem de linfócito T CD4⁺ (10, 15, 43). Este cenário mostra a interação entre os fatores de risco

cardiovasculares, de mediadores de inflamação crônica e aspectos clínicos da infecção pelo HIV na etiologia da aterosclerose. Além disso, indica a demanda de monitoramento e intervenções que minimizem estes efeitos deletérios do HIV e TARV (44), como o aconselhamento nutricional e a prática de atividades físicas (14, 45), que podem promover redução dos fatores de risco cardiovasculares e maior qualidade de vida (5, 46).

A atividade física e a aptidão aeróbica estão reduzidas em diversas condições patológicas pediátricas e isto está associado à mortalidade precoce (47). Em geral, o prejuízo tem sido atribuído à interação entre a fisiopatologia, o tratamento medicamentoso, a baixa atividade física habitual e o baixo condicionamento físico (47, 48). Estudos clínicos abordaram a atividade física habitual como desfecho secundário, na maioria, utilizando métodos subjetivos (14, 49-51). Em estudos com foco na atividade física habitual, a prevalência de crianças e adolescentes que vivem com HIV classificadas como “suficientemente ativos” foi estimada de 3,5 a 83,0% e perfazem cerca de 10.000 passos por dia (52-56). Portanto, os estudos que compararam a atividade física entre crianças e adolescentes que vivem com HIV e seus controles têm produzido resultados divergentes; alguns encontraram menores níveis de atividade física (55, 56) e outros, valores semelhantes entre os grupos (49, 54). Possivelmente, as discrepâncias ocorrem em função dos métodos utilizados na avaliação da atividade física, como questionários que tem viés de recordação. Por outro lado, a medida objetiva mensurada por acelerômetros – que poderia fornecer informações detalhadas sobre a atividade física de intensidade moderada à vigorosa (AFMV) e de blocos contínuos acumulados (57-59) – ainda não foi realizada em pacientes pediátricos que vivem com HIV. O uso de acelerômetros para investigação da AFMV permitiria uma análise comparativa mais robusta com o grupo controle, para testar se a condição clínica tem algum significado sobre esse comportamento.

Embora haja poucos estudos sobre a aptidão aeróbica em adolescentes que vivem com HIV, os estudos convergem para o baixo consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) em teste de esforço em esteira comparado aos controles (48, 60). Alguns mecanismos com potencial de limitação no VO_2 pico foram sugeridos, como a toxicidade mitocondrial e extração de oxigênio pelo músculo, entre outros fatores centrais como a disfunção cardíaca (48, 60-62). Contudo, os estudos anteriores não abordaram crianças e adolescentes em toda a amplitude de idade da puberdade ou testaram as particularidades associadas ao sexo e à TARV.

Entretanto, a atividade física é recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil como uma terapia auxiliar ao tratamento medicamentoso em adultos e adolescentes (> 13 anos) que vivem com o HIV, pois melhora o estado clínico geral, a aptidão física (muscular e aeróbica) e os aspectos psicológicos (63). Em adultos, estudos de meta-análises mostram a redução dos sintomas associados ao HIV, das anormalidades morfológicas e metabólicas, da ansiedade e depressão; além do aprimoramento da aptidão física como efeito do exercício físico (5, 64-69). Contudo, em crianças e adolescentes são escassas as informações desta natureza, pois apenas dois estudos de intervenção com foram realizados (46, 70). Os resultados demonstraram redução gordura visceral e subcutânea, aumento da força e resistência muscular e da aptidão aeróbica em um estudo (70); redução da EMÍc, pressão arterial, melhora da resistência muscular, flexibilidade qualidade de vida em outro (46). Embora os resultados sejam promissores, não houve alterações significativas no perfil lipídico e na inflamação crônica (46, 70). Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pelas complicações logísticas gerais e do contexto do HIV, assim como o tamanho de amostra, o que representa uma barreira para novos estudos de intervenção com essa população.

Frente às dificuldades de testar o efeito de exercícios físicos, a atividade física habitual e o consumo de oxigênio em teste de esforço representam marcadores de saúde úteis para o estudo em crianças e adolescentes com agravos em saúde (47), evidenciado também em crianças e adolescentes da população geral (71-73). Contudo, entre os estudos que mostraram escores insuficientes na aptidão aeróbica (48, 60), nenhum abordou a associação desfechos substitutos de aterosclerose, como os fatores de risco cardiovasculares (i.e., pressão arterial, perfil lipídico e glicêmico), mediadores de inflamação (i.e., PCR, IL-6, TNF α) ou EMÍc. Esta lacuna parece ser importante de se preencher, tendo em vista o importante significado clínico, como marcador de saúde, de risco cardiovascular e mortalidade da aptidão aeróbica (74). Embora haja uma lacuna na literatura neste mesmo sentido, entre AFMV e substitutos de aterosclerose, a atividade física tem sido sugerida no manejo da dislipidemia e das alterações morfológicas de crianças e adolescentes que vivem com o HIV pelo Ministério da Saúde do Brasil (75).

Face ao exposto, são necessárias as investigações que analisem a atividade física, a aptidão aeróbica e o risco cardiovascular de crianças e adolescentes que vivem com o HIV, especialmente, utilizando medidas

objetivas da atividade física e a aptidão aeróbica, e abrangentes na definição de risco cardiovascular; ou seja, que incluam fatores de risco cardiovasculares tradicionais, além de mediadores de inflamação e de aterosclerose subclínica. Estas informações poderão caracterizar o estudo atual da saúde cardiovascular destes pacientes crônicos e fundamentar o monitoramento ou programas de intervenção para a promoção da atividade física em pacientes pediátricos que vivem com HIV.

Formulação da Situação-Problema

Para o presente estudo estabeleceu-se as seguintes perguntas de pesquisas:

1. Há diferenças entre a atividade física habitual (volume diário e *bouts*), aptidão aeróbica, fatores de risco cardiovasculares (gordura corporal, pressão arterial, triglicérides, colesterol total, LDL-c, HDL-c, colesterol total / HDL-c, LDL-c / HDL-c, glicose, insulina, HOMA-IR, hemoglobina glicada) mediadores de inflamação (PCR, IL-6, TNF- α) e de aterosclerose subclínica (EMIC), entre crianças e adolescentes que vivem com HIV quando comparados ao grupo controle?
2. Existe relação entre atividade física habitual, aptidão aeróbica e os fatores de risco cardiovasculares (gordura corporal, pressão arterial, triglicérides, colesterol total, LDL-c, HDL-c, colesterol total / HDL-c, LDL-c / HDL-c, glicose, insulina, HOMA-IR), mediadores de inflamação (PCR, IL-6, TNF- α) e aterosclerose subclínica (EMIC) em crianças e adolescentes que vivem com HIV e no grupo controle?

Objetivo do Estudo

Objetivo Geral

Analisar a atividade física habitual, aptidão aeróbica e fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes que vivem com HIV e em um grupo controle (sem o diagnóstico de HIV).

Objetivos Específicos

- I. Comparar a atividade física habitual e aptidão aeróbica entre crianças e adolescentes que vivem com HIV e o grupo controle, considerando o sexo e o tipo de TARV.
- II. Comparar os fatores de risco cardiovasculares (pressão arterial, gordura corporal, perfil lipídico e glicêmico), mediadores de inflamação e a aterosclerose subclínica entre crianças e adolescentes que vivem com o HIV e o grupo controle, considerando o tipo de terapia antirretroviral.
- III. Identificar as variáveis demográficas, os fatores de risco cardiovasculares e mediadores de inflamação associados à aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes que vivem com HIV.
- IV. Verificar a associação entre a atividade física habitual, aptidão aeróbica, e fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes que vivem com HIV e no grupo controle.

Justificativa

A pandemia do HIV no Brasil é considerada estável e concentrada (76), sendo caracterizada pelos processos de feminização, interiorização e pauperização (77). Nesse aspecto, a população abordada nesta pesquisa permite representar um retrato da saúde do paciente

pediátrico que vive com HIV, pois a presente investigação aborda crianças e adolescentes via Sistema Único de Saúde (SUS), nas quais maioria das famílias afetadas pelo HIV tem recursos financeiros limitados (78, 79), das quais cerca de 70% da população pediátrica são do sexo feminino. Embora a transmissão vertical do HIV tenha diminuído em todo o Brasil nos últimos anos (80), o Estado de Santa Catarina, tem registrado taxas de detecção de 5,6 casos por 1.000 nascidos vivos, acima da taxa nacional de 2,7 (80). Isto representa um elevado contingente de pacientes que vivem com HIV; portanto, um desafio no manejo destes pacientes devido aos efeitos deletérios do HIV e da TARV.

O presente estudo justifica-se pela lacuna na literatura sobre a presença e gravidade dos fatores de risco cardiovasculares, inflamação crônica e aumento da EMIC em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Embora existam estudos prévios sobre a temática não há consenso, principalmente, sobre o aumento na concentração de mediadores de inflamação, como a PCR, IL-6 e TNF- α , assim como nem todos os estudos encontraram diferenças na EMIC em crianças com HIV comparadas ao controle. Assim, um estudo que tenha a abrangência de análise dos fatores de risco cardiovasculares, de mediadores de inflamação e EMIC à luz de novos regimes de TARV e simultaneamente à presença de um grupo controle poderá acrescentar informação neste contexto; destacando as variáveis associadas ao aumento da EMIC, que podem ser úteis no monitoramento e intervenção para redução do risco cardiovascular aterosclerótico na população que vivem com HIV.

Adicionalmente, o presente estudo justifica-se pela necessidade de explorar a lacuna na análise da atividade física e aptidão aeróbica, mensurando-as a partir de medidas objetivas e tendo grupo controle de comparação. Isto é importante tendo em vista que estudos anteriores realizaram análises a partir de técnicas subjetivas e encontraram resultados mistos; além disso, não realizaram análises estratificadas por sexo e tipos de TARV, que representam potenciais fatores de confusão devido ao dimorfismo sexual e toxicidade de classes da TARV.

Nesse aspecto, a Portaria N° 719, de sete de Abril de 2011 instituiu o Programa Academia da Saúde no âmbito do SUS, considerando a necessidade de integração e continuidade das ações de Vigilância em Saúde, Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis com a Estratégia de Saúde da Família (63).

Esta política de saúde pública é extremamente importante para a população que vive com o HIV, na perspectiva de multiplicar serviços que atendam os pacientes que vivem com HIV, com base em experiências anteriores bem sucedidas (63). Porém, poucos estudos de intervenções com exercício físico realizados com crianças e adolescentes que vivem com HIV, que indicaram resultados promissores, mas ainda incipientes. Portanto, justifica-se o presente estudo sobre a análise da associação entre a AFMV, aptidão aeróbica e os fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e EMIC pelo potencial de apresentar informações de importante significado clínico. Assim, intervenções controladas com exercícios físicos aeróbicos ou a partir de mudanças no estilo de vida podem ser conjecturadas, presumindo e confirmando os resultados positivos testados no presente estudo. Além disso, o significado clínico da AFVM e aptidão física podem ser reestabelecidos no contexto pediátrico do HIV a partir dos resultados encontrados no presente estudo, destacando-os como parâmetros importantes de saúde dessa população a serem monitorados.

Considerando os aspectos supracitados, o presente estudo justifica-se por avançar na compreensão de parâmetros de saúde realizados por investigações anteriores e vai ao encontro da abordagem de cuidado integral à saúde da criança e adolescente que vive com o HIV, pelo Ministério da Saúde do Brasil (81). Na literatura revisada, não se encontrou nenhum estudo prévio que avaliou, simultaneamente, as variáveis do presente estudo a partir de medidas objetivas e precisas da atividade física, aptidão aeróbica, gordura corporal, fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e EMIC de crianças e adolescentes que vivem com o HIV; o que destaca o ineditismo do presente estudo.

Hipóteses

H1: A atividade física habitual e a aptidão aeróbica serão inferiores em crianças e adolescentes que vivem com o HIV quando comparados ao grupo controle.

H2: Os fatores de risco cardiovasculares, marcadores de inflamação e a aterosclerose subclínica estarão presentes e agravados em crianças e adolescentes que vivem com HIV comparados ao grupo controle.

H3: As variáveis demográficas, os fatores de risco cardiovasculares e mediadores de inflamação estarão associados à aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

H4: A atividade física habitual e a aptidão aeróbica estarão associadas, de forma inversa, aos fatores de risco cardiovasculares, marcadores de inflamação e aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes que vivem com o HIV, assim como o grupo controle.

Delimitação do Estudo

Este estudo delimitou-se a investigar a atividade física habitual, aptidão aeróbica, gordura corporal, perfil lipídico, glicêmico, inflamatório e cardiovascular em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, adquirida por transmissão vertical, que recebem tratamento no Hospital Infantil Joana de Gusmão e de um grupo controle. Os adolescentes tem idade entre oito a 15 anos e são residentes da Grande Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

CAPÍTULO II

REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico apresentado nesta seção tem como objetivo subsidiar as decisões metodológicas e procedimentais tomadas na presente pesquisa, bem como suportar o problema de pesquisa levantado e definir dos objetivos de estudo. A revisão de literatura está apresentada em dois tópicos. O primeiro trata do panorama da infecção pelo HIV, onde serão apresentados os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e de tratamento do HIV. Neste tópico também é apresentado o risco cardiovascular em crianças e adolescentes que vivem com o HIV, no qual se localizam os desfechos abordados no estudo. No segundo tópico, é apresentado um referencial sobre atividade física e aptidão aeróbica, que a partir de uma contextualização inicial, é seguida da revisão da literatura disponível em crianças e adolescentes da população geral naqueles que vivem com HIV.

Panorama da Infecção pelo HIV e o Risco Cardiovascular

O HIV tipo 1, foi isolado em 1983, em uma amostra de sujeito que apresentava sintomas da AIDS (82). O HIV é um retrovírus que pertence ao subgrupo das lentiviruses e tem a característica de apresentar sintomas graves após um longo período da infecção inicial (83). O HIV é o patógeno causador da AIDS, definida como a manifestação de sintomas graves da infecção pelo HIV, como as infecções de repetição, oportunistas e neoplasias resultantes da imunossupressão induzida pelo HIV (84). A patogênese da infecção pelo HIV envolve interações dinâmicas ente o HIV e o hospedeiro, isso perpetua um estado contínuo de ativação imune ao longo dos anos de exposição ao vírus (85).

No ciclo de replicação viral do HIV, inicialmente, ocorre uma ligação entre a glicoproteína gp120 de membrana do vírus e o receptor CD4 da célula hospedeira (monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T CD4⁺) que é mediada pelos receptores de quimiocina

(CXCR4 e CCR5). A partir disto ocorre uma fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira e o genoma de RNA viral é reversamente transcrito, pela ação da enzima viral transcriptase reversa, em DNA e deslocada ao núcleo para integração ao genoma da célula hospedeira, por ação de outra enzima viral, a integrase. Posteriormente, a replicação continua pela transcrição de genes virais, exportação do RNA viral para o citoplasma para a produção de proteínas virais – pela ação da enzima protease viral, montagem de nova partícula viral na membrana celular, encapsulamento e maturação. A liberação das partículas dos linfócitos T CD4⁺ infectados promove uma ruptura da membrana e, conseqüentemente, morte celular (83, 86, 87). Assim, o linfócito T CD4⁺ tem sido utilizado como marcador prognóstico do paciente que vive com o HIV (85, 88), pela sua relação inversa com a carga viral de HIV RNA, sendo tão importante quanto a própria a carga viral HIV RNA (3, 88).

Entre as formas de transmissão do HIV entre as pessoas, a mais frequente em crianças é a transmissão vertical do HIV, que ocorre de mãe para filho. Nesse caso, o HIV pode ser transmitido durante a gravidez, no parto ou pelo aleitamento materno. Esse processo é determinado por fatores virais (elevada carga viral), clínicos e imunológicos (presença de doenças oportunistas, coinfeções, baixa contagem de linfócitos T CD4⁺), comportamentais (compartilhamento de agulhas e práticas sexuais desprotegidas), obstétricos (procedimentos invasivos durante a gestação e ao trabalho de parto), relacionados ao recém-nascido (prematuridade e baixo peso) e relacionados ao aleitamento materno (89).

O curso clínico da infecção pelo HIV é mais rápido na criança comparado aos adultos, devido à imaturidade do sistema imunológico. No curso natural da infecção, três padrões foram identificados: a progressão rápida, que ocorre em 20 a 30% das crianças não tratadas e que evoluem rapidamente para um quadro grave, podendo entrar em óbito com cerca de quatro anos de vida; a progressão normal, que é mais lento e ocorre em 70 a 80% dos casos, podendo apresentar os sintomas apenas na idade escolar; e o padrão de progressão lenta, que ocorre em uma pequena parcela (5%) de crianças infectadas no período perinatal, nesse caso a progressão é mínima ou nula com contagem normal de linfócitos T CD4⁺ (3). Isto se suporta em investigações anteriores que identificaram uma resposta bimodal (90), na fase inicial da infecção pelo HIV, com elevadas taxas de mortalidade nos primeiros anos de vida em

crianças inseridas em país em desenvolvimento. Em outro estudo (91), se observou rápido incremento da carga viral nos dois primeiros anos de vida, superiores naqueles que tiveram transmissão intrauterina HIV com parado aos que foram infectados no periparto. Rubini (92) destaca que a maioria das crianças evolui com progressão normal da infecção. Sendo que os infectados na vida intrauterina, além da progressão rápida, apresenta um comprometimento do timo, depleção rápida de linfócitos TCD4⁺ e manifestações clínicas graves. Enquanto que os progressores lentos não exibam depleção significativa nos linfócitos TCD4⁺ ou manifestações clínica da AIDS por oito ou mais anos após a infecção. Essa variabilidade do curso clínico da infecção pelo HIV desafia a às equipes de saúde que assiste crianças e adolescentes que vive com o HIV no Brasil e em todo o mundo.

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (1) estima que 36,7 milhões (intervalo de confiança [IC] 95%: 34,0 a 39,8 milhões) de pessoas vivem com o HIV em todo o mundo. Crianças e adolescentes, menores de 15 anos, representam 1,8 milhões (IC 95%: 1,5 a 2,0 milhões) (1), sendo apenas em 2015, estimou-se 150.000 novas infecções pelo HIV e 110.000 mortes em crianças e adolescentes (1). No Brasil, os dados disponíveis de 1980 a junho de 2016 indicam que 842.710 casos de AIDS foram identificados, dentre eles 42.066 de crianças e adolescentes (2).

A epidemia da AIDS no Brasil tem sido considerada estável e concentrada (76) e apresenta um declínio de novas infecções semelhante ao mundo todo (93). A taxa de infecção pelo HIV em menores de cinco anos de idade, tem sido utilizada como *proxy* da transmissão vertical, e a partir disso se observou uma queda no Brasil, na magnitude de 35,7%, porém com diferenças importantes entre as regiões. Embora as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste tenham demonstrado percentuais mais significativos, recentemente, a região Sul apresentou a maior taxa de detecção de HIV em gestantes (80). Entre as Unidades da Federação, Santa Catarina está em segundo lugar no ranking nacional, com uma taxa de 5,6 casos para cada 1.000 nascidos vivos (80).

O Departamento de Informática do SUS armazena dados que permitem delinear a história da infecção pelo HIV no Brasil. Em crianças e adolescentes houve aumento do número de casos até 2002, com posterior declínio e estabilização em cerca de 1.500 casos no ano de 2015 (Figura 1). Como citado anteriormente, quase na totalidade

(93,0%), os menores de 13 anos tiveram a transmissão vertical como via de infecção pelo HIV. Naqueles com idade acima de 13 anos, a transmissão sexual tem se tornado a principal via de infecção (80).

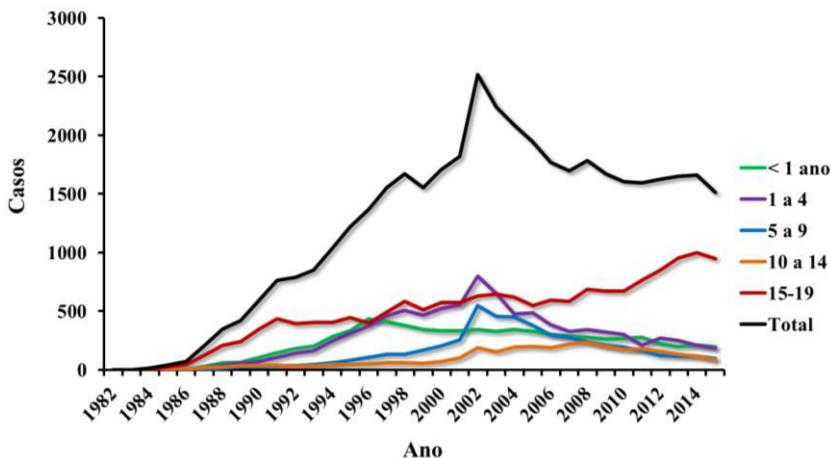


Figura 1. Casos de infecção pelo HIV em crianças e adolescentes brasileiros, no período de 1982 a 2015 (2). Estudo Saúde PositHIVA, Florianópolis, Brasil – 2017.

Em 2015, a infecção pelo HIV levou a 1,1 milhões (IC95%: 0,9 a 1,3) de pessoas morrerem por causas relacionadas à AIDS, sendo 110 mil (IC95%: 84 a 130 mil) crianças e adolescentes (1). No Brasil, desde o início da epidemia da AIDS até o final de dezembro de 2015 foram identificados 303.353 óbitos, tendo como causa a AIDS (CID 10: B20 a B24). A maioria ocorreu na região Sudeste e Sul, com 60,3 e 17,5% dos casos, respectivamente. Em todo o mundo houve uma redução da mortalidade pelo HIV, assim como no Brasil. Porém, na população em geral, existem diferenças regionais importantes, sendo que o declínio da mortalidade ocorreu apenas no Sudeste e Sul do Brasil, enquanto que no Norte e Nordeste houve um aumento da mortalidade (80). Os dados disponíveis permitem observar a queda da mortalidade em crianças e adolescentes, de 1996 até o ano de 2015 (Figura 2)(94). A redução na taxa da mortalidade, em termos globais, é um reflexo da eficácia e do acesso à TARV, porém a cobertura ainda é insuficiente

(aproximadamente 18,2 milhões; IC 95%: 16,1 a 19,0 milhões), ao considerar o total de pessoas que vivem com o HIV (1).

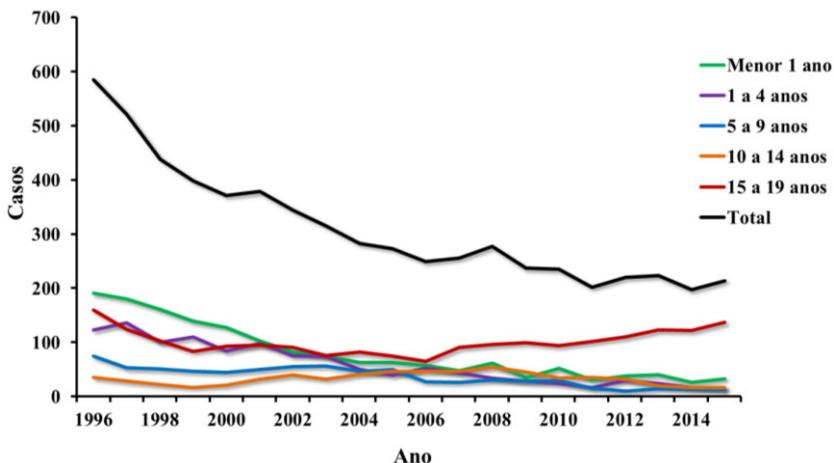


Figura 2. Óbitos em crianças e adolescentes brasileiros, por causas relacionadas à AIDS (CID 10:B20 a B24), no período de 1996 a 2015 (94). Estudo Saúde PositHIVA, Florianópolis, Brasil – 2017.

Em suma, as figuras 1 e 2 mostram o efeito da TARV sobre a prevenção de novas infecções por transmissão vertical do HIV e sobre o curso clínico da infecção, desacelerando a progressão do HIV e evitando o óbito precoce. O modelo de gestão dos medicamentos do SUS, que permite o acesso universal e gratuito, foi reconhecido no tratamento do HIV e continua sendo um modelo-base, especialmente para países pobres e de economias emergentes (95). Embora novas terapias e medicamentos tenham continuamente sido investigados, o tratamento da infecção pelo HIV baseado na TARV está bem estabelecido, em termos de eficácia e segurança, na redução da mortalidade e morbidade pelo HIV (96-98).

Crianças e adolescentes são avaliadas sob os aspectos clínicos (sinais e sintomas) e laboratoriais (carga viral e linfócito T CD4⁺), e caso atendam os critérios do Ministério da Saúde do Brasil de 2014, iniciam a TARV (3). Os objetivos da TARV são: reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida; propiciar crescimento

e desenvolvimento adequados; preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imune reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas; proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais e minimizar a toxicidade da TARV (3).

Nesse contexto pediátrico do HIV, quando se considera a necessidade de TARV por longos períodos, se adentra ao cenário delicado sobre o momento de iniciá-la. Estudos recentes demonstram que a replicação do HIV, se persistente, pode acarretar em agravamento da infecção, inflamação e doença cardiovascular, hepática e renal (11, 27, 99, 100), enquanto que a introdução precoce pode preservar o sistema imune e prevenir a progressão da doença, porém, esgotará as opções de esquemas de TARV, caso ocorra má adesão e / ou toxicidade dos medicamentos, além da exposição aos antirretrovirais na vida intra-uterina, perinatal e pós-natal (3). Entretanto, a TARV é indicada para todos os menores de 12 meses, independente de sintomas ou parâmetros laboratoriais. Atualmente, para crianças com idade maior que 12 meses a TARV está indicada para aqueles que apresentam sintomas, classificados como B ou C do critério do *Centers for Disease Control and Prevention* ou linfócitos T CD4+ <25% (< 500 células.mm⁻³ para maiores de 5 anos) ou carga viral acima de 100.000 cópias.ml⁻¹.

O Quadro 1 apresenta os critérios para classificação da infecção pelo HIV para crianças e adolescentes (menores de 13 anos de idade) (101). Esse sistema de classificação define o estágio da doença, de acordo com três parâmetros: a) estado de infecção (positivo ou negativo ao HIV); b) estado clínico (N, A, B e C [assintomático, leve, moderado e severo. Respectivamente]); e c) estado imunológico (1, 2 e 3 [sem imunossupressão, moderada e severa, respectivamente]); sendo as categorias mutuamente exclusivas. Apesar dos avanços na TARV, uma vez que a criança é classificada em um estágio, não se pode reclassificá-la em uma categoria de menor gravidade da doença. Além disso, nesse sistema a infecção pelo HIV deve ser confirmada em duas ocasiões diferentes. A classificação do estado imunológico é baseada na contagem percentual dos linfócitos T CD4⁺, alocando-se em três categorias imunológicas: sem evidência de supressão (≥25%); evidência de moderada supressão (15–25%) e evidência de severa supressão (<15%).

Quadro 1. Classificação pediátrica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)[†].

Categorias imunológicas	Categorias Clínicas			
	N: Sem sinais / sintomas clínicos	A: Sinais leves / sintomas clínicos	B: Sinais moderados / sintomas clínicos*	C: Sinais severos / sintomas clínicos*
1: Sem evidência de imunossupressão	N1	A1	B1	C1
2: Evidência de imunossupressão moderada	N2	A2	B2	C2
3: Imunossupressão severa	N3	A3	B3	C3

* Ambas as categorias C e pneumonia linfóide intersticial, da Categoria B, são relatados para o departamento de saúde local e estadual como AIDS.

[†] Adaptado dos *Centers for Disease Control and Prevention* (101).

O sucesso da TARV consiste da inibição de enzimas-chave do ciclo de replicação do HIV, atuando em diferentes etapas do processo. Desde 1996, pelo SUS, há acesso a 22 medicamentos antirretrovirais, porém nem todos estão liberados para o uso pediátrico (76). O esquema inicial de TARV para o tratamento de crianças e adolescentes consiste da combinação de dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo / nucleotídeo (NRTI) e um não nucleosídeo (NNRTI) (3). A segunda linha de TARV, indicada em casos de sintomatologia grave, carga viral elevada, histórico de exposição intraútero ou perinatal, ou mesmo em uso impossibilitado de antirretrovirais anteriores, consiste da substituição por um inibidor de protease, sendo dois NRTI + um IP (3). Crianças e adolescentes assintomáticos que não atendem os critérios clínicos, virológicos e imunológicos permanecem sem TARV, mas continuam em seguimento clínico. Os IP's demonstraram eficácia na redução da morbimortalidade (96) e retorno ao canal de crescimento físico (102, 103), apesar de um alinhamento pleno não ser alcançado (104). Porém, as desvantagens dos IP's incluem as complicações metabólicas como a dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina, além de características que podem dificultar a adesão (3). Contudo, os NRTI e NNRTI também possuem desvantagens e efeitos adversos. O Quadro 2 apresenta os antirretrovirais disponíveis para a TARV em crianças e adolescentes infectadas pelo HIV.

Quadro 2. Antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Medicamento	Efeitos Colaterais / Adversos
Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeo / Nucleotídeo	
Abacavir (ABC)	Reação de hipersensibilidade (105), especialmente na presença do alelo HLA-B*5701. Náusea, febre, cefaleia, diarreia, exantema, fadiga, sintomas respiratórios, comuns no início do tratamento (3). Potencial de toxicidade mitocondrial (+) e risco de infarto do miocárdio em alguns estudos (105).
Zidovudina (AZT)	Anorexia, fadiga, mialgias e insônia podem ocorrer inicialmente. Lipodistrofia e mielossupressão, especificamente a neutropenia e anemia, em logo prazo. Miopatia, acidose láctica, esteatose hepática. Potencial de toxicidade mitocondrial (++) (105).
Didanosina (ddI)	Pancreatite, neuropatia periférica, esteatose hepática e acidose láctica. Potencial de toxicidade mitocondrial (++++)(105).
Estavudina (d4T)	Neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, exantema, lipodistrofia e acidose láctica (3, 105). Potencial de toxicidade mitocondrial (++++)(105).
Lamivudina (3TC)	Náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, mas geralmente pela administração com outros medicamentos (3, 105). Potencial de toxicidade mitocondrial (+)(105).
Tenofovir (TDF)	Cefaleia, náusea, dor abdominal, vômitos e desmineralização óssea (3). Disfunção tubular renal (3, 105), síndrome de Falconi e nefrotoxicidade (105). Potencial de toxicidade mitocondrial (+)(105).
Inibidores da Transcriptase Reversa não-análogos de Nucleosídeo	
Nevirapina (NVP)	Exantema e elevação em aminotransferases, mas hepatite em cerca de 1% (105). Raramente, síndrome de Steven-Johnson (3). Neutropenia e hiperlactacidemia em superdosagens (105).
Efavirenz (EFV)	Alterações de humor, insônia e sonhos vívidos por conta de manifestações do sistema nervoso central (105). Exantema (3). Hipercolesterolemia, potencial teratogênico (3).
Etravirina (ETR)	Exantema e pode causar náuseas, raramente a síndrome de Stevens-Johnson e reações de hipersensibilidade (3). Dislipidemias a hepatite (105).
Inibidores da Protease	
Atazanavir (ATV)	Toxicidade gastrointestinal (náusea e cefaleia). Exantema, icterícia e hiperbilirrubinemia (3, 105). Hepatotoxicidade rara. Potencial de dislipidemias (+)(105).
Darunavir (DRV)	Toxicidade gastrointestinal (diarreia, náusea e cefaleia) e exantema (3).
Fosamprenavir (FPV)	Toxicidade gastrointestinal (náusea, diarreia, cefaleia e vômito), exantema e risco de infarto do miocárdio (3, 105). Parestesia perioral (3).

Lopinavir (LPV/r)	Toxicidade gastrointestinal (diarreia, náusea e dor abdominal). Potencial de hipertrigliceridemia (+++), de resistência à insulina (+++) e risco de infarto do miocárdio (105).
Ritonavir (RTV)	Toxicidade gastrointestinal (vômito, diarreia, náusea e dor abdominal). Parestesia perioral e exantema (3). Potencial de hipertrigliceridemia (+++) e de resistência à insulina (+++)(105) e risco de infarto do miocárdio (105).
Saquinavir (SQV)	Toxicidade gastrointestinal (diarreia, náusea e desconforto abdominal), exantema e exacerbação de doença hepática (3). Potencial de dislipidemias (+) (105).
Tipranavir (TPV)	Toxicidade gastrointestinal (diarreia, náusea, cefaleia, vômitos) e dislipidemias (105). Maior risco de toxicidade hepática que outros IP, com elevações em transaminases. Hemorragia intracraniana e exantema (3, 105).
Inibidores de Fusão	
Enfuvirtida (T-20)	Reações nos locais de aplicação são comuns, pois a administração é via parenteral. Raramente ocorre reação de hipersensibilidade, glomerulonefrite, trombocitopenia, hiperglicemia, pneumonia e pancreatite (3, 105).
Antagonista de CCR5	
Maraviroque (MVQ)	Diarreia, náusea, cefaleia e fadiga / sintomas músculo-esqueléticos são comuns. Elevação das aminotransferases e, possível, hepatotoxicidade (3, 105). Febre, exantema, infecções respiratórias e hipotensão ortostática (3).
Inibidores da Integrase	
Raltegravir (RAL)	Náusea, tonturas, cefaleia, insônia e fadiga. Eventos mais raros incluem exantema, síndrome de Stevens-Johnson, toxicidade epidérmica, reação de hipersensibilidade, falência renal, rabdomiólise, pancreatite e elevação das aminotransferases (3, 105).

++++ e + significam associações de “forte” a “fraca”, respectivamente (105).
Dislipidemias: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Embora a TARV promova benefícios indiscutíveis, há diversos efeitos colaterais dos medicamentos e do próprio HIV que são difíceis de serem interpretados. Porém, ambos causam complicações hematológicas, disfunção mitocondrial, reações alérgicas e anormalidades metabólicas e cardiovasculares. Os efeitos adversos podem variar de acordo com a severidade da infecção e são comumente relacionados a determinados antirretrovirais ou classes de antirretrovirais (106). Em termos gerais, o principal efeito adverso dos NRTI consiste na toxicidade mitocondrial que é manifestada por neuropatia periférica, miopatia, lipoatrofia ou esteatose hepática com acidose láctica (105). A toxicidade mitocondrial dos NTRI resulta da

inibição da polimerase- γ do DNA mitocondrial e isso ocorre pela semelhança com a polimerase do DNA do HIV na célula hospedeira (105). A polimerase- γ humana é responsável pela replicação do DNA mitocondrial e sua inibição resulta na disfunção de proteínas mitocondriais e perda da capacidade de oxidar ácidos graxos e da função da cadeia transportadora de elétrons. Esse quadro gera um aumento de espécies reativas de oxigênio que leva ao dano de proteínas e lipídios estruturais e no DNA (105), além da menor capacidade de gerar energia por esta via metabólica. Para os NNRTI, os efeitos adversos incluem o exantema, hepatite, manifestações do sistema nervoso central, dislipidemias e neutropenia. Em parte, isto ocorre por conta da metabolização de todos os NNRTI nos hepatócitos (105).

Sobre os IP, apesar da maioria dos efeitos adversos surgirem em longo tempo de exposição, eles incluem toxicidade gastrointestinal manifestada por dor abdominal, náusea, vômito, diarreia. Outros efeitos adversos incluem dislipidemia, resistência à insulina, lipodistrofia, e consequentemente, aumento do risco de infarto do miocárdio, exantema, hiperbilirrubinemia e hemorragia intracraniana. O mecanismo que explica as dislipidemias induzida pelos IP está relacionado ao aumento hepático do LDL-c, que por vez, explica parte do aumento no risco evento cardiovascular. Enquanto que a interferência nos transportadores de glicose pelos IP pode explicar parte da resistência à insulina encontrada nestes pacientes.

McComsey & Leonard (107), Hazra et al. (4) e Fortuny et al. (7) destacaram que toxicidade mitocondrial, lipodistrofia, dislipidemias resistência à insulina, risco de evento cérebro e cardiovascular, baixa densidade mineral óssea e toxicidade renal são as complicações mais presentes em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Essas anormalidades representam um dos maiores desafios atuais na assistência do paciente, uma vez que eles reduzem a adesão à TARV, diminuem a qualidade de vida e aumentam o risco de morbidade e mortalidade precoce (5, 6, 108).

A lipodistrofia pode ser definida como uma síndrome e a apresentação dela no paciente que vivem com HIV pode ocorrer em três fenótipos distintos (30, 34). A lipoatrofia é definida pela redução da gordura em regiões periféricas, como a face, as nádegas, os braços e pernas e isto pode resultar em uma proeminência relativa da musculatura subjacente e da circulação venosa (109). A lipohipertrofia é

caracterizada pelo acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia nos homens e aumento das mamas nas mulheres, bem como o acúmulo da gordura em outros locais como as regiões submentoniana e pubiana (109). O terceiro fenótipo é um misto da lipoatrofia e lipohipertrofia que pode se apresentar simultaneamente (109). A prevalência de lipodistrofia é bastante variável, em função dos diferentes fenótipos e das abordagens utilizadas para caracterizá-la. O *European Paediatric Lipodystrophy Group* apresentou uma estimativa de 26% para qualquer alteração na gordura (31). Sendo que 8,9% apresentou lipohipertrofia central, 7,5% lipoatrofia periférica e 9,6% para uma combinação que incluía mais de um sinal em cada um dos fenótipos anteriores (31). Estudos nacionais mostram que a prevalência de lipodistrofia fica entre 14 e 27% (110, 111), enquanto outros do exterior indicam valores de 40 e 42% (112, 113). Essa variabilidade pode ser influência de outros fatores, como o efeito de antirretrovirais específicos (os IPs), etnia e sexo, progressão da doença, alterações metabólicas e morfológicas concomitantes (110, 112-115). Entretanto, a maior fonte de variação reside sobre o método utilizado para investigar a lipodistrofia, pois a maior parte os estudos tem empregado uma inspeção visual em exame físico em detrimento de técnicas objetivas como a antropometria, impedância bioelétrica e a absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) (116).

O Quadro 3 apresenta os principais estudos que utilizaram técnicas objetivas para a avaliação da gordura corporal em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Em geral, os estudos indicam que uma prevalência de alteração na gordura corporal de 8,3 a 33,3%, sendo predominante a redução da gordura nas extremidades e aumento da no tronco. Embora estas diferenças entre crianças e adolescentes com HIV e grupos controles de comparação não sejam consensuais, o aumento da gordura nessa região está relacionado a alterações metabólicas, como a dislipidemia e resistência a insulina. O uso de estavudina, o estágio avançado da infecção e o sexo feminino são fatores associados à lipodistrofia. O tratamento da lipodistrofia depende da natureza da alteração do tecido adiposo, mas condutas como a substituição da TARV e uso medicação complementar, lipossucção e procedimentos reconstrutivos através de cirurgias plásticas e implementação de programas de exercício físico e dietas tem sido empregadas em adultos (117). Em crianças que vivem com o HIV a lipodistrofia parece ser uma complicação menos presente, entretanto, o processo de puberdade

parecer colocar os adolescentes em vulnerabilidade (115), em parte, devido às alterações hormonais que ocorrem nesta fase.

Quadro 3. Principais estudos sobre lipodistrofia e gordura corporal em crianças e adolescentes com HIV. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Autor, Local e Ano	Delineamento	Amostra	Instrumento/ Técnica	Principais Resultados
Jaquet et al. (30), França (Paris), 2000.	Transversal.	n= 39, idade entre 3 e 18 anos.	Lipodistrofia definida, simultaneamente, por exame físico e antropometria (dobras cutâneas [≥ 2 dp]).	Lipodistrofia foi observado em 13 (33,3%), sendo que oito deles apresentaram lipohipertrofia e dois com fenótipo misto. Razão de gordura do tronco pela extremidade (RTE) foi maior no grupo com lipodistrofia comparado ao sem lipodistrofia. Fenótipo misto comum em adolescentes e naqueles com estado avançado da infecção. Lipodistrofia associada à hiperinsulinemia (7,0 vs 3.0 μ U/ml; p=0,07), mas não à elevação em colesterol total (23% vs 15%; p=0,59) e triglicerídeos (15% vs 11%; p=0,76).
Arpadi et al. (118), EUA (Nova Iorque), 2001.	Longitudinal, seguimento por 1,2 anos.	n=28, pré-púberes, idade entre 4,3 a 12,2 anos. Doze meninos.	Lipodistrofia definida por fenótipo misto obtido pela DXA (gordura total e segmentar [pernas, braços e tronco]).	Lipodistrofia esteve presente em 29% (n=8) dos participantes. O grupo com lipodistrofia aumentou peso corporal e reduziu gordura total e percentual no seguimento, comparado ao grupo sem lipodistrofia que aumentou peso e gordura corporal no seguimento, mas percentual de gordura e RTE permaneceram constantes (p<0,05). Lipodistrofia esteve associada à elevada carga viral, baixo CD4 ⁺ , uso de IP na TARV e Estavadina.
Miller et al. (119), EUA (Boston e Nova Iorque), 2008.	Longitudinal, com grupos de comparação (NHANES e semelhantes). Seguimento de 12 meses.	n=42 (HIV+), 10 anos no <i>baseline</i> ; n=4437 (NHANES); n=16 (controle).	Antropometria (dobras cutâneas e perímetros). Tomografia computadorizada foi usada para imagens da gordura central.	Adolescentes HIV+ apresentaram dobra cutânea subescapular e perímetro da cintura semelhante ao NHANES, embora o IMC seja 0,6 (escore-z) menor. Comparado ao grupo controle, o HIV+ apresentou menores medidas para dobra cutânea e RTE. O tecido adiposo central (visceral e subcutâneo) foi semelhante entre os grupos. Uso de NRTI foi associado ao aumento de tecido adiposo visceral e subcutâneo.
Aldrovandi et al. (14), EUA (37 locais), 2009.	Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.	n= 240 (HIV+ [IP na TARV=161; Não-IP na TARV=79]) e n= 146 (HIV-).	DXA para gordura (total, pernas, braços e tronco). Antropometria (perímetro da cintura e quadril).	Gordura total, percentual e das extremidades foi menor nos grupos HIV+ (usam / não usam IP) comparado aos controles. Não houve diferença entre os grupos na análise da gordura do tronco. A RTE e razão cintura quadril foram maiores no grupo HIV+ com IP na TARV, comparado ao grupo controle.

Arpadi et al. (32), EUA (Nova Iorque), 2009.	Longitudinal, seguimento por 2 anos.	n= 64 (HIV+) e n= 157 (HIV-); 6 a 16 anos.	DXA para análise de gordura (total, pernas, braços e tronco).	HIV+ teve menor gordura nas pernas e maior nos braços e tronco (%) nos momentos de comparação com o HIV-. Decréscimos na perna e acréscimos no braço foram mais pronunciados nos HIV+ ao longo do tempo. O HIV foi explicativo a redução da gordura das pernas e aumento no braço e tronco. Nesse último, a idade, sexo feminino e etnia (hispânica) foram associados. Estavudina prévia esteve associada com um aumento de 4,1% de gordura no tronco comparada com aqueles nunca tratados.
Werner et al. (110), Brasil (Rio de Janeiro), 2010.	Transversal.	n= 43 (51% masculino), idade entre 2 a 16 anos.	Lipodistrofia definida, exame físico, relato do paciente e antropometria (dobras cutâneas [\geq percentil 90]).	Lipodistrofia foi evidenciada em 13,9% dos participantes, sendo que 4,7% apresentou lipohipertrofia. Todos que tinham anormalidade do padrão de gordura também apresentaram alguma alteração nos lipídios. Fenótipo misto não foi observado. Dois participantes apresentaram lipohipertrofia e dobras cutâneas > p90, simultaneamente.
Jacobson et al (120), EUA (15 locais), 2011.	Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.	n= 369 (HIV+) e n=176 (expostos, HIV-); 7 a 16 anos.	Análise da DXA e antropometria (dobras cutâneas e perímetros).	O percentual de gordura corporal no HIV+ é menor comparado aos expostos e ao NHANES, em análises estratificadas por sexo e etnia. Em análises ajustadas, HIV+ tem menor gordura (%) total nas extremidades e maior no tronco e RTE comparado aos expostos. Perímetros da cintura e quadril são menores nos HIV+. Uso, contínuo por toda a vida, de Estavudina esteve associado a baixa gordura nas extremidade e elevada gordura no tronco. Estágio severo da infecção foi associado à RTE. Elevado percentual de gordura foi associado ao elevado LDL-c, HOMA-IR e PAS, enquanto o baixo percentual foi associado com elevado triglicérides e baixo HDL-c. Elevada gordura no tronco e RTE foram associados com elevado triglicérides ($r= 0,18$ e $r= 0,20$, $p<0,001$), PAS ($r= 0,13$ e $r= 0,10$, $p<0,05$) e baixo HDL-c ($r= -0,16$ e $r= -0,15$, $p<0,01$).

<p>Palchetti et al. (111), Brasil (São Paulo), 2013.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n=40, pré-pubescentes (9,8 anos). 82,5% nos estágios B e C.</p>	<p>Lipodistrofia definida por exame físico. IMC, dobras cutâneas, perímetros e DXA foram realizados.</p>	<p>Lipodistrofia em 27,5% dos participantes, 7,5% (n=3) tinha lipohipertrofia e 10% (n=4) fenótipo misto. Lipodistrofia associada à TRIGLICERÍDEOS elevado (160,6 vs 112,7 mg.dL⁻¹; p=0,004), baixo HDL-c (34,6 vs 45,9 mg.dL⁻¹; p=0,019) e estatura (36,4 vs 6,9 %; p=0,020) comparado a ausência de lipodistrofia. A RTE por antropometria teve uma associação forte com a lipodistrofia e com RTE por DXA (r=-0,69; p=0,0001). RTE teve relação positiva com a insulina (r=0,48; p=0,001) e o HOMA-IR (r=0,45; p=0,004).</p>
<p>Arpadi et al. (121), África do Sul (Joanesburgo), 2013.</p>	<p>Transversal, após um estudo de intervenção.</p>	<p>n=156 (52% meninos), idade entre 3,3 a 7,3 anos.</p>	<p>Lipodistrofia definida por exame físico. Antropometria a partir de perímetros e dobras cutâneas. BIA também foi utilizada.</p>	<p>Lipodistrofia em 8,3% (n=13 [n=6, lipohipertrofia]), dos participantes 11,5% (n=18) tinha algum sinal sugestivo. Sem diferenças no colesterol total, HDL-c, LDL-c, glicose, HOMA-IR e PCR entre os grupos, mas triglicérides elevados (%) foi evidente no grupo com lipodistrofia. O grupo com lipodistrofia tem mais gordura no tronco, assim como maiores valores de RTE, comparado aos sem lipodistrofia. Crianças em TARV^{lopinavir/ritonavir} tem maior gordura corporal que aqueles em TARV^{nevirapina} em dois anos de uso, pela análise de dobras cutâneas e impedância bioelétrica. Baixa área de gordura na perna em ambos os grupos. TARV^{nevirapina} apresentou maior RTE comparado ao TARV^{lopinavir/ritonavir} (0,57 vs 0,55; p=0,034).</p>
<p>Cohen et al. (122), Holanda (Amsterdã) e África do Sul (Cidade do Cabo), 2015.</p>	<p>Longitudinal, 3,5 anos de seguimento.</p>	<p>n=175 HIV+ (n=98, Amsterdã; n=75, Cape Town). n=43 HIV-.</p>	<p>DXA para análise de gordura total e segmentar (pernas, braços e tronco).</p>	<p>Gordura corporal das extremidades esteve reduzida no grupo com HIV comparado aos controles. HIV+ tem -0,6 e -1,7 escore-z do braço e da perna no <i>baseline</i>. Os controles apresentaram 0 e -0,9, respectivamente. O uso de Estavadina esteve associado à redução da gordura das extremidades (escore-z do braço -0,5838; p=0,001). Houve relação positiva do sexo feminino com a gordura do tronco e das extremidades.</p>

DXA: absorciometria por dupla emissão de raios-X; RTE: razão da gordura do tronco pela extremidade; HDL-c: lipoproteína de colesterol de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*; TARV: terapia antirretroviral combinada; PCR: proteína C-reativa; IP: inibidores de protease; PAS: pressão arterial sistólica; EUA: Estados Unidos da América.

Dislipidemias são alterações clínicas nos lipídios circulantes, e em pacientes que vivem com HIV se configuram em outro efeito adverso do vírus e da TARV (3, 16, 123). Especificamente, a dislipidemia se manifesta pela elevação nos níveis de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e pela redução nos níveis de HDL-c. Estas alterações têm mecanismos que envolvem também a resistência à insulina e redistribuição da gordura (16); porém, a dislipidemia pode ocorrer sem a presença definitiva destes últimos, indicando que mecanismos independentes estão envolvidos em anormalidades dos lipídios e carboidratos. Ainda, as dislipidemias podem ser um marcador sensível e precoce de manifestações da doença (123). Jaquet et al. (30), por exemplo, sugeriram que alterações subclínicas podem preceder as alterações morfológicas na gordura corporal, haja vista que 23% dos participantes do seu estudo apresentaram dislipidemia mas não lipodistrofia.

O HIV contribui para a redução dos níveis de HDL-c pelo prejuízo nos mecanismos de transporte e efluxo de macrófagos, pela estimulação da lipase endotelial e fosfolipase e, junto à hipertrigliceridemia, torna o HDL-c um substrato mais susceptível à “limpeza” pela lipase nos hepatócitos (123). Enquanto, a elevada concentração de interferon- α devido à presença do HIV prejudica a “limpeza” dos triglicerídeos no plasma, assim como a elevação no TNF- α interfere no metabolismo dos ácidos graxos e na oxidação lipídica, suprimindo a lipólise (123). A TARV causa dislipidemia pelo prejuízo na hidrólise de lipoproteínas e no transporte intracelular dos ácidos graxos. Especificamente, os IP's são associados ao acúmulo de gordura na célula muscular, o que causa resistência à insulina e aumento de apolipoproteína B, além da redução na expressão de receptores para LDL-c, aumentando os seus níveis circulantes (123). Embora os NRTI também causem toxicidade mitocondrial, os efeitos dos IP parece ser evidentes (16). A inibição da polimerase- γ do DNA mitocondrial e da citocromo C oxidase, leva inibição da biogênese mitocondrial e disfunção da cadeia respiratória, respectivamente, causando uma redução na produção de energia pela via aeróbia. Esse mecanismo e a alteração no metabolismo lipídico têm sido utilizados para conjecturar a ligação entre lipoatrofia nos adipócitos, resistência à insulina no músculo esquelético, secundários às dislipidemias (123).

Estima-se que 50% ou mais das crianças e adolescentes que vivem com o HIV e recebem TARV apresentarão anormalidades no

perfil lipídico, especialmente no colesterol total e LDL-c (3). O Quadro 4 apresenta os principais estudos sobre dislipidemias em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Em geral, os estudos indicam que as alterações mais presentes nos lipídios estão no colesterol total e triglicérides, embora, cerca da metade tenham alterações no LDL-c e HDL-c. As dislipidemias estão associadas ao uso de IP na TARV, a lipohipertrofia, ao sexo feminino e ao melhor quadro clínico, considerando a preservação / restauração dos linfócitos T CD4+ e redução da carga viral.

A conduta inicial no tratamento das dislipidemias é a modificação do estilo de vida com dietas de baixo conteúdo lipídico e o aumento dos níveis de atividade física e/ou exercícios físicos aeróbios (3, 16). A mudança de regimes de IP na TARV para NRTI ou IP de menor potencial de desenvolvimento de dislipidemias também é uma estratégia na redução de triglicérides e colesterol total (16). Entretanto, para aqueles que não respondem em seis a 12 meses o uso de agentes hipolipemiantes parecem ser uma alternativa (3).

Em contraste com a dislipidemia, a resistência à insulina ou perturbações na glicemia, que podem definir a diabetes mellitus tipo II, são menos comuns em crianças e adolescentes que vivem com o HIV (29). Em termos gerais a resistência à insulina é uma resposta biológica menor do que a esperada para uma dada concentração de insulina. O *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) tem sido utilizado como um marcador de resistência à insulina, sob a argumentação de que dois parâmetros, a insulina e glicose plasmáticas utilizadas no seu cálculo, podem predizer a sensibilidade à insulina comparada ao método de referência ($r= 0,88$; $p<0,0001$) (29, 124). Embora haja limitações o HOMA-IR é considerado um método importante para a prática clínica, pois é simples, factível e passível de diversas aplicações clínicas (125).

No contexto pediátrico do HIV, os estudos que abordaram a resistência à insulina (Quadro 4) demonstraram que as alterações na glicemia são pouco frequentes (de 0,4% a 3%) e ausentes em alguns estudos. A normalidade no metabolismo da glicose foi observada, mais expressivamente, pela hiperinsulinemia e prejuízos na tolerância à glicose em outros estudos (14, 24, 31). Entretanto, quando analisado pelo HOMA-IR, foi observada resistência à insulina com prevalência entre 6,8 a 46% (24-26). O HOMA-IR foi associado ao aumento do

perímetro da cintura, sexo feminino, uso de zidovudina e didanosina. A glicose e insulina ainda foram associadas uso de IP na TARV, especialmente o ritonavir. O aumento da glicose esteve associado ao aumento em colesterol total, triglicerídeos e razões aterogênicas (colesterol total/HDL-c e LDL-c/HDL-c). Enquanto um estudo verificou o aumento da insulina e HOMA-IR em um ano de seguimento (126), outro estudo, em seguimento por oito anos, não constatou mudanças significativas provocadas pelo regime de TARV (127).

O tratamento inicial da resistência à insulina, ou mesmo da diabetes mellitus tipo II, é a mudança no estilo de vida a partir do momento de diagnóstico. O tratamento medicamento de adolescentes pode incluir a metformina e insulina exógena, combinadas ou isoladamente. O tratamento inicial é determinado pelos sintomas, severidade da hiperglicemia e a presença / ausência de cetose / cetoacidose. O objetivo do tratamento inicial é reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para <6,5% (128).

Quadro 4. Principais estudos sobre dislipidemias e resistência à insulina em crianças e adolescentes com HIV. Estudo Saúde PositHIVA, Florianópolis, Brasil – 2017.

Autor, Local e Ano	Delineamento	Amostra	Parâmetros	Principais Resultados
European Paediatric Lipodystrophy Group (31), Europa (18 locais), 2004.	Transversal, multicêntrico.	n=280, idade entre 3 a 18 anos (mediana de 9,7 anos).	Colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, LDL-c e glicose, em jejum.	27% têm colesterol total elevado e 21% têm triglicerídeos elevados, estas condições são associadas entre si. Colesterol total elevado esteve associado ao sexo feminino, lipohipertrofia, uso de IP na TARV e de Ritonavir. Triglicerídeos elevados este associado ao estágio avançado da infecção, lipoatrofia, uso de IP na TARV e de Ritonavir e Estavudina. TARV com Ritonavir e Estavudina aumenta em 4x o risco de triglicerídeos elevados. Na redistribuição da gordura corporal, 37% destes têm colesterol total elevado e 34% triglicerídeos elevados, 51% tem alguma dislipidemia.
Beregszaszi et al. (129), França (Paris), 2005.	Longitudinal, multicêntrico, seguimento de dois anos.	n=130 (mediana de 10 anos), 64 meninos.	Colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, glicose e insulina, em jejum. OGTT.	Entre os participantes, 19% tinham HDL-c baixo e 22,3 e 15.4% tinham valores elevados de colesterol total e triglicerídeo, respectivamente. Nenhum tinha alteração na glicemia e 1/32 teve prejuízo na tolerância à glicose. Hiperinsulinemia ocorreu em 13,2%. Após dois anos, não mudou a proporção de casos anormais de lipídios e da glicemia, mas houve um aumento da hiperinsulinemia (13,2 vs 25,6%; p=0,01). NRTI na TARV foi associado ao baixo HDL-c. Estágio pós-púbere de maturação, estágio avançado da infecção e uso de IP na TARV foram associados às alterações biológicas simultâneas.
Chantry et al. (126), EUA (Nova Iorque), 2008.	Longitudinal, multicêntrico, seguimento de um ano.	n= 97, (pré-púberes) 5,9 anos de idade. Grupo controle (NHANES)	Colesterol total, triglicerídeo, LDL-c, HDL-c, colesterol total / HDL-c, glicose, insulina e HOMA-IR, em jejum.	HIV+ têm anormalidades de HDL-c (21 vs 4%) e colesterol total/HDL-c (37 vs 17%) comparado aos controles, mas não de LDL-c, colesterol total e triglicerídeo. Insulina e HOMA-IR aumentaram após um ano, assim como o colesterol total, HDL-c e LDL-c. Aumento no HDL-c e redução no colesterol total/HDL-c estão associados ao aumento de linfócito T CD4+ (0,67 e -0,71 escore-z para cada 10% de CD4+). Aumento no colesterol total foi observado naqueles com carga viral indetectável. TARV com IP e NNRTI foi associada ao aumento do colesterol total/ HDL-c.

<p>Miller et al. (119), EUA (Boston e Nova Iorque), 2008.</p>	<p>Longitudinal, com grupos de comparação (NHANES e semelhantes). Seguimento de 12 meses.</p>	<p>n=42 (HIV+), 64% meninas, média de 10 anos no <i>baseline</i>; n=4437 (NHANES); n=16 (controles).</p>	<p>Colesterol total, triglicerídeo, LDL-c, HDL-c, em jejum.</p>	<p>Triglicerídeo elevado (136 vs 90 mg.dl⁻¹; p<0,001) e HDL-c baixo (47 vs 54 mg.dl⁻¹; p<0,001), o que representa uma diferença de 89% e 13%, respectivamente, do NHANES. Não houve diferença para o colesterol total e LDL-c. IP na TARV foi associado ao aumento de triglicerídeo, LDL-c e HDL-c e NNRTI na TARV ao aumento de HDL-c. Estavudina foi associado ao aumento de triglicerídeo e carga viral à redução de HDL-c.</p>
<p>Aldrovandi et al. (14), EUA (37 locais), 2009.</p>	<p>Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.</p>	<p>n= 240 (HIV+[IP na TAR=161; Não-IP na TARV=79]) e n= 146 (HIV-); 7 a 24 anos.</p>	<p>Colesterol total, triglicerídeo, LDL-c, HDL-c, colesterol não-HDL-c, glicose, insulina, pró-insulina e HOMA-IR, em jejum.</p>	<p>IP na TARV tiveram elevado colesterol total, triglicerídeo, LDL-c, colesterol não-HDL-c e baixo HDL-c comparado ao grupo controle. Ainda, apresentou colesterol total (29 vs 10%), LDL-c (19 vs 6%), HDL-c (10 vs 4%) e triglicerídeo (52 vs 13%). Triglicerídeo e HDL-c, alto e baixo, respectivamente, no grupo HIV+ sem IP na TARV. Insulina foi maior nos grupos HIV+. No grupo com IP na TARV, a insulina e glicose foram ainda maiores e 0,7% apresentou glicemia anormal. Cada ano de uso de Ritonavir há aumento de 2,5% no colesterol total, 2,4% no LDL-c, 3,7% no colesterol não-HDL-c e 7,7% no triglicerídeo.</p>
<p>Werner et al. (110), Brasil (Rio de Janeiro), 2010.</p>	<p>Transversal</p>	<p>n=43 (idade entre 2 e 16 anos) 51% meninos.</p>	<p>Colesterol total, triglicerídeo HDL-c, LDL-c, glicemia em jejum.</p>	<p>Entre os participantes 88,3% tinham dislipidemia, presente em 30,2% (triglicerídeo), 21,4% (LDL-c), 32,6% (colesterol total) e 79,1% (HDL-c). Todos que apresentaram lipodistrofia tinham alguma alteração no perfil lipídico. Nenhum participante demonstrou alteração no teste de tolerância a glicose. Não houve associação entre alteração no perfil lipídico e TARV, porém aqueles com maior tempo de TARV tiveram alteração no LDL-c.</p>
<p>Contri et al. (130), Brasil (Ribeirão Preto), 2011.</p>	<p>Longitudinal (seis meses), dois momentos de avaliação.</p>	<p>n= 59 HIV+([n= 23] IP na TARV e [n= 36] sem IP na TARV)]. 3 a 17 anos.</p>	<p>Colesterol total, triglicerídeo, LDL-c, HDL-c e colesterol não-HDL-c, em jejum.</p>	<p>Triglicerídeo e colesterol não-HDL-c foram maiores no grupo HIV+ que usou IP na TARV, nos dois momentos de avaliação. A proporção de HIV+ com hipertrigliceridemia foi maior no grupo com IP na TARV comparado ao sem IP na TARV nos dois momentos (1º: 39 vs 2,7%; p=0,0003 e 2º: 34,6 vs 8,3%; p=0,001). Colesterol total e HDL-c não foram diferentes entre os grupos, entretanto o LDL-c foi um pouco mais alto no grupo IP na TARV após o seguimento de seis meses.</p>

<p>Dimock et al. (24), EUA (Bethesda), 2011.</p>	<p>Longitudinal (26,4 meses).</p>	<p>n=39, 17,1 anos de idade no <i>baseline</i>.</p>	<p>Colesterol total, triglicérideo, LDL-c, HDL-c, insulina, glicose e HOMA-IR, em jejum.</p>	<p>Dislipidemia em 52% (triglicérideo), 36% (HDL-c), 18% (LDL-c) e 25% (colesterol total) dos participantes. Prejuízo na tolerância à glicose presente em 15% e 46% demonstrou resistência à insulina (HOMA-IR). Tempo de zidovudina foi inversamente relacionado à resistência à insulina ($r=0,31$; $p= 0,03$). Participantes com HOMA-IR > 4 tinham mais chance de terem recebido Didanosina e Estavudina, assim como esta condição esteve associada ao elevado triglicérideo e perímetro da cintura. Prejuízo na tolerância à glicose esteve associado ao elevado colesterol total, triglicérideo e colesterol total/HDL-c. Essa condição também esteve associada ao elevado percentual de gordura corporal. Carga viral é um preditor, independente, de HDL-c, assim como o uso de Ritonavir foi positivamente relacionado ao LDL-c.</p>
<p>Hazra et al. (25), América Latina (14 locais [12= Brasil, 1= Peru, 1=México]), 2013.</p>	<p>Transversal, multicêntrico.</p>	<p>n=249, 7,5 anos de idade. 53% meninas.</p>	<p>Colesterol total, triglicérideo, LDL-c, HDL-c, insulina, glicose e HOMA-IR, em jejum.</p>	<p>Anormalidades nos lipídios foram observadas para o colesterol total (12,7%), HDL-c (21,4%), LDL-c (13,0%) e triglicérideo (33,6%). O tipo de TARV foi associado ao colesterol total e ao HDL-c. Aquele com uso de IP na TARV tinham taxas mais altas de triglicérideo elevado, comparado aos sem IP na TARV. HOMA-IR anormal foi observado em 6,8% (n=17) dos participantes e a associação desse parâmetro foi observada com o sexo, mas não para a TARV (tipo e tempo), carga viral, CD4+ ou parâmetros outros de crescimento. Apenas um participante (0,4%) teve glicemia anormal.</p>
<p>Fabiano et al. (127), Itália (Milão), 2013.</p>	<p>Longitudinal, seguimento de oito anos.</p>	<p>n=24 (idade entre 5 e 17 anos), 50% meninos.</p>	<p>Colesterol total, triglicérideo, LDL-c, HDL-c, insulina, glicose e HOMA-IR, em jejum.</p>	<p>Os níveis de colesterol total, LDL-c e triglicérideo aumentaram do <i>baseline</i> comparado ao oitavo ano de seguimento, enquanto que o HDL-c, a glicose, a insulina e o HOMA-IR reduziram em suas concentrações. O aumento linear do colesterol total correspondeu a $2 \text{ mg.dL}^{-1}.\text{ano}^{-1}$ e o aumento do triglicérideo correspondeu a $4 \text{ mg.dL}^{-1}.\text{ano}^{-1}$. A insulina decresceu, linearmente, $0,3 \mu\text{U.L}^{-1}.\text{ano}^{-1}$, assim como o HOMA-IR em $0,08 \text{ unidades.ano}^{-1}$. A probabilidade de triglicérideo elevado no <i>baseline</i> foi de 3% e isto aumentou para 11% após oito anos.</p>

<p>Blázquez et al. (26), Espanha (Madri) (6 locais), 2015.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n=99 (57 meninas), de 12 a 20 anos de idade (média de 15,3).</p>	<p>Colesterol total, triglicérideo, LDL-c, HDL-c, insulina, glicose e HOMA-IR, em jejum.</p>	<p>Anormalidades nos lipídios foram encontradas em 27,2% para colesterol total, 25,9% para o LDL-c, 14,1% para o HDL-c e 39,8% para o triglicérideo. O uso de IP na TARV + foi associado ao alto triglicérideo (128,5 vs 85 mg.dl⁻¹, p =0,022). Níveis inadequados de HDL-c foram associados ao aumento do perímetro do abdômen (78 vs 72,7 cm; p =0,04). Quatro (4,6%) participantes mostraram anormalidades na glicemia e 30,6% resistência à insulina pelo HOMA-IR. Em análises ajustadas por vários fatores de confusão, a resistência à insulina foi associada ao maior escore-z do perímetro da cintura (OR= 3,92; p=0,03).</p>
<p>Bwakura-Dangarembizi et al. (131), Zimbábwe e Uganda, 2015.</p>	<p>Longitudinal, seguimento por 3 anos.</p>	<p>n=319, (3 meses a 17 anos), em quatro grupos, sendo TARV com Lamivudina + Abacavir + (A: Nevirapina ou Efavirenz; B Zidovudina/ breve e C: Zidovudina/ longo)</p>	<p>Colesterol total, triglicérideo, LDL-c, HDL-c, e glicose, em jejum.</p>	<p>Colesterol total, HDL-c, e triglicérideo foram mais baixos no grupo “C” comparado ao “A”. O HDL/triglicérideo foi mais baixo no grupo “C” comparado “A” e “B”, assim como o colesterol total/triglicérideo para a mesma comparação. Entre os participantes 25,4% tem colesterol total elevado, poucos pertencem ao grupo “C” e 39/81 tem histórico familiar de hipertensão e acidente vascular encefálico. Porém, 174 (55,1%) têm baixo HDL-c e a maioria está no grupo “C”. O triglicérideo, LDL-c e glicemia foram semelhantes em todas as estratégias de TARV. LDL-c foi mais alto no grupo com Efavirenz comparado ao Nevirapina. Foi observada uma correlação entre colesterol total e triglicérideo (r= 0,30), outras correlações mais baixas foram encontradas, mas não com a antropometria.</p>

IC: intervalo de confiança; HDL-c: lipoproteína de colesterol de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidores de protease; HOMA-IR: *homeostatic model assesment for insulin resistenace*; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; NNRTI: inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo; EUA: Estados Unidos da América.

Na população geral, os fatores de risco cardiovasculares como o aumento da gordura corporal, dislipidemias e resistência à insulina na infância e adolescência estão associadas aos eventos cardiovasculares na idade adulta (37) e ao marcador de aterosclerose subclínica, o aumento da EMic. Entretanto, na compreensão de que a inflamação é o mecanismo central da patogênese da doença cardiovascular aterosclerótica, que envolve uma sequência de eventos que lesiona e modifica a estrutura e função do endotélio (20). Biomarcadores de inflamação crônica como a PCR, o TNF- α e a interleucina-6 estão presentes no sangue e tem sido utilizado para no estudo aterosclerose (20, 132). A PCR é o mediador inflamatório mais estudado, tendo em vista a sua capacidade preditiva de desfechos aterotrombóticos em adultos (133, 134). Contudo, a IL-6 e o TNF- α são marcadores de inflamação sistêmica com atividade pró-inflamatória que tem sido capazes de predizer risco de eventos coronários (134).

A PCR é um reactante de fase aguda, sintetizada pelo fígado, que aumenta significativamente em resposta ao trauma, infecção ou algum outro estímulo de inflamação (133, 134). Um dos atrativos da PCR é a sua estabilidade pré-analítica no soro ou plasma, em temperatura ambiente ou congelada, até mesmo por longos períodos. A PCR é tem pontos de corte definidos que indicam um estado de inflamação aguda ($>10 \text{ mg.L}^{-1}$) ou crônica de baixo grau (baixo [$<1,0 \text{ mg.L}^{-1}$], médio [$1,0$ a $3,0 \text{ mg.L}^{-1}$] e alto [$> 3,0 \text{ mg.L}^{-1}$]) com poder preditivo de eventos cardiovasculares (133). A IL-6 é uma citocina secretada por macrófagos, linfócitos T, células endoteliais, adipócitos, fígado e musculo esquelético (135). Ela está relacionada à resposta pró-inflamatória inicial onde induz a produção de proteínas de fase aguda no fígado e influencia a imunidade adaptativa, pela produção de anticorpos e proliferação de linfócitos B (135). O TNF- α é uma citocina secretada por macrófagos e linfócitos T e tem a função primária de regular a resposta imune (ativação de neutrófilos), na vasculatura ele promove a inflamação e no fígado induz a produção de proteínas de fase aguda (135). Elevados níveis circulantes de TNF- α estão associados ao catabolismo e, conseqüentemente, à perda de massa muscular e gordura corporal e a indução de morte celular em várias células (135). A desregulação do TNF- α está associada a doenças cardiovasculares e metabólicas, especialmente, a resistência à insulina (35, 136).

Em pacientes pediátricos que vivem com HIV, a inflamação crônica tem sido documentada como um fator de risco para a

mortalidade para todas as causas, independente dos fatores de risco tradicionais (27, 28). Diversos estudos, majoritariamente em adultos, tem demonstrado que os biomarcadores de inflamação crônica encontram-se exacerbados (21, 22), tendo em vista a PCR (15, 27, 28, 99, 100, 137, 138), IL-6 (99, 100, 137, 138) e TNF- α (100, 137, 138), que conseqüentemente, leva à morbidade, senescência e mortalidade precoce de adultos que vivem como HIV (6, 137, 139-143). O estudo *Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy* demonstrou *odds ratio* de 2,2 (PCR) e 1,7 (IL-6) de mortalidade por todas as causas, independente de diversos fatores de confusão (27).

O Quadro 5 apresenta os principais estudos que abordaram os biomarcadores de inflamação crônica, disfunção metabólica e do endotélio. Em geral, os estudos com crianças e adolescentes que vivem com o HIV demonstraram que a PCR está elevada, comparado aos controles, embora não seja um consenso. Ainda, poucos estudos avaliaram o TNF- α e a IL-6, mas indicaram um aumento desses biomarcadores de inflamação crônica. Pode-se observar no Quadro 5, uma relação positiva entre os indicadores antropométricos (IMC e razão cintura-quadril) e a gordura corporal com a PCR, IL-6 e TNF- α . Além de as dislipidemias serem frequentemente associadas aos marcadores de inflamação (PCR, TNF- α). Como um comportamento esperado, a PCR e TNF- α estavam aumentados com aumentos na elevação da carga viral e diminuídos em um bom estado imunológico.

A aterosclerose é, fundamentalmente, uma doença inflamatória (132) com processos etiológicos interrelacionados, que incluem distúrbios lipídicos, ativação plaquetária, trombose, disfunção endotelial, respostas pro-inflamatórias, estresse oxidativo ativação de células esponjosas vasculares, alterado metabolismo na matriz, remodelação e fatores genéticos (144). Farrugia et al.(145), explicam que a pessoa que vive com o HIV pode desenvolver doença cardiovascular por mecanismos distintos: 1) por o HIV estar associado aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais; 2) pelo HIV estar envolvido na etiologia de doenças cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão arterial), de forma independente do fatores de risco tradicionais (pela ativação imune e inflamação); 3) pela TARV afetar os fatores de risco tradicionais ou diretamente resultar em aterosclerose.

Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais que estão associados com a lesão ao endotélio incluem as partículas oxidadas de

LDL-c, hiperglicemia, o uso de tabaco e a pré-disposição genética (20). Porém, na situação da infecção pelo HIV, pode-se adicionar o efeito de ativação crônica do sistema imune pelo HIV, o potencial estresse oxidativo causado pela TARV e os demais fatores de risco cardiovasculares tradicionais (20). Embora o colesterol total tenha sido relacionado à doença cardiovascular, o efeito aterogênico depende da sua estrutura. Em outras palavras, o LDL-c pode atuar direta ou indiretamente para a lesão endotelial, para a proliferação de células esponjosas resultando no acúmulo de lipídios e progressão para a aterosclerose e formação da placa de ateroma (146).

Entre os marcadores de aterosclerose subclínica, a EMÍc tem sido considerada um marcador que reflete mudanças na estrutura do endotélio, que no processo inflamatório e de remodelação se torna cada vez mais espessa, especialmente na presença da inflamação crônica, de fatores de risco cardiovasculares e de quadros infecciosos como a infecção pelo HIV (145, 147). A EMÍc é um parâmetro não-invasivo, reprodutível e sensível para identificar e quantificar as alterações subclínicas a partir de uma ultrassonografia (38). O Quadro 5, apresenta os parâmetros cardiovasculares investigados em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Entre os estudos, seis de oito, demonstraram EMÍc aumentada no grupo infectado pelo HIV comparado aos controles. Em síntese, a EMÍc aumentada está relacionada à idade, infecção pelo HIV, à TARV prolongada, à dislipidemia e ativação imune, e inflamação (PCR).

Quadro 5. Principais estudos sobre inflamação crônica e alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Autor, Local e Ano	Delineamento	Amostra	Parâmetros	Principais Resultados
Bonnet et al. (41), França (Paris), 2004.	Transversal, com grupo controle.	n= 49 (HIV+) e n= 24 (HIV-), pareados por sexo e idade.	EMic comum, rigidez arterial (complacência e distensibilidade).	A EMic no grupo HIV+ não foi diferente do grupo controle (0,47 vs 0,49 mm; p=0,72), embora a complacência, distensibilidade, mudanças sistólicas-diafólicas relativas no diâmetro das arterial e dilatação fluxo-mediada, que indicam a rigidez arterial, foram menores no grupo HIV+. Não há diferenças nas variáveis cardiovasculares no grupo HIV+ quando comparados em TAVR e nunca tratados. Embora a dislipidemia tenha sido encontrada em 17/49 crianças e adolescentes HIV+, não houve associação com as variáveis cardiovasculares.
Charakida et al. (8), Inglaterra (Londres), 2005.	Transversal, com grupo controle.	n= 83 (HIV+) e n= 59 (HIV-), sem pareamento formal.	PCR, EMic comum.	Grupo HIV+ possui EMic superior quando comparado ao grupo controle (0,60 vs 0,47 mm; p<0,0001), assim como elevada PCR (0,6 vs 0,2 mg.dL ⁻¹ ; p<0,0001). A idade foi associada ao aumento da EMic apenas no grupo HIV+, sendo que para cada ano há um aumento de 0,005mm na EMic. Enquanto que exposição ao IP na TARV foi associação ao aumento EMic, comparado aos HIV+ não tratados e aos controles (p=0,04 e p=0,01, respectivamente). O grupo HIV+ demonstrou alterações metabólicas comparadas ao controle (triglicérideo, colesterol não-HDL-c e HDL-c).
McComsey et al. (12), EUA (Cleveland e Ohio), 2007.	Transversal, com grupo controle.	n= 32 (HIV+) e n= 32 (HIV-), pareados por idade, sexo, etnia e IMC.	PCR, EMic comum e interna.	Grupo HIV+ tem EMic, comum e interna, mais espessas comparado ao controle (0,50 vs 0,45 mm; p=0,01 e 0,45 vs 0,40 mm; p=0,002, respectivamente). No grupo HIV+, não há diferenças na EMic quando comparados em função do uso de IP na TARV; ainda, grupo HIV+ tem alterações metabólicas (colesterol total, triglicérideo, insulina, HOMA-IR) comparado ao controle e uma tendência de PCR superior (0,7 vs 0,4 mg.L ⁻¹ ; p=0,10). Apenas o tempo de TARV demonstrou correlação com a EMic, embora a duração de IP na TARV, fatores de risco tradicionais e da infecção pelo HIV tenham sido testadas.

Giuliano et al.(15), Brasil, (Florianópolis), 2008.	Transversal, com grupo controle.	n= 83 (HIV+) e n= 83 (HIV-), pareados por sexo, idade e nível econômico.	PCR, EMIC comum, média e máxima.	Grupo HIV+ demonstrou elevada PCR e alterações metabólicas (HbA1c, HDL-c e triglicerídeo) comparado ao controle, maior EMIC média e máxima (480 vs 426 µm; p<0,001 e 599 vs 525 µm; p<0,001, respectivamente). Uso de IP na TARV não esteve associado a maiores níveis de EMIC ou PCR, embora tenha demonstrado maior colesterol total e triglicerídeo. Naqueles com EMIC elevada para a idade, demonstrou-se associado o uso de Estavadina e Efavirenz, elevado RTE, LDL-c, colesterol total e linfócito CD8+, presença de lipomatofia e baixo linfócito T CD4+. Com exceção da RTE e LDL-c, substituído pela dobra cutânea supraílica, as mesmas variáveis explicaram 75% das alterações na EMIC.
Ross et al. (11), EUA (Cleveland e Ohio), 2010.	Transversal, com grupo controle.	n= 27 (HIV+) e n= 31 (HIV-), pareados por idade, sexo, etnia e IMC.	PCR, TNF- α , sTNFr1, IL-6, EMIC comum e interna.	Grupo HIV+ tem alterações metabólicas (triglicerídeo, colesterol total, LDL-c e HOMA-IR) comparadas ao controle, embora a EMIC tenha sido semelhante. Citocinas pró-inflamatórias são semelhantes entre o grupo HIV+ e o controle, com exceção da PCR, que está aumentada no primeiro (3,12 vs 0,96 mg.L ⁻¹ ; p=0,02). EMIC interna foi negativamente correlacionada com o colesterol total e linfócito CD4+, e positivamente, com o IMC e marcadores pró-inflamatórios (PCR, IL-6, sTNFr1) no grupo HIV+. No modelo multivariado, a idade e PCR explicam a EMIC interna (41%), enquanto a PCR e sexo (feminino) a EMIC comum (35%).
Vigano et al. (39), Itália (Milão), 2010	Transversal, com grupo controle.	n= 23 (HIV+) e n= 19 (HIV-), de 17 a 23 anos, pareados por idade, sexo e IMC.	EMIC comum e PA.	A PA, o perfil lipídico e glicêmico foi semelhante entre o grupo HIV+ e controle. A EMIC foi maior no grupo HIV+ comparado ao grupo controle (0,5 vs 0,4 mm; p < 0,001), assim como o seu escore-z (2,1 vs -0,4; p<0,001). Um aumento da EMIC em 0,13 e 0,08 mm foi associado à infecção pelo HIV e ao sexo masculino, respectivamente (p<0,001), estas variáveis explicaram 54% da EMIC. A duração da TARV, especialmente em participantes com longo tempo de exposição, foi associada à EMIC (R ² _{ajustado} = 0,42; p=0,019).

Cervia et al. (148), EUA (New York), 2010.	Longitudinal, multicêntrico, seguimento de 48 semanas.	n= 49 (43% meninos) HIV+, com 7,0 anos de idade.	TNF- α , IL-6, IL- 1 β .	Citocinas pró-inflamatórias elevadas foram observados em 28/48 (IL-1 β) e em 49/49 (TNF- α , IL-6) dos participantes. Médias geométricas do <i>baseline</i> foram 0,19, 4,7 e 2,1 pg.mL ⁻¹ , respectivamente. TNF- α diminuíram com o início/mudança da TARV. Cada incremento de 10% dos linfócitos T CD4+ estão associados às reduções de 26% e 31% para o TNF- α e IL-6, respectivamente. Elevada IL-6 está associada ao baixo escore-z do percentual de gordura e colesterol total. Grandes reduções no TNF- α estão associadas à baixa razão aterogênica (colesterol total/HDL-c) e elevado HDL-c depois de 48 semanas.
Miller et al. (18), EUA (Miami), 2010.	Transversal, com grupo controle.	n= 106 (HIV+ [12,3 anos]) e n= 55 (HIV- [12,3 anos]).	PCR, IL-6.	O grupo HIV+ tem níveis elevados de IL-6 comparado aos controles, independente do sexo, idade, etnia e IMC. Para a PCR foi observada apenas uma tendência (p= 0,08). A PCR foi positivamente correlacionada a razão cintura-quadril e gordura corporal (total e tronco). No grupo HIV+, cada desvio-padrão de aumento na razão cintura-quadril está associado ao aumento na IL-6 (18%) e PCR (59%).
Miller et al. (20), EUA (15 locais) e Porto Rico, 2012.	Transversal, com grupo controle.	n= 226 (HIV+ [12,3 anos [n=89 Hiperlipidemia]]) e n=140 (expostos ao HIV, mas não infectados [10,1 anos [n=40 Hiperlipidemia]]).	PCR, IL-6.	A idade e o escore-z do IMC foram positivamente associados à PCR, e IL-6. Na análise multivariada do grupo HIV+ o escore-z do IMC foi associado aos elevados níveis de PCR. Dislipidemia (colesterol total, LDL-c, triglicérideo e HDL-c) foi positivamente associada a IL-6. A carga viral foi associada à inflamação (PCR) e disfunção do endotélio (marcadores sanguíneos de adesão ao endotélio).

<p>Eckard et al. (42), EUA (Cleveland e Ohio), 2014.</p>	<p>Longitudinal, seguimento por 144 semanas e com grupo controle.</p>	<p>n= 34 (HIV+) e n= 29 (HIV-), pareados por idade, sexo, etnia e IMC.</p>	<p>PA, EMIC comum e interna.</p>	<p>Do <i>baseline</i> até a 96ª semana, o IMC e o perímetro da cintura aumentaram nos grupos, mas o HDL-c apenas no HIV+. Da 96ª a 144ª semana, a PA também aumentou. No <i>baseline</i> os grupos apresentaram diferenças na EMIC comum, maior no HIV+ (1,00 vs 0,90 mm; p=0,02). Até a 96ª semana a EMIC diminuiu no grupo HIV+, comparado ao controle. A EMIC aumentou da 96ª para a 144ª semana, mas não houve diferença entre os grupos. Esse aumento foi maior no grupo HIV+. Para o período do <i>baseline</i> à 96ª semana, o baixo HOMA-IR e duração de IP na TARV no <i>baseline</i> estiveram associados à redução na EMIC comum. Apenas o sexo masculino esteve associado à redução da EMIC comum, posteriormente.</p>
<p>Sainz et al. (10), Espanha (Madri), 2014.</p>	<p>Transversal, com grupo controle, multicêntrico.</p>	<p>n= 150 (HIV+) e n= 150 (HIV-), pareados por idade, sexo, etnia e IMC.</p>	<p>PCR, EMIC, PA.</p>	<p>HIV+ teve semelhante PA e PCR comparado ao grupo controle, entretanto, dislipidemias (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérideo), resistência à insulina (HOMA-IR e glicemia) e o perímetro da cintura foi maior no HIV+. A EMIC no HIV+ foi maior comparado aos controles (0,434 vs 0,424 mm; p=0,001), mesmo quando comparados apenas os HIV+ em TARV com carga viral indetectável. Ajustado por idade, sexo, uso de tabaco, IMC, colesterol não-HDL-c e triglicérideo, o status HIV+ foi associado à elevada EMIC (OR: 2,28; p=0,007), enquanto que o IMC foi <i>borderline</i> (OR: 1,09; p=0,057). Apenas no grupo HIV+, foi identificada associação entre o nadir do linfócito T CD4+ e a EMIC, assim como para o uso de IP na TARV. Não foi observada uma relação entre EMIC e PCR.</p>

IMC: índice de massa corporal; HDL-c: lipoproteína de colesterol de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; PA: pressão arterial; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidores de protease; EMIC: espessura médio-intimal da carótida; PCR: proteína C-reativa; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *homeostatic model assesment for insulin resistance*; EUA: Estados Unidos da América; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; sTNFr1: receptor solúvel do fator de necrose tumoral; IL-6: interleucina-6; IL-1 β : interleucina-1 β ; OR: *odds ratio*.

Atualmente, a etiologia da doença cardiovascular em pacientes que vivem com HIV tem sido alvo de investigações, porém os estudos realizados apontam para a natureza multifatorial e ampla variabilidade clínica. Isto dificulta a compreensão de cada fator de risco, tradicional ou novo, da inflamação e características clínicas do paciente (10). A ativação imune e a inflamação tem sido descritas como as possíveis vias pelas quais as alterações na EMic podem ocorrer em pacientes pediátricos infectados pelo HIV (10). Esse cenário pró-aterogênico de desregulação dos diversos fatores tradicionais e específicos do HIV, que aumentam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, está exemplificado na Figura 3, adaptada de Grunfeld et al. (149).

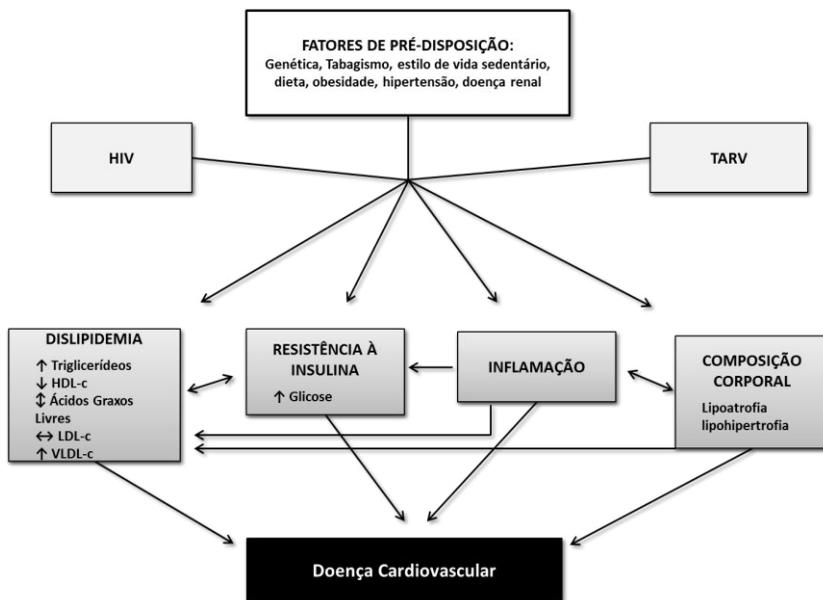


Figura 3. Modelo conceitual sobre a contribuição dos fatores de risco tradicionais, o efeito do HIV e da TARV para a doença cardiovascular, adaptado de Grunfeld et al. (149). Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Atividade Física e Aptidão Aeróbica

A atividade física é compreendida como qualquer movimento corporal produzido por músculos esqueléticos que resulta em um gasto energético substancial sobre os níveis de repouso (150). Ela possui componentes mecânicos, fisiológicos e comportamentais, e isto significa que ela pode ser analisada por diferentes perspectivas que, eventualmente, convergem e divergem nos objetivos e nos métodos utilizados para abordá-la. Independente do componente, a atividade física, na sua forma habitual, tem sido investigada há décadas como um potencial modulador da saúde e, atualmente, é reconhecida como um elemento importante de um estilo de vida saudável (146, 151).

A aptidão aeróbica é definida pela habilidade de disponibilizar oxigênio (O_2) ao músculo exercitado e utilizá-lo para gerar energia durante o esforço (152). Esse fenômeno depende de uma integração do componente pulmonar, cardiovascular e hematológico para que os mecanismos de captação, de entrega e de oxidação no músculo exercitado possam ser eficientes (152). O consumo máximo de O_2 é a taxa mais alta que um indivíduo pode alcançar em exercício e ele tem sido reconhecido como o melhor indicador da aptidão aeróbica (152). Crianças e adolescentes raramente apresentam um platô no consumo de O_2 em resposta ao teste de esforço máximo, portanto, tem sido utilizado o valor mais alto (VO_2 pico) observado no teste como parâmetro (152). A aptidão aeróbica é, tradicionalmente, considerada um importante componente da saúde (150) e, embora, possa ser utilizada como *proxy* da medida de atividade física, por estarem relacionadas de baixa à moderada magnitude, elas representam diferentes conceitos (146, 153) e possibilidades de intervenção.

Historicamente, as primeiras diretrizes sobre a quantidade de atividade física necessária para otimizar a saúde de crianças e adolescentes foram formuladas pelo *American College of Sports Medicine* (146), que preconizou a realização de 20 a 30 minutos de exercícios vigorosos diários. Sallis & Patrick (154) propuseram que todos os adolescentes deveriam ser fisicamente ativos em todos, ou em quase todos, os dias como parte do seu estilo de vida. Além de engajar-se em três ou mais sessões por semana, de AFMV, por 20 minutos ou mais. Em um consenso de especialistas (155), o volume diário de AFMV foi estendido para 60 minutos diários. Foi indicado também que

em, pelo menos, duas vezes na semana essas atividades poderiam ajudar a alcançar ou manter a saúde óssea e muscular. Strong et al. (72) revisaram sistematicamente centenas de estudos e concluíram que as recomendações prévias foram consistentes, mas adicionaram que a atividade física deveria ser agradável e apropriada para a idade. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde endossa os 60 minutos diários de AFMV e preconiza isto deva ser parte das brincadeiras, jogos, recreação, nas aulas de Educação Física ou em exercícios sistematizados, assim como forma de deslocamento e nas atividades familiares, na escola e na comunidade (73). A maior parte da atividade física diária deve ser do tipo aeróbio, enquanto atividades mais vigorosas e força / impacto também devem ser incluídas (73).

A atividade física, sem dúvida, promove um efeito positivo na saúde de crianças e adolescentes da população geral. Estudos observacionais e experimentais analisados em revisões indicam melhoras nos componentes da aptidão física, composição corporal, redução do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, melhora da saúde mental e do desempenho acadêmico (71, 72, 153, 156). Além disso, uma coletânea de evidências indica que uma elevada quantidade e intensidade de atividade física na infância e adolescência são continuadas na idade adulta, o que promove um cenário favorável contra morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes nas idades mais avançadas (73). Blair et al. (157) propõem outros dois mecanismos pelos quais a atividade física na infância e adolescência pode beneficiar a saúde na vida adulta: 1) atividades na infância estão relacionadas à saúde nesta mesma fase, e isto é importante porque a saúde na infância prediz a saúde na idade adulta; 2) pela relação direta entre a atividade física na infância e adolescência sobre o estado de saúde na idade adulta. A Figura 4 demonstra este modelo conceitual. Contudo é necessário destacar que há vários fatores que podem influenciar a relação entre atividade física e saúde nas diferentes fases da vida.

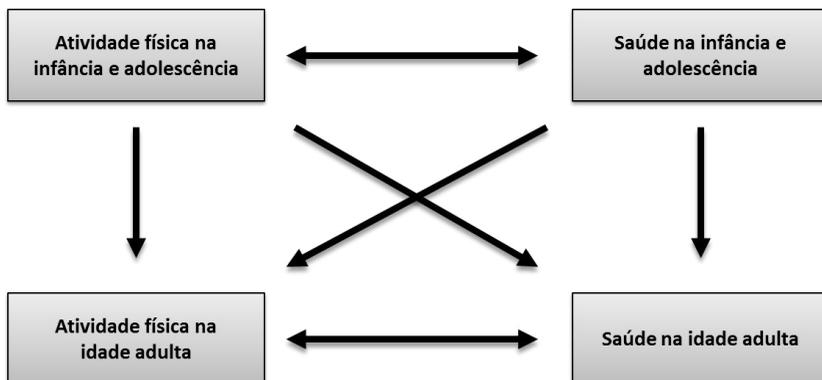


Figura 4. Modelo conceitual a atividade física na infância e adolescência e a saúde na idade adulta (157). Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Crianças e adolescentes que despendem elevados níveis de atividade física habitual possuem menor quantidade de gordura corporal comparada àquelas menos ativas, em estudos observacionais (158). Nos estudos de intervenção na aptidão aeróbica isto também foi evidenciado, caracteristicamente, a partir de programas de exercício físicos aeróbicos, de intensidade moderada e grande volume de tempo (72). Outra revisão sugeriu que a atividade física sistematizada pode reduzir a gordura abdominal e visceral (159). Isto é importante tendo em vista a potencial redução no desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, como prevenção primária ou secundária. O mecanismo fisiológico que explica este fenômeno reside no aumento da utilização da gordura corporal, sob a forma de ácidos graxos livres via beta-oxidação, a partir de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo e muscular. Catalisados pela lipase lipoproteica, eles podem servir como substrato energético nas mitocôndrias dos músculos esqueléticos em atividade. Embora, a utilização deste substrato em atividades físicas seja dependente também da duração, dieta, nível de condicionamento físico e intensidade de esforço, assim como outros fatores como os bioquímicos e celulares regulam este processo (160).

Sobre o colesterol total e as suas frações de lipoproteínas, as evidências tem suportado resultados de magnitude fraca em estudos observacionais da atividade física habitual (57, 161). Na análise de Strong et al. (72) há um efeito benéfico da atividade física sobre o HDL-

c e triglicérides, mas não para o colesterol total e LDL-c. Em um amplo estudo, se observou uma dose-resposta curvilínea na relação entre a atividade física e o perfil lipídico favorável (162). Na aptidão aeróbica, meninos e meninas norte-americanas com baixos níveis (< percentil 20) tinham cerca de duas a quatro vezes mais chances de desenvolver hipercolesterolemia e baixo HDL-c comparado com aqueles com níveis moderados e altos (71). Intervenções clínicas e de base escolar parecem promover uma mudança pequena no HDL-c e triglicérides, mas novamente, não sobre o colesterol total e LDL-c, embora os resultados de intervenções com crianças e adolescentes com perfil lipídico alterado sejam os mais evidentes (71, 72). Em geral, as medidas-sumário mostraram que há um efeito positivo das intervenções com atividades físicas aeróbicas na redução dos triglicérides e aumento do HDL-c (71). Quarenta minutos diários de AFMV, em cinco dias na semana, por quatro meses parecem ser suficiente para o aprimoramento do perfil lipídico (153).

Entretanto, há estudos que não demonstraram qualquer efeito da atividade física, especialmente nos quais os indivíduos demonstravam valores normais ao iniciar a pesquisa (72). São escassos os estudos sobre redução da gordura corporal, como mediadora do efeito da atividade física sobre as lipoproteínas (72). Isso poderia explicar, pelo menos em parte, a ausência de efeito da atividade física sobre o colesterol total e LDL-c em alguns estudos. Porém, a atividade física pode melhorar o perfil metabólico, por mecanismos independentes da redução da gordura corporal (156). Talvez por esta razão, vários pesquisadores tendem a usar os índices aterogênicos (LDL-c ou colesterol total para o HDL-c, log de triglicérides para o HDL-c) em vez dos metabólitos, separadamente (161). Nos estudos de intervenção com a aptidão aeróbica foi indicado que os problemas metodológicos limitaram as conclusões sobre o assunto (163), além da variabilidade destes metabólitos ocorrerem em função do sexo, maturação, etnia, VO_2 pico, gordura corporal e dieta (161).

A resistência periférica à insulina, uma reação tecidual para a manutenção da sensibilidade à insulina em função do aumento de depósitos de gordura visceral, muscular e hepática é uma manifestação clínica consistente com o desenvolvimento do diabetes tipo II e ponto central da síndrome metabólica. Nesse aspecto, uma revisão de literatura apontou que 78% de 42 estudos investigados demonstraram uma relação positiva com sensibilidade à insulina e atividade física

(164), assim como, uma relação inversa com a insulina e glicose, em crianças e adolescentes (164). A atividade física e aptidão aeróbica examinadas simultaneamente foram associadas com a sensibilidade à insulina de forma independentes da gordura corporal, especialmente em atividades físicas em intensidade elevadas (164). Contudo, Rizzo et al. (165) avaliaram objetivamente a atividade física e a resistência à insulina e demonstraram que a atividade física total, moderada e vigorosa tinham uma relação inversa com o HOMA-IR, glicose e insulina circulante. Ainda, estes últimos indicadores de sensibilidade à insulina, estiveram positivamente relacionados à gordura corporal (165), mostrando um potencial papel mediador da gordura corporal. Similarmente, a aptidão aeróbica teve uma relação significativa com a sensibilidade à insulina, sendo evidenciada em 69% dos estudos selecionados para uma revisão (164). Em outra análise, o efeito de intervenções com exercícios físicos aeróbicos sobre a sensibilidade e resistência à insulina foi evidenciado, tendo em vista o aprimoramento de 13 a 33% na sensibilidade à insulina. (166). Assim, de forma geral para os componentes que deflagram o risco cardiovascular, aparentemente, cerca de 90 minutos de atividade física diária, moderada à vigorosa, pode ser suficiente para reduzir o risco (153).

Evidências sugerem que, para a PCR, a atividade física regular pode proteger contra doenças associadas à inflamação crônica (153, 167). Apesar de os mecanismos operantes serem desconhecidos, em maior parte (153, 167), eles parecer ser independentes dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, mas não do sexo e etnia (168). Isto está, relativamente, bem estabelecido em adultos, mas em crianças e adolescentes as evidências são inconsistentes (136). Vários estudos tem apresentado uma relação inversa com a atividade física, o que sugere um efeito antiinflamatório de dose-resposta (169-174). Em exemplo, Cook et al. (169) encontraram uma associação inversa com os níveis de PCR e atividade física, embora tenha sido encontrada limitação na medida da atividade física. Assim, adolescentes “menos ativos que os seus pares” apresentaram um aumento relativo de três vezes na PCR comparado aos “mais ativos” (169). A associação inversa entre PCR e atividade física foi corroborada em adolescentes sul-africanas (173), em uma amostra multiétnica de crianças do Reino Unido, com medida direta da atividade física (172), e em crianças norte-americanas (174). Nesta última, o volume diário de atividade física (passos.dia⁻¹) explicou de forma independente cerca 10% da PCR (174). Entretanto, outros estudos com medidas diretas (175-178) e subjetivas (179, 180) falharam ao encontrar

tal relação. Talvez, isso possa ser explicado, em parte, pela variabilidade da PCR e pelo limite de detecção da técnica utilizada. Assim como, pelas limitações inerentes a medida e representatividade da atividade física habitual.

A aptidão aeróbica esteve inversamente associada com a PCR, em diversos estudos (175, 176, 178, 181-183). Comparada à atividade física, as associações entre aptidão aeróbica e PCR são mais fortes. Possíveis explicações sugeridas por Andersen et al., são sobre as maiores intensidades necessárias para a adaptação fisiológica ou pelas limitações das medidas subjetivas da atividade física em captar atividades mais intensas (153). Em um estudo de Ruiz et al. (175), os pesquisadores demonstraram que os níveis de PCR estiveram associados à aptidão aeróbica, sendo esta última explica em 14% da PCR, independente do sexo, idade e estágio pubertal. Steene-Johannessen et al. (181), de forma semelhante, demonstraram que a aptidão aeróbica tinha associação independente e graduada com a PCR, em crianças norueguesas. Na estratificação em quintis, os níveis de PCR eram duas vezes maiores no quintil menos favorável comparado ao quintil mais favorável – com maior aptidão aeróbica (181). Assim, como demonstrado por Martinez-Gomes et al. (176), apesar da aptidão aeróbica ter explicado uma parcela pequena da variação na PCR (~1%) e nem sempre independente da gordura corporal. Isto foi corroborado em outro amplo estudo com adolescentes pelo mesmo grupo de investigadores (178).

Para outros biomarcadores de inflamação crônica, como a IL-6 e TNF- α a análise da associação com atividade física apresenta dados controversos (184). Embora estes marcadores sejam mais relacionados à resposta imune pró-inflamatória aos patógenos, eles são expressos por várias células o que dificulta a sua interpretação (136). A IL-6 tem sido alvo de vários estudos que envolvem a atividade física na perspectiva de efeitos antiinflamatórios agudos e crônicos (136, 185). Como citado, a concentração de IL-6 pode atuar de forma pró-inflamatória, em resposta aos patógenos e traumas, e regulando proteínas de fase aguda e citocinas, como a PCR e TNF- α , respectivamente. Porém, o aumento da concentração de IL-6 com a atividade física remete a um efeito antiinflamatório com potencial de modular positivamente o metabolismo de lipídios e carboidratos (184, 185), o que gera certa confusão na interpretação dos achados (136). A elevação da IL-6 com a atividade física é transiente e após desencadear sinalizações imunomodulatórias,

os valores basais tendem a estar reduzidos quando comparados aos pares sedentários (185). Em adultos, os valores basais de IL-6 estão inversamente associados com a atividade física (184), contudo os resultados são variáveis em crianças e adolescentes. Ischander et al. (171), constatou que meninas que realizavam AFV tinham níveis baixos de IL-6 quando comparadas as sedentárias. Evidenciado também por Platat et al. (180), em um estudo com 640 adolescentes, no qual o primeiro tercil de IL-6 diferia dos demais em relação ao gasto energético em atividade física. Em outra investigação com adolescentes dinamarqueses (186), a partir da medida direta do VO₂ pico foi encontrada a relação inversa com IL-6, assim como em obesos (170). Porém, outros estudos não encontraram relação significativa entre atividade física e IL-6 (176, 178) ou a associação foi significativa apenas quando em interação com a adiposidade corporal (187).

Uma grande quantidade de evidências tem mostrado uma relação inversa entre TNF- α e atividade física em adultos (188). Embora o mecanismo pelo qual a redução de TNF- α ocorre não esteja clara, parece ocorrer em função das alterações da IL-6 e da epinefrina, que bloqueiam a resposta pró-inflamatória do TNF- α , assim como pela redução dos adipócitos que reduz, conseqüentemente, a sinalização pró-inflamatória dos macrófagos infiltrados (188). No estudo de Rubin et al. (189), a atividade física vigorosa, avaliada subjetivamente, demonstrou associação à baixa concentração em repouso de TNF- α circulante. Em outro estudo com meninas (171), novamente a atividade física vigorosa demonstrou relação inversa com o TNF- α . Martinez-Gomes et al. (178), verificou que a “aptidão motora” teve relação inversa com o TNF- α , embora para a atividade física habitual nenhuma relação significativa tenha sido encontrada. Em outras análises de Rubin et al. (187) não foram encontradas relações significativas, nem para o receptor solúvel-tipo 1 do TNF- α de um amplo estudo (180). Isto revela que intensidades mais elevadas de esforço físico parecem ser necessárias para provocar mudanças no perfil inflamatório, em detrimento das intensidades leve a moderada.

Sobre esses parâmetros de inflamação crônica de baixo grau, várias questões devem ser ponderadas. Como aponta Calder et al. (190), o biomarcador deve ser válido, refletir o processo inflamatório em questão e deve ter poder prognóstico de estado de saúde. Certas condições afetam a concentração do biomarcador, como a idade, dieta, gordura corporal, tabagismo e genética. Assim, a condição basal é menos

informativa comparada à mudança na concentração em resposta a um desafio. Contudo, a resposta antiinflamatória parece ser mais consistente em indivíduos com doenças metabólicas e/ou cardiovasculares e idosos do que em saudáveis e jovens. Ainda, o agrupamento dos biomarcadores de inflamação parece ser mais robusto numa resposta integrativa do que numa análise individualizada (190). Nesse aspecto, dois estudos recentes investigaram a relação entre aptidão aeróbica e um escore agrupado a partir de biomarcadores de inflamação (191) e inflamação / trombose (192). Ambos os estudos evidenciaram em adolescentes, uma relação inversa entre aptidão aeróbica e o escore agrupado de inflamação, sugerindo que benefícios sobre a função metabólica e cardiovascular perpassam pelas variáveis de inflamação (191, 192).

Entre os parâmetros cardiovasculares, a maior parte da informação disponível é sobre o efeito da atividade física na pressão arterial, enquanto que poucos estudos analisaram possíveis modificações na estrutura do endotélio em crianças e adolescentes. Isto pode ser explicado porque, geralmente, o monitoramento de parâmetros vasculares ocorre em populações com indicação clínica, como a obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão e doença renal (38, 147, 193). Embora haja alguma literatura indicando uma relação inversa entre atividade física habitual e pressão arterial (194-196), isto nem sempre é consistente (146) e o efeito parece persistir até a idade adulta, como mostrado por estudos longitudinais (146). Entretanto, Gidding et al. (197) observaram uma redução da pressão arterial ao longo de três anos, em que crianças com elevado LDL-c foram estudadas. Isto foi corroborado por um estudo que avaliou objetivamente a atividade física habitual de 512 crianças, neste estudo foi encontrada associação inversa entre a atividade física e pressão arterial no início e após dois anos de seguimento (198). Para a aptidão aeróbica, Andersen et al. (153) sintetiza que relação de dose-resposta inversa com a pressão arterial é presente, verificada em estudos observacionais e experimentais. Em geral, as associações são de magnitude moderada, enquanto as intervenções parecem reduzir de 6 a 11% da pressão arterial diastólica. Como citado, crianças e adolescentes com hipertensão ou obesidade parecem se beneficiar ainda mais das intervenções (146, 153), com duração de 30 minutos, em três vezes na semana e em intensidade suficiente para aprimorar a aptidão aeróbica (153).

Possivelmente, a recente busca na relação entre EM1c e atividade física e aptidão aeróbica se desenvolveu em função das evidências

anteriores demonstrarem o potencial de redução dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (57, 153). As evidências em crianças e adolescentes são recentes e divergentes, mas promissoras tendo em vista que o significado que a mudança na estrutura do endotélio representa para o processo de aterosclerose. Em uma análise prospectiva, com cerca de 500 adolescentes, a EMIC reduziu com o aumento da atividade física no lazer, dos 13 aos 17 anos de idade (199). O seguimento destes adolescentes permitiu constatar que aqueles que se mantiveram ativos (<5 a 5> METs [equivalente metabólico] de gasto energético horas.semana⁻¹) reduziram a EMIC comparados aos que permaneceram sedentários (<5 horas.semana⁻¹) (199). Na contramão, adolescentes que permaneceram sedentários aumentaram a EMIC no mesmo período de observação (199). No Brasil, um estudo retrospectivo, com uma pequena amostra verificou, encontrou que em adultos jovens que realizam mais atividades física na infância e adolescência tinham valores menores de EMIC (200), assim como a medida da atividade física (passos.dia⁻¹) teve uma relação inversa com a EMIC. Os mesmos pesquisadores verificaram que a participação em esportes atenuava a relação entre PCR e EMIC em adolescentes (201), sugerindo que o “efeito” da atividade física pode ocorrer por vias diretas e indiretas. Similarmente, foi constatada uma relação inversa entre aptidão aeróbica e EMIC. Em estudo prospectivo com finlandeses dos 11 aos 17 anos (202), a aptidão aeróbica esteve inversamente associada à EMI da aorta, mas não da carótida. Os incrementos na EMI que ocorrem em função da idade foram menores no grupo que permaneceu com aptidão aeróbica adequada (tercil mais alto), comparados aos inadequados (tercil mais baixo). A aptidão aeróbica foi inversamente relacionada à EMIC numa amostra mista de adolescentes brasileiros (183) e portugueses (203), eutróficos e obesos. No estudo com portugueses, a relação entre aptidão aeróbica e EMIC foi independente da AFMV e do comportamento sedentário, mas em análises subsequentes a relação foi inconsistente quando ajustada pela gordura abdominal (203). Em um estudo de intervenção multidisciplinar, com dieta e exercícios físicos, em crianças obesas (204) foi observada uma redução da EMIC, mesmo sem mudanças significativas na PCR e nos triglicérides.

Porém, alguns estudos com crianças e adolescentes falharam ao constatar a associação entre EMIC e atividade física, que em sua maioria, são estudos transversais (203, 205, 206). Embora dois estudos prospectivos, com medida objetiva (207) e subjetiva (208) da atividade física, também não tenham encontrado relação significativa com a

EMIC, foram observadas redução no risco cardiovascular (207) na rigidez arterial (208) que contribuem para a saúde vascular. Enfim, a diferença entre os estudos pode ocorrer, possivelmente, em função do variável tempo de exposição aos fatores de risco e agressores do endotélio, assim como os estímulos podem insuficientes para promover alterações mensuráveis na EMIC; ainda é possível que a atividade física seja eficaz em reduzir da EMIC apenas em participantes com condições crônicas de agravos em saúde, e em estudos transversais, pelas diferenças metodológicas na avaliação da atividade física e aptidão aeróbica.

As orientações sobre atividade física para crianças e adolescentes em condições clínicas de agravos em saúde, com incapacidades e/ou limitações são escassas. Para aqueles fazem pouca atividade física diariamente, recomenda-se participar em atividade física de intensidade moderada, por no mínimo, 30 minutos diários (155). Se a atividade for sistematizada, no mínimo duas vezes na semana acima de 66% do VO₂ pico por 20 a 60 minutos por sessão, com a utilização de grandes grupos musculares, por um tempo maior que 12 semanas (47). Essa recomendação é do *Utrecht Approach* (47), que ressignifica a atividade física e a aptidão aeróbica como ferramentas úteis no diagnóstico, tratamento e prevenção, seja na abordagem primária ou secundária, em diversas doenças na infância e adolescência. Isto é ainda mais importante ao compreender que crianças e adolescentes com doenças crônicas, geralmente, se restringem a participação em atividades físicas e esportes, como consequência de limitações reais ou percebidas pela própria condição clínica (47). Este cenário, geralmente, causa hipoaquidade, que conduz ao desuso dos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular, e consequente, redução da capacidade funcional, fato este que retroalimenta o processo (47). Face ao exposto, crianças e adolescentes em condições crônicas estão mais vulneráveis e tem maior risco de doenças cardiovasculares.

O *Utrecht Approach* (47) sugere que crianças e adolescentes em condições crônicas podem se beneficiar de incrementos na atividade física habitual. No contexto do HIV, o Ministério da Saúde do Brasil publicou recomendações sobre atividade física para pessoas que vivem com o HIV, porém, elas seguem as orientações existentes para os adultos da população geral (63). No protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas para o cuidado de crianças e adolescentes com HIV, a atividade física e exercícios são recomendados para o manejo da

dislipidemia, resistência à insulina e síndrome metabólica (3). Entretanto, essas recomendações não têm subsídios científicos próprios e fundamentados em pacientes que vivem com HIV; porém, baseado em evidências da população pediátrica sem diagnóstico de HIV a atividade física é reconhecida (3) e recomendada em uma hora diária, de intensidade moderada a vigorosa.

O Quadro 6 apresenta os estudos que investigaram a atividade física em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. A prevalência de crianças e adolescentes “ativos” variou de 3,5 a 83% (14, 52-56, 78, 209-211) e a variabilidade pode ser explicada, em parte, pelos diferentes instrumentos de medida da atividade física e critérios de definição de “ativos”. A amostra dos estudos variou de 46 a 246, porém a maioria dos estudos com mais de 100 participantes eram estudos multicêntricos (14, 49, 54). Dez estudos avaliaram a atividade física por meio de questionários, ou mesmo apenas uma questão sobre atividade física, enquanto outros quatro utilizaram pedômetros como medida objetiva (53, 78, 211, 212), três destes faziam parte do mesmo estudo (78). Vale considerar a limitação de crianças e adolescentes a se recordarem de atividades realizadas no passado, o que acrescenta subjetividade a medida da atividade física. Embora, o pedômetro capte o volume diário da atividade física, ele negligencia o componente da intensidade. Nenhum estudo utilizou acelerômetros para a medida da atividade física habitual. Cinco estudos avaliaram algum fator de risco cardiovascular, como o perfil lipídico (210, 213), a gordura corporal (78, 209) e a função cardíaca (212); entretanto, os resultados sobre a relação da atividade física e estes fatores são inconclusivos. Nenhum estudo avaliou parâmetros de inflamação crônica, de resistência à insulina ou estrutura do endotélio.

Quadro 6. Estudos sobre atividade física em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Autor, Local e Ano	Delineamento	Amostra	Instrumento de Medida	Principais Resultados
Werner (213), Brasil (Rio de Janeiro), 2005.	Transversal.	n=46 (23 meninos), de 2 a 16 anos.	Questionário com tipos de atividades físicas para resposta sobre o tempo e frequência, reduzidos em min.semana ⁻¹ .	Pacientes com peso adequado realizaram 120 e 360 min.semana ⁻¹ , respectivamente, em atividades físicas. Sobrepesados realizavam 60 min.semana ⁻¹ . Em crianças, a atividade física não foi associada aos lipídios alterados, mas sim o comportamento sedentário ao HDL-c alterado. Nos adolescentes, menor tempo em atividades físicas e maior em comportamento sedentário teve relação com HDL-c alterado.
Giuliano (212), Brasil, (Florianópolis), 2007.	Transversal, com grupo controle.	n= 83 (HIV+) e n= 83 (HIV-); 7 a 18 anos. Grupo controle pareado por sexo, idade e classe econômica.	Pedômetro (Techline BP148), por 24horas, no mínimo. <i>Questionário de atividades físicas de lazer.</i>	Não foram observadas diferenças, em passos.dia ⁻¹ , quando compara-se as crianças e adolescentes HIV+ com o grupo controle. Proporção menor de participantes HIV+ teve um “excesso de lazer inativo”, comparado aos controles. O lazer inativo, por mais de duas horas, apresentou associação com a disfunção de ventrículo esquerdo.
Aldrovandi et al. (14), EUA (37 locais), 2009.	Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.	n= 240 (HIV+) e n= 79 (HIV-); 7 a 24 anos, do “ <i>Pediatric AIDS Clinical Trials Group</i> ”.	Questionário “... <i>questionados se realizavam exercício regularmente, definido como mais de uma vez na semana</i> ”.	A proporção de crianças e adolescentes HIV+ que “exercita-se regularmente” é semelhante ao grupo controle (57,6% vs 58,0%; p=1,000). Também não foram encontradas diferenças quando o grupo HIV+, estratificadas por utilização de inibidores de protease na TARV, foi comparado aos controles.
Barros et al. (52), Brasil (São Paulo), 2010.	Transversal.	n=235 (108 meninos), de 7 a 14 anos. Órfãos por AIDS, porém apenas 12 são HIV+.	Questionário de atividade física para adolescentes.	Prevalência de 42% de níveis insuficientes de atividade física (< 300 min.semana ⁻¹). O deslocamento e brincadeiras foram as atividades mais relatadas. Em 74% relataram atividades fora da escola e 84% em deslocamento, 49% em jogos infantis e 51% atividades esportivas orientadas. Os meninos são mais ativos e brincam mais na rua, comparados às meninas. Não houve relação da atividade física com as variáveis sociodemográficas e tipo de orfandade.

<p>Jacobson et al (49). EUA(37 locais), 2010.</p>	<p>Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.</p>	<p>n= 236 (HIV+), 124 meninos, de 7 a 24 anos, do <i>Pediatric AIDS Clinical Trials Group</i>. n= 143 (HIV-).</p>	<p>Questionário. <i>Physical Activity Screener for children and adolescents from Block Dietary Data Systems</i>.</p>	<p>Não houve diferença nas categorias de “exercitar-se regularmente” entre os grupos HIV+ e controle (não, 1 a 6 horas.semana⁻¹, 1 a 3 e >3 horas.dia⁻¹), sendo as frequências (41,9 vs 41,9; 23,1 vs 30,1; 19,7 vs 22,8; 15,4 vs 5,1; p=0,261), respectivamente.</p>
<p>Lima et al. (78), Brasil (Florianópolis), 2011.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n=48 (24 meninos), de 7 a 17 anos de idade.</p>	<p>Pedômetro (Yamax, SW200), por cinco dias (dois do final de semana). Imputação simples para aqueles que não atenderam o critério ou para dados faltantes.</p>	<p>Foi encontrada uma correlação inversa entre escore-z do percentual de gordura corporal (r=-0,34), gordura corporal total (r=-0,45) e do tronco (r=-0,43; p<0,05), medida pela DXA, com a atividade física habitual. A atividade física prediz o escore-z da gordura corporal (r_{parcial}=-0,39; p<0,001), independente da massa, estatura, ingestão de energia e tempo de TARV. Uma correlação positiva foi observada entre a atividade física e o escore-z da massa livre de gordura (r=0,29).</p>
<p>Ramalho et al. (209), Brasil (Campinas), 2011.</p>	<p>Transversal, com grupo controle.</p>	<p>n= 94 (HIV+), 55 meninos, 8 a 19 anos de idade. Grupo controle: n= 364, 164 meninos.</p>	<p>Questionários. <i>Physical Activity Questionnaire for Older Children e International Physical Activity Questionnaire</i></p>	<p>As análises sobre atividade física foram realizadas apenas no grupo com HIV, onde foi observado 73,4% ativos (não apresentado critério), sendo 85% (n=47) meninos e 56,4% (n=22) meninas. Não foram encontradas associações significativas entre anormalidades da composição corporal e atividade física adequada.</p>
<p>Lima et al. (211), Brasil (Florianópolis), 2013.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n=48 (24 meninos), de 7 a 17 anos de idade.</p>	<p>Pedômetro (Yamax, SW200), por cinco dias (dois do final de semana). Imputação simples para aqueles que não atenderam o critério ou para dados faltantes.</p>	<p>68,8% (n=33) não atenderam as recomendações de equivalentes a 60 minutos de AFMV. Não foram encontradas diferenças significativas no escore-z da densidade mineral óssea total quando, comparados em relação à atividade física, em análises ajustadas por massa corporal, diâmetro do fêmur, idade óssea, ingestão de cálcio, tempo e tipo (com inibidores de protease) de terapia antirretroviral.</p>

<p>DiMeglio et al. (54), EUA (15 locais), 2013.</p>	<p>Transversal, multicêntrico, com grupo de comparação.</p>	<p>n= 246 (HIV+) e n=139 (expostos HIV-); 7 a 15 anos. <i>Adolescent Master Protocol do Pediatric HIV/AIDS Cohort Study.</i></p>	<p>Questionário. <i>Physical Activity Screener for children and adolescents from Block Dietary Data Systems.</i></p>	<p>Crianças e adolescentes que vivem com o HIV reportaram níveis similares de tempo em atividade física vigorosa (> percentil 75 da amostra) comparada aos expostos, mas não infectados. O escore-z da densidade mineral óssea da coluna lombar era maior naqueles que relataram mais minutos de atividade física vigorosa (diferença média de 0,42 desvios-padrão).</p>
<p>Cardoso et al. (53), Brasil (Florianópolis), 2014.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n=46 (24 meninos), de 7 a 17 anos.</p>	<p>Pedômetro (Yamax, modelo SW200), utilizado por cinco dias (dois do final de semana).</p>	<p>Participantes realizaram, em média, 10.555 passos.dia-1. Menor volume de atividade física nos finais de semana. A maioria (71,7%) não atendeu as recomendações. Não foram encontradas diferenças entre sexos, idades ou estágios de progressão da infecção pelo HIV. , Porém, foi observada uma relação inversa entre renda e atividade física habitual.</p>
<p>Cardoso (214), Brasil (Florianópolis), 2014.</p>	<p>Transversal.</p>	<p>n= 50, sendo 21 meninos e 43 adolescentes.</p>	<p>Questionário. <i>Physical Activity Questionnaire for Older Children.</i></p>	<p>Escore médio de 2,94 (dp=0,68) para a atividade física e uma prevalência 56% de “sedentários” (escore 1 e 2), sendo maior no sexo feminino (69 vs 38,1%; p=0,03). Meninos tiveram um escore de 3,15 (dp=0,72) semelhante às meninas 2,78 (dp=0,61). O escore de atividade física foi inversamente relacionado à massa corporal, perímetro do braço e cintura, mas não teve relação com os parâmetros do da infecção pelo HIV (carga viral e linfócitos T CD4+).</p>
<p>Martins et al. (55), Brasil (Florianópolis), 2015.</p>	<p>Transversal, com grupo controle.</p>	<p>n= 57 (HIV+), 32 meninas, 10 a 15 anos de idade. Grupo controle (n=54) pareado por sexo e idade.</p>	<p>Questionário. <i>Physical Activity Questionnaire for Older Children.</i></p>	<p>Os adolescentes que vivem com o HIV tiveram um escore de atividade física inferior ao grupo controle (1,73 vs 2,14; p=0,001), mas participaram com maior frequência nas aulas de Educação Física Escolar. Futebol e caminhada foram as atividades mais frequentes no grupo HIV e controle. Não foi encontrada correlação entre o escore de atividade física e os indicadores antropométricos de gordura corporal após ajuste por idade e sexo.</p>

Tanaka et al. (210), Brasil (São Paulo), 2015.	Transversal.	n=91 (41 meninos), de 10 a 19 anos de idade.	Questionário de Atividade Física Habitual.	As atividades mais relatadas foram futebol (44,4%), voleibol (14,4%) e andar de bicicleta (7,8%). O tempo em atividade física e caminhando / andando de bicicleta até a escola foram, respectivamente, 141 e 39 minutos. Vinte e nove (32%) pacientes não praticam qualquer atividade física. Prevalência de "sedentários" (<300 min.semana ¹) foi de 71,4%, maior nas meninas (80% vs 61%; p=0,046). Não houve diferença na glicemia e perfil lipídico entre "sedentários" e "ativos".
Wong et al. (56), África do Sul (Joanesburgo), 2016.	Transversal, com grupo controle.	n= 218 (HIV+), 32 meninas, 5 a 9 anos de idade. Grupo controle (n=180) pareado por sexo e idade.	Questionário de Atividade Física total validado a partir de acelerômetros. Definição de intensidade a partir de do compendio de gasto energético para atividades físicas.	Menor participação de crianças do grupo HIV nas aulas de Educação Física (41% vs 64%; p= 0.0003) e esportes organizados no período contra turno (38% vs 64%; p< 0.001) comparado ao grupo controle. Níveis semelhantes em crianças que atendem as recomendações de atividade física entre os grupos, porém meninas do grupo HIV despendem menor tempo em atividades físicas vigorosas comparado as meninas do grupo controle (420 vs 780 minutos/semana; p= 0.001)

AFMV: atividades físicas de intensidade moderada à vigorosa; DXA: absorciometria por dupla emissão de raios-X; EUA; Estados Unidos da América; TARV: terapia antirretroviral combinada; HDL-c: lipoproteína de colesterol de alta densidade.

A aptidão aeróbica tem sido investigada em adultos com HIV e os estudos apontam para escores reduzidos, em aproximadamente 10 a 40% quando comparados aos controles sem diagnóstico de HIV (215). Contudo, as evidências têm sido controversas sobre os mecanismos que limitam a aptidão aeróbica. Coletivamente, elas sugerem que isto pode ser produto da redução no débito cardíaco e de déficits na função neuromuscular. Embora, não se saiba se as limitações são oriundas da redução da atividade física habitual e descondicionamento físico ou da interação da fisiopatologia da infecção pelo HIV com a TARV (215). Poucos estudos mensuraram a aptidão aeróbica de crianças e adolescentes que vivem com o HIV, as informações estão sumarizadas no Quadro 7.

Quadro 7. Estudos sobre aptidão aeróbica em crianças e adolescentes que vivem com o HIV. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Autor, Local e Ano	Delineamento	Amostra	Protocolo / Ergômetro	Principais Resultados
Keyser et al. (62), EUA (Baltimore), 2000.	Transversal	n= 17 (5 meninos), HIV+, com 18,0 anos de idade.	Teste de esforço máximo em esteira. Protocolo de modificado de Bruce, em estágios de três minutos. VO ₂ pico mensurado a partir da calorimetria indireta.	O VO ₂ pico foi de 27,2 (±11,6) e 21,4 (±6,2) ml ⁻¹ .kg ⁻¹ .min ⁻¹ , respectivamente, para os meninos e meninas. O índice de limitação aeróbica, que indica o grau de limitação no consumo de O ₂ pela diferença do VO ₂ pico esperado para o VO ₂ pico mensurado, foi 42% ±19%, sendo menor (p<0,025) que os valores esperados. Dos 17 sujeitos, cinco tem índice de limitação aeróbica leve, sete tem níveis moderados e dois tem limitação extrema.
Cade et al. (48), EUA (Baltimore), 2002.	Transversal, com grupo controle	n=15 HIV+ (4 meninos), 18,3 anos e controles HIV- (n=15 [4 meninos]), 18,3 anos).	Teste de esforço máximo em esteira. Protocolo de modificado de Bruce (velocidade inicial de 1,7 até 5,0 milhas.hora ⁻¹ e 0 a 16% de inclinação). VO ₂ pico mensurado a partir da calorimetria indireta.	O VO ₂ pico (24,9 vs 32,9 ml ⁻¹ .kg ⁻¹ .min ⁻¹ ; p=0,003), a frequência cardíaca pico (175,7 vs 193,7 bpm; p=0,001), o pulso de O ₂ (0,14 vs 0,18; p=0,009) e o tempo de teste (15,1 vs 17,9 minutos; p<0,004) foram inferiores no grupo de adolescentes HIV+ comparado aos controles. Não houve diferenças no limiar ventilatório, embora uma tendência seja apresentada (14,7 vs 17,3 ml ⁻¹ .kg ⁻¹ .min ⁻¹ ; p<0,06). Os adolescentes HIV+ o índice de limitação aeróbica foi de 37%, clinicamente significante.
Estrela (216), Brasil (Porto Alegre), 2006.	Transversal	n= 9 participantes HIV+, com 8,48 anos de idade, distribuídos em exercício moderado (n=5) e intenso (n=4).	Teste de esforço máximo em esteira. Protocolo incremental (início em 4 km.h-1 e aumento de 0,5km.h-1 a cada 30 segundos). VO ₂ pico mensurado a partir da calorimetria indireta.	O grupo de crianças pré-púberes HIV+ apresentou um VO ₂ pico de 14,75 (±4,04) ml ⁻¹ .kg ⁻¹ .min ⁻¹ , ventilação por minuto de 21,76 (±5,11) L.min-1 e frequência cardíaca pico de 147,94 (±9,44) bpm. Os grupos submetidos ao exercício moderado e intenso tiveram valores semelhantes para estes parâmetros fisiológicos.

<p>Somarriba et al. (60), EUA (Miami), 2012.</p>	<p>Transversal, com grupo controle</p>	<p>n=45 (24 meninos), 16,1 anos e HIV+ (42 com transmissão vertical) e controles (n=36 [22 meninos]), 13,5 anos) e HIV-.</p>	<p>Teste de esforço máximo em esteira, com familiarização prévia. Protocolo modificado de Balke (velocidade constante de 3,3 milhas.hora⁻¹ com aumento em 1° de inclinação por minuto). VO₂ pico estimado a partir de tabelas normativas, usando o estágio final do teste.</p>	<p>Comparado aos controles, o HIV+ têm menor VO₂ pico (25,92 vs 30,90 ml⁻¹.kg⁻¹.min⁻¹; p<0,0001), ajustado por idade, sexo, etnia e gordura corporal. O VO₂ pico foi 0,30 ml⁻¹.kg⁻¹.min⁻¹ menor por aumento percentual de gordura corporal. O VO₂ pico foi menor ao longo da exposição à TARV (ausência, <60 à >de 60 meses de NRTI e IP, 29,45 [±1,62]; 28,70 [±1,87] e 24,09 [±0,75], respectivamente; p<0,0001). O percentual de gordura foi o preditor do VO₂ pico (R²_{parcial}=0,23). O efeito da TARV explica 12% do VO₂ pico. Níveis elevados de HbA1c, triglicérideo e insulina foram associados ao baixo VO₂ pico, mas não significantes quando ajustados pela gordura corporal e TARV.</p>
---	--	--	--	--

VO₂ pico: consumo pico de oxigênio; NRTI: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ; IP: inibidores de protease; EUA; Estados Unidos da América; TARV: terapia antirretroviral combinada; HbA1c: hemoglobina glicada.

Coletivamente, os quatro estudos mostraram que crianças e adolescentes que vivem com o HIV têm uma aptidão aeróbica, expressa pelo VO_2 pico, inferior ao grupo controle (48, 60, 62, 216). Quando a limitação na aptidão aeróbica foi expressa pelo VO_2 pico mensurado em relação ao esperado para esta população foi observado prejuízo na ordem de 37 a 42% (48, 62). O número de participantes nos estudos variou de 9 a 45, de pré-púberes a pós-púberes, de ambos os sexos. Três estudos mediram diretamente o consumo de O_2 por um sistema metabólico de calorimetria indireta (48, 62, 216). Porém, em outro estudo os valores de VO_2 pico foram estimados a partir do estágio final obtido no teste de esforço (60). Embora não se conheça a validade dessas estimativas pode-se questionar a validade das estimativas, tendo em vista as limitações oriundas do HIV e da TARV sobre a função aeróbia, como a toxicidade mitocondrial, anormalidades cardiovasculares e neuromusculares (61). Em todos os estudos a aptidão aeróbica foi avaliada na esteira em um protocolo de esforço máximo. Nenhum estudo utilizou ciclo ergômetro para a avaliação da aptidão aeróbica, embora possa apresentar estimativas de VO_2 pico inferiores ao teste de esteira, o cicloergômetro representa uma alternativa com maior reprodutibilidade e segurança para o avaliado comparado ao teste de esteira (152).

Somarriva et al. (60) testaram a associação entre a aptidão aeróbica e o risco cardiovascular. Apesar da hemoglobina glicada, triglicerídeos e a insulina terem perdido a significância nos modelos ajustados, a gordura corporal se manteve associada. Além disso, o uso e tempo de TARV (> ou < de 60 meses) esteve inversamente associada à aptidão aeróbica e isto pode ser explicado pela toxicidade mitocondrial que ocorre como efeito adverso da TARV (especialmente os NRTI), na inibição da polimerase- γ do DNA mitocondrial e a citocromo C oxidase, conseqüentemente, reduzindo a concentração de adenosina trifosfato disponível pela via aeróbica e causando apoptose celular. Outros antirretrovirais, por mecanismos independentes, reduzem a disponibilidade de adenosina trifosfato pela via aeróbia, seja pela inibição da lipase lipoproteica ou pela supressão de vias dos lipídios, que conseqüentemente, criam um quadro de disfunção mitocondrial. Considerando que a mitocôndria é o maior canal de disponibilidade de energia para o músculo, a sua limitação pode, efetivamente, reduzir a aptidão aeróbica. Entretanto Cade et al. (48), observou que a baixa aptidão aeróbica pode ter sido em função da hipotividade física habitual e da TARV, mas não do tabagismo ou de disfunção pulmonar e/ou cardíaca. Embora não tenha se configurado em anemia, uma baixa

concentração do hematócrito foi observada no grupo de adolescentes com HIV.

Em uma revisão, Cade et al. (61), elencou os possíveis mecanismos que ligam a limitação da aptidão aeróbica ao prejuízo na função física: a) a disfunção muscular, por anormalidades estruturais, inflamação (expressão de IL-1 e TNF- α , infiltração muscular por macrófagos) e anormalidades mitocondriais no tamanho, formato e nas membranas, que prejudicam a habilidade do músculo em extrair ou utilizar o O₂ em exercício, além de alterar a atividade eletromiográfica reduzindo a função muscular; b) anormalidades cardiovasculares como a mio e endocardite, doença coronária, cardiomiopatias, hipertensão pulmonar e lesões vasculares, resultantes de efeitos adversos da TARV ou da inflamação crônica, podem reduzir a atividade física habitual, levar a atrofia muscular bem como a disfunção ventricular, fraqueza em músculos respiratórios e aumento da resistência vascular; c) anemia, que pode ser causada pela terapia medicamentosa para o HIV e coinfeções, alteração na hematopoiese pela produção de citocinas e deficiência de vitamina B₁₂, esse quadro poderá refletir na redução do conteúdo de O₂ carregado no sangue arterial; d) “descondicionamento” ou o desuso dos sistemas fisiológicos envolvidos no condicionamento físico, parece explicar parte do prejuízo da aptidão física; e) tabagismo, que implica em um aumento das concentrações monóxido de carbono, que compete com o O₂ pelos sítio de ligação na hemoglobina, resultando em aumento de carboxihemoglobina e limitando o carregamento de O₂ no sangue arterial para os músculos em exercício; f) limitações pulmonares causadas pelo decréscimo da capacidade pulmonar total, capacidade vital, pneumonias, neoplasias e coinfeções podem reduzir a captação de O₂ pelos pulmões e difusão para o sistema cardiovascular. Embora, diversos mecanismos citados possam limitar a aptidão aeróbica em pessoas que vivem com o HIV, a contribuição independente de cada um permanece desconhecida (61).

Revisões sistemáticas sumarizaram os benefícios de intervenções com exercícios físicos, aeróbios, resistidos ou combinados, em pessoas que vivem com HIV. Em geral, as evidências sugerem que há um efeito positivo pelo aprimoramento da aptidão física, redução dos sintomas clínicos, psicológicos e do risco cardiometabólico, tendo em vista a redução da gordura corporal, triglicérides, colesterol e marcadores da inflamação crônica, aumento da massa magra da sensibilidade à insulina (65, 66, 68, 217-219). Apesar da temática da inflamação crônica ser recente na área da atividade física, mecanismos têm sido elaborados para explicar as vias pelas quais a atividade física pode exercer um papel

antiinflamatório (220), que pode ser ainda mais importantes para pessoas que vivem com o HIV, mas carecem de evidências (108).

Em crianças e adolescentes que vivem com HIV, demonstrou-se que exercícios físicos tiveram efeitos positivos na saúde, apesar das limitações metodológicas e operacionais (70). O programa foi baseado em exercícios aeróbicos e de força, realizados de 50 a 75% da frequência cardíaca máxima e 50% de uma repetição máxima, respectivamente, por 24 sessões supervisionadas. A intervenção seguiu numa estrutura domiciliar “*home-based*” com características semelhantes à fase anterior; porém, menos estruturada para as atividades aeróbicas. Essa fase teve o objetivo de manter os benefícios adquiridos a partir de orientações, disponibilidade de equipamentos e acompanhamento durante o programa (70). Essa mesma estrutura proporcionou redução na gordura visceral e subcutânea (70), observada também no piloto do estudo (221), concomitante ao incremento da força, resistência, massa muscular e aptidão aeróbica (70). Contudo, mudanças no perfil lipídico, que representariam uma redução significativa do risco cardiovascular, não foram observadas (70). Ademais, o pequeno grupo que concluiu a primeira fase do programa (n=12) e retornou para a fase *home-based* teve resultados inconclusivos sobre a manutenção dos benefícios adquiridos anteriormente (70).

Em estudo piloto, realizado em Florianópolis, crianças e adolescentes que vivem com HIV reduziram a pressão arterial e a EMic após 24 sessões de exercícios físicos aeróbicos e de resistência (46). Os resultados dessa intervenção ainda foram demonstrados por melhoras na aptidão física (resistência muscular e flexibilidade) e qualidade de vida. Contudo, nenhum outro fator de risco cardiovascular analisado sofreu mudanças com a intervenção, como o perfil lipídico, glicose, PCR e gordura corporal; assim como não houve mudanças significativas no VO_2 pico, o que representaria a ligação direta entre melhora da aptidão aeróbica e redução do risco cardiovascular. Por outro lado, em relação aos resultados de Miller et al.(221), pode-se conjecturar que a melhora na aptidão aeróbica ($3,0 \text{ ml.min.}^{-1}\text{kg}^{-1}$) pode ter ocorrido em função de os valores de VO_2 pico estarem bastante reduzidos no momento inicial (mediana de $24,0 \text{ ml.min.}^{-1}\text{kg}^{-1}$) ao contrário do perfil lipídico, que estava próximo da normalidade.

A figura 5 apresenta uma adaptação das evidências sumarizadas por de Steele et al. (222), Rubin & Hackney (136) e Gutin & Owens (156) sobre a relação inversa entre atividade física e aptidão aeróbica e os fatores de risco cardiovasculares. Embora haja limitação na extrapolação dos dados de crianças e adolescentes sem diagnóstico de

HIV, assim como sobre as evidências disponíveis sobre as mesmas associações em adultos que vivem com HIV, pode-se conjecturar a possível relação inversa entre a atividade física habitual, de intensidade moderada a vigorosa e aptidão aeróbica com fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e aterosclerose subclínica, no contexto pediátrico do HIV.

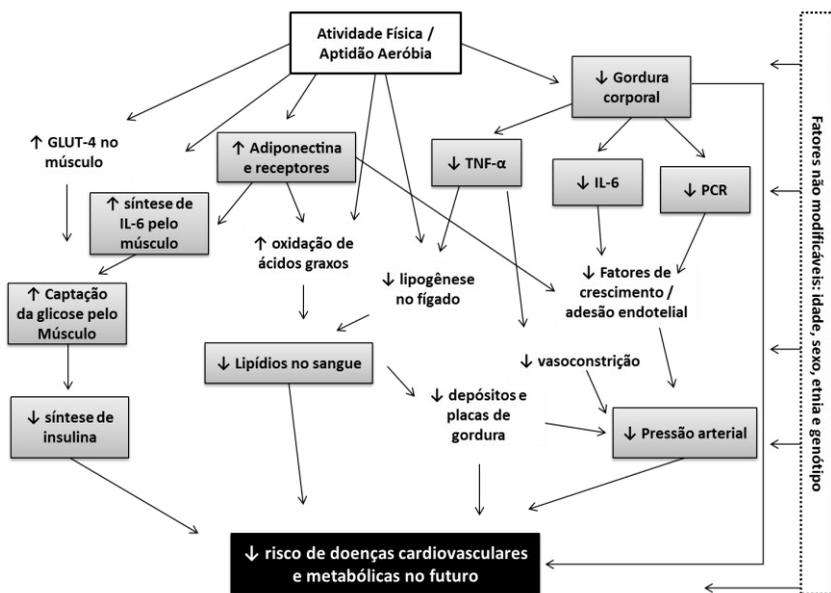


Figura 5. Modelo conceitual sobre os benefícios da atividade física e aptidão aeróbica sobre a redução no risco cardiovascular de crianças e adolescentes sem diagnóstico de HIV, adaptado de Steele et al. (222), Rubin & Hackney (136) e Gutin & Owens (156). Estudo Saúde PositHIVA, Florianópolis, Brasil – 2017.

CAPÍTULO III

MATERIAIS E MÉTODO

Delineamento

O presente estudo denominado “Saúde PostiHIVa” tem delineamento observacional, do tipo transversal com grupo controle. Para tanto, foram compostos dois grupos, de crianças e adolescentes que vivem com o HIV (grupo HIV) e pares sem o diagnóstico da infecção pelo HIV (grupo controle), emparelhados em sexo e idade (223).

Local do Estudo

O estudo foi realizado em Florianópolis, Capital de Santa Catarina, Brasil, no período de novembro de 2015 a setembro de 2016. A cidade possui um Índice de Desenvolvimento Humano de 0,847 e os participantes de ambos os grupos residem em municípios da região metropolitana (0,739 a 0,809)(224).

População e Amostra

Crianças e adolescentes que vivem com o HIV, em seguimento clínico pelo Serviço de Atendimento Especializado Hospital-Dia, do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) representam a população de interesse. A amostra será compreendida de participantes de ambos os sexos, de oito a 15 anos de idade, convidados a participar do estudo na rotina ambulatorial de consultas ao infectologista. Essa faixa etária foi definida por abranger o período da puberdade, que compreende as principais mudanças morfológicas, fisiológicas e comportamentais do indivíduo (225). Além disso, a idade de 15 anos é o limite do seguimento clínico. Cabe ressaltar que Estado de Santa Catarina, tem

registrado taxas de detecção de 5,6 casos por 1.000 nascidos vivos, que estão acima da taxa nacional de 2,7 (80).

O tamanho da amostra foi calculado a priori, considerando erro tipo I ($\alpha = 0,05$) e tipo II ($\beta = 0,80$), para identificar diferenças entre os grupos HIV e controle com tamanho de efeito grande (0,8) na aptidão aeróbica (48, 60), (1,9 e 0,8) na EM1c (8) e lipoproteína de colesterol de alta densidade (HDL-c) (10), respectivamente, e efeito médio (0,5) na glicose (10). Para as análises de correlação linear e regressão, análises a posteriori indicaram que com mesmo nível de β e α , a amostra de 65 participantes em cada grupo permite encontrar correlações com tamanho de efeito, no mínimo, de 0.50. O software G*Power versão 3.1.9.2 (226) foi utilizado para o cálculo da amostra. O grupo de controle foi emparelhado de acordo com o sexo e idade dos participantes do grupo caso. A taxa de alocação foi realizada numa razão de 1:1.

Grupo HIV

Crianças e adolescentes infectadas pelo o HIV, em seguimento clínico pelo Serviço de Atendimento Especializado Hospital-Dia do HIJG, hospital de referência regional em Santa Catarina no atendimento pediátrico do HIV e patologias de média e alta complexidade. Os participantes foram recrutados, consecutivamente, no seguimento ambulatorial atendendo aos critérios de inclusão: 1) registro de infecção pelo HIV por transmissão vertical, no prontuário médico; 2) idade de oito a 15 anos; 3) assistido no HIJG, independente do uso de TARV; 4) registros clínicos e laboratoriais nos prontuários médicos, sendo eles: a composição da TARV atual, os valores de carga viral HIV RNA e de linfócitos T CD4⁺. Foram considerados como critérios de exclusão: 1) alteração do padrão motor, alto risco ou contraindicação ao exercício físico vigoroso (227); 2) incapacidade plena de fala, audição e/ou cognição; 3) doenças que alterassem a composição corporal como neoplasias malignas, anomalias cromossômicas, paralisias, insuficiência renal ou hepática, hiper ou hipotireoidismo, exceto a infecção pelo HIV; 4) uso contínuo de medicamentos diuréticos ou imunoterapias. Em situações de complicações de saúde, como o quadro infeccioso ou infecções oportunistas no momento da coleta de dados, uma nova data de exames foi agendada.

Grupo Controle

Crianças e adolescentes do grupo controle foram recrutados de forma não probabilística, a partir dos registros de monitoramento da saúde de uma escola básica municipal pública da região da grande Florianópolis (228). O grupo controle atendeu os seguintes critérios de elegibilidade: 1) não ter recebido diagnóstico prévio de HIV – referenciado por um questionamento aos pais; 2) ter idade de oito a 15 anos. Os critérios de exclusão foram semelhantes ao grupo HIV; 3) apresentar índice de massa corporal e perímetro da cintura dentro da normalidade.

Foram consideradas recusas os sujeitos e /ou responsáveis legais, do grupo caso ou controle, que rejeitaram o convite para participar do estudo na ocasião na abordagem inicial para apresentação do estudo durante o período de coleta de dados (Apêndice 1). Foram consideradas perdas quando os sujeitos se ausentaram do encontro de coleta de dados, em três tentativas.

Os participantes de ambos os grupos receberam um cartão do participante (Apêndice 2), que teve como objetivo informar o participante do processo de avaliações e testes a serem executados, assim como os respectivos locais de coleta de dados e contato dos pesquisadores.

Variáveis de Estudo e Instrumentos de Medida

No presente estudo foram mensuradas, como foco primário, as variáveis de atividade física habitual e aptidão aeróbica, gordura corporal (total e segmentada), pressão arterial, colesterol total e frações (LDL-c e HDL-c), triglicerídeos, glicose, insulina hemoglobina glicada, PCR, IL-6, TNF- α e EM1c (média e máxima). As variáveis de controle foram a maturação sexual e da infecção pelo HIV (tipo de TARV, linfócitos T CD4 e carga viral de HIV-1). Variáveis de idade, sexo, cor de pele, massa e estatura do participante, renda e escolaridade dos pais / responsáveis foram utilizadas para a caracterização dos participantes (Anexo 1). O Quadro 8 resume as variáveis abordadas no presente estudo.

Quadro 8. Variáveis coletadas no estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017..

Variável	Unidade de medida	Método (Equipamento)
Atividade Física Habitual	Minutos de AFMV, <i>bouts</i>	Acelerometria (Actigraph® GT3X-Plus)
Aptidão Aeróbica	Watts; ml ⁻¹ .kg ⁻¹ .min ⁻¹ de O ₂	Teste incremental (Ergo Fit® 167) com medida do VO ₂ (K4 b ²)
Gordura corporal	kg; %G; kg.m ⁻²	DXA (GE® Lunar Prodigy Advance)
Pressão arterial sistólica e diastólica	mmHg	Oscilométrico de inflação automática (Omron® HEM 742)
Triglicerídeo; Colesterol total e HDL-c; Glicose	mg.dL ⁻¹	Colorimétrico Enzimático (Wiener® CB 400i)
Insulina, HbA1c.	mg.dL ⁻¹ ; %	Quimiluminescência; Cromatografia líquida
PCR; IL-6; TNF-α	mg.L ⁻¹ ; pg.mL ⁻¹	Imunoturbidimetria (Wiener® CB 400i); CBA (BD® FACSVerser)
Espessura médio-intima da carótida	mm	Ultrassonografia da artéria carótida comum (Toshiba® Viamo)
Idade	anos	Diferença entre datas de avaliação e nascimento
Sexo	Masculino ou feminino	Entrevista
Cor da Pele	Branco ou Pardo / Preto	Entrevista (critério IBGE)
Renda (responsável)	Salários mínimos	Entrevista
Escolaridade (responsável)	Anos de estudo	Entrevista
Maturação Sexual	Estágios (I, II, III, IV,V)	Autoavaliação dos caracteres sexuais secundários
Álcool e Tabaco	Doses/cigarros no último mês	Entrevista
Carga viral de HIV-1	cópias.dL ⁻¹	Análise do Prontuário Médico
Linfócitos T CD4+	células.mm ⁻³	Análise do Prontuário Médico
Tipo de TARV	Ausente, com IP, sem IP	Análise do Prontuário Médico
Massa corporal; Estatura	kg; cm	Balança (Tanita® BF683W); Estadiômetro (AlturaExata®)

AFMV: atividade física de intensidade moderada a vigorosa; VO₂: volume de oxigênio; HDL-c: lipoproteína de colesterol de alta densidade; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina 6; TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa; TARV: terapia antirretroviral; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1; TARV: terapia antirretroviral combinada; DXA: absorciometria por dupla emissão de raios-X; CBA: *Cytometric Bead Array*; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; IP: inibidor de protease.

Atividade Física Habitual

Foi medida por acelerômetro Actigraph® (GT3X-Plus, Pensacola, USA), triaxial, de dimensão pequena (3,8 x 3,7 x 1,8 cm), que permitiu medir a aceleração produzida pelo movimento do corpo (58). O uso do equipamento foi contínuo de sete a 14 dias, de modo que incluísse o fim de semana (58, 229). Os participantes foram orientados a afixar o equipamento no hemicorpo direito na linha da cintura, logo pela manhã e utilizar até o final do dia, retirando-o apenas nas atividades aquáticas e para dormir (229). O sensor de movimento foi calibrado e as informações armazenadas foram descarregadas no Software Actilife 6.0® (Pensacola, USA) em *epoch* de 15 segundos. A atividade física habitual foi representada por, no mínimo, quatro dias válidos, três dias de semana e um do final de semana contendo, no mínimo, 10 horas de informação (600 minutos), após a remoção de períodos de não uso de, no mínimo, 60 zeros consecutivos (230). Contatos por ligações e mensagens telefônicas, pelo uma vez na semana, foram utilizados para garantir a assiduidade no uso do aparelho. Instruções verbais e escritas foram disponibilizadas aos avaliados e seus responsáveis, antes do uso do aparelho (229) (Apêndice 3). O reuso, em duas tentativas, foi empregado àqueles que não apresentassem dias válidos nas mensurações anteriores. Tendo em vista as recomendações da Organização Mundial da Saúde sobre o tempo em AFMV, os dados contínuos foram dicotomizados em “atendem as recomendações (≥ 60 minutos em AFMV por dia)” e “não atendem as recomendações (< 60 minutos em AFMV por dia)” (73).

Os minutos nas diferentes intensidades de atividade física foram, proporcionalmente, ajustados para 14 horas, considerando que este é tempo médio acordado para esta população, dado: minutos ajustados = (minutos registrados/tempo de uso) * (14 * 60) (57). Os minutos de AFMV foram obtidos considerando o ponto de corte de Evenson et al. (231). Foram derivados blocos ininterruptos (*bouts*) de, no mínimo, cinco e 10 minutos de AFMV (57). A reprodutibilidade teste-reteste deste protocolo foi examinada em uma subamostra ($42,6 \pm 23,2$ e $34,5 \pm 17,2$ minutos de AFMV na primeira e segunda visita, respectivamente; coeficiente de correlação intraclassa [CCI] = 0,90; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,74 – 0,96; n = 17).

Aptidão Aeróbica

O VO₂ pico foi determinado em protocolo de teste incremental de esforço máximo (47, 227). Este procedimento já foi recomendado em crianças e adolescentes da população geral (227), em situações clínicas e crônicas (47, 227), que incluem a infecção pelo HIV (48, 60, 62, 70). Foi utilizada um cicloergômetro para o teste incremental (Ergo Fit® 167, resolução de 5 W, Toledo, Espanha), com possibilidade de ajustes na altura do selim. A escolha do cicloergômetro, em detrimento de um teste em esteira, ocorreu pelo menor espaço requerido, menor barulho desenvolvido durante o teste, maior facilidade na obtenção das medidas de pressão arterial, maior reprodutibilidade das medidas fisiológicas do teste (227), e maior segurança do participante (152).

Previamente ao teste, foram investigados em prontuários médicos dos participantes do grupo HIV, potenciais condições de alto risco para o exercício físico vigoroso, como: displasia arritmogênica do ventrículo direito, coronário anomalia arritmia, insuficiência cardíaca congênita descompensada, cardiopatia congênita com indicação cirúrgica, hipertensão pulmonar, síndrome QTc documentada, cardiomiopatia restritiva / dilatada com insuficiência cardíaca, história de arritmia instável, cardiomiopatia hipertrófica, obstruções severas das vias aéreas, síndrome de Marfan, dor no peito relacionado a atividade física, suspeita de isquemia miocárdica e síncope em exercício; além das contraindicações: miocardite, pericardite, obstrução severa de fluxo – com indicação de intervenção cirúrgica (227). Ainda se considerou para este grupo as neoplasias malignas, imunodeficiência avançada na presença de infecção oportunista, comorbidades não controladas, hepatopatia grave com plaquetopenia (232). Os casos duvidosos foram discutidos com o corpo clínico do Hospital-Dia. As condições supracitadas excluíam o sujeito do teste incremental. Todos os participantes foram instruídos a comparecer ao teste de esforço vestindo roupas, calçados adequados e de não realizar exercício vigoroso em 24 horas prévias ao teste (152).

O protocolo do teste incremental utilizado foi elaborado considerando a variação da idade, maturação e atenção das crianças e adolescentes participantes (152); com duração ideal de 8 a 12 minutos, com incrementos progressivos na resistência do cicloergômetro (152). O protocolo incluiu seis fases: 1) repouso sentados numa cadeira, por cinco minutos, para identificação da frequência cardíaca e do consumo

de oxigênio em repouso, considerando a média frequência cardíaca e consumo de O₂ correspondentes dois últimos minutos; 2) aquecimento em cadência de 60 a 70 rotações por minuto (rpm), por cinco minutos, com carga mínima 15 W.min⁻¹; 3) intervalo em repouso, por três minutos, no selim do cicloergômetro; 4) linha de base, na qual o participante pedalava numa carga de 15 W.min⁻¹, por quatro minutos, em uma cadência de 60 a 70 rpm para estabelecer os valores iniciais de VO₂; 5) teste incremental, no qual o esforço físico iniciou em 15 W.min⁻¹ e seguiu com incrementos de 15 e 20 W.min⁻¹ para participantes em estágios de maturação ≤II e ≥III, respectivamente, até a exaustão voluntária do participante (227). A exaustão é definida pela redução na cadência (inferior a 60 rpm, em 10 rpm) durante cinco segundos consecutivos ou por desistência do teste (233), mesmo com o forte encorajamento verbal ou por exaustão voluntária. Imediatamente após a exaustão, a carga foi reduzida a 15 W e os participantes pedalavam livremente por 3 minutos. A reprodutibilidade teste-reteste deste protocolo foi verificada numa subamostra do grupo HIV, para a potência máxima atingida no teste – W (113,5 ± 45,6 e 120,0 ± 51,3 W máximo) na primeira e segunda visita, respectivamente (CCI = 0,98; 95% IC = 0,94 – 0,99; n = 13).

As respostas hemodinâmicas no teste incremental foram monitoradas, nomeadamente a frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (227). O monitoramento da frequência cardíaca foi realizado por um aparelho Polar (modelo S601i, Polar, Finlândia). Os dados da frequência cardíaca foram reduzidos e analisados no *software Polar Training 5*. A PAS e PAD foram auscultadas minuto-a-minuto utilizando um estetoscópio Littman (3M, Minnesota, EUA) e esfigmomanômetro aneroide Welch Allyn (Welch Allyn, New York, EUA). A percepção subjetiva de esforço também foi avaliada pela escala OMNI (234) – Anexo 2, desenvolvida para crianças e adolescentes, aplicada durante e ao final do teste (227).

A troca de gases e ventilação respiração-a-respiração foi mensurada pelo sistema de calorimetria indireta de circuito aberto (K4 b2, Cosmed®, Roma, Itália). Antes de cada teste, o aparelho foi calibrado de acordo com o fabricante: 1) calibração da concentração da de gases da sala; 2) calibração usando gases de um cilindro com concentrações conhecidas; 3) calibração da frequência ventilatória; e 4) volume de gases captado pelo transdutor da turbina, a partir da injeção três litros de gases por uma seringa (Cosmed®, Roma, Itália). As

respostas respiratórias foram suavizadas (três segundos) e a média estacionária de 15 segundos foi estimada. O VO₂ pico relativo e absoluto foi definido como o valor mais alto observado no teste incremental, assim como também foi registrado a potência máxima (W) ao final do teste. O VO₂ pico foi dicotomizado em participantes com adequada ou baixa aptidão aeróbica, de acordo com os critérios de Adegboye et al. (235).

Gordura Corporal

A análise da gordura corporal total e segmentada foi realizada por meio da absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA). A segurança da DXA foi demonstrada anteriormente (236) pela emissão de doses muito baixas de radiação (entre 0,03 e 0,02 μ SV) e doses pouco mais elevadas (5,2; 4,8 e 4,2 μ SV) em equipamentos mais recentes (237), sendo que esta radiação foi comparada a um dia de exposição solar. A DXA possui alta validade concorrente (238), reprodutibilidade (239) e acurácia (240), para a avaliação da massa gorda. A reprodutibilidade teste-reteste da DXA do presente estudo foi verificada em uma amostra independente, que não diferiu em sexo e idade dos participantes de ambos os grupos. Os valores obtidos foram $11,6 \pm 5,8$ e $11,5 \pm 5,9$ kg na primeira e segunda visita, respectivamente; CCI = 1,00; 95% IC = 0,99 – 1,00; n = 10.

As medidas da DXA foram realizadas no Laboratório de Antropometria e Ergometria, alocado no Departamento de Nutrição, do Centro de Ciências da Saúde, na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Foi utilizado um equipamento *Lunar Prodigy Advance* (GE® Medical Systems, Madison, EUA). A atenuação dos raios-X nos tecidos ósseos e moles foi computada por um *software* ENCORE 13.60.033 que incluía a opção pediátrica. O equipamento foi calibrado diariamente de acordo com orientações do fabricante e, semanalmente, foi realizada uma calibração com *phantom*. Um pesquisador treinado realizou os exames, adotando procedimentos padronizados (241). Durante as avaliações de DXA, os participantes utilizaram vestuários apropriados, descalços, sem o uso de brincos e/ou anéis. A leitura do padrão biométrico por um sensor específico de corpo inteiro tem duração de, aproximadamente, 6 minutos, enquanto o indivíduo permaneceu deitado na posição de decúbito dorsal, com pernas e braços imóveis. A partir dos resultados da DXA foram consideradas as seguintes variáveis: a)

gordura corporal total, absoluta (kg) e percentual relativo à massa corporal total; b) gordura corporal do tronco absoluta e relativa; c) o índice de massa gorda (IMG) foi calculado pela razão gordura corporal (kg) pelo quadrado da estatura (m) (242).

Pressão Arterial

A PAS e PAD foram aferidas pelo método oscilométrico, utilizando-se do aparelho digital Omron® (modelo HEM 742, Kyoto, Japão), com inflação e deflação automática do ar. Este aparelho tem validade na medida da pressão arterial para crianças e adolescentes (243). Os procedimentos de medida e identificação da PAS PAD foram realizados de acordo com o recomendado pela *4th Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (244). Em suma, o participante permaneceu sentado, por no mínimo cinco minutos, e posteriormente, com ambos os pés no solo e com o braço direito posicionado à altura do coração foi realizada a medida com um manguito de comprimento adequado aos diferentes perímetros de braço. No presente estudo, foram realizadas três medidas repetidas de PAS e PAD, com um intervalo de no mínimo três minutos, em dois dias diferentes de coleta dados. Para análise dos dados considerou-se a média de PAS e PAD.

Perfil Lipídico, Glicêmico e Inflamatório

Para as análises no perfil lipídico glicêmico e inflamatório foram coletados 15 ml de sangue na veia da fossa antecubital, na porção anterior do braço em tubos com gel separador e EDTA. Em ambos os grupos, o procedimento foi realizado por enfermeiras que atenderam todas as medidas de biossegurança no procedimento, realizam a punção no período da manhã, após um jejum mínimo de dez horas. Para o grupo HIV, a amostra de sangue foi coletada no Laboratório Ciência no HIJG. A coleta de amostras de sangue do grupo controle ocorreu no Laboratório de Antropometria e Ergonomia, do Departamento de Nutrição, do Centro de Ciências da Saúde, da UFSC, em espaço reservado. Após a coleta, os tubos foram homogeneizados por inversão, por no mínimo 30 segundos e seguiram para a centrifugação a 4000 rpm por 10 minutos para obtenção do soro, alíquotas (300 a 400 μ L) foram

utilizadas imediatamente, enquanto outras armazenadas em *biofreezer* a -80°C .

Em relação ao perfil lipídico, o colesterol total e os triglicerídeos foram dosados pelo ensaio colorimétrico enzimático, o HDL-c foi mensurado pelo método direto *in vitro* (245) (Wiener® CB 400i, Rosário, Argentina). O LDL-c foi calculado pela equação de Friedewald (246), considerando que nenhum valor de triglicerídeos foi superior à 400 mg.dL^{-1} . As razões aterogênicas colesterol total / HDL-c e LDL-c / HDL-c foram calculadas posteriormente. Sobre o perfil glicêmico, a glicose sérica foi determinada pelo método da oxidase (Wiener® CB 400i, Rosário, Argentina). A insulina sérica foi dosada por quimiluminescência e hemoglobina glicosilada (HbA1c) pelo método de cromatografia líquida, a partir do sangue total (tubo de EDTA). A resistência à insulina foi calculada a partir das concentrações de glicose e insulina utilizando o *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) (124). O perfil inflamatório consistiu da dosagem da PCR, pelo ensaio imunoturbidimétrico com látex (Wiener® CB 400i, Rosário, Argentina). A quantificação das citocinas (IL-6 e TNF- α) foi realizada utilizando um Kit *Cytometric Bead Array* (CBA) *for human inflammatory cytokines* (BD® Biosciences, San Jose, EUA) para a detecção do TNF- α e IL-6. A análise foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e as concentrações foram obtidas usando o citômetro de fluxo BD® FACSVers (BD® Bioscience, San Jose, EUA) e analisadas no software FCAP Array v3.0. Dessa forma, em ambos os grupos foi empregada à mesma metodologia de dosagem dos analitos séricos do perfil lipídico, glicêmico e inflamatório. Todas as análises foram realizadas no Laboratório Ciência do HIJG, exceto a IL-6 e TNF- α , que ocorreu no Laboratório de Pesquisa em Imunologia, alocado no Centro de Ciências da Saúde / UFSC.

Espessura da Camada Médio-Intimal Carótidea (EMIC)

A EMIC foi investigada por ultrassonografia da carótida que é uma técnica não invasiva, reprodutível e sensível para identificar e quantificar a doença vascular subclínica, bem como para a avaliação do risco de doença cardiovascular (38). A validade da EMIC como marcador subclínico de doença cardiovascular foi demonstrado em estudos prospectivos (38). No presente estudo, a EMIC foi mensurada na

artéria carótida comum direita, tendo como ponto de referência um mm da bifurcação do bulbo (15). Foi utilizado um aparelho de ultrassonografia Toshiba® (modelo Viamo, Toshiba Medical Systems Corporation, Japão) e um transdutor linear com frequência de 7,5 MHz (Toshiba, model PLT 704ST, Japão), com profundidade de 4 cm e modo bidimensional para captura da imagem. Foi realizada uma varredura na artéria carótida comum direita para obter as imagens artéria carótida comum distal, perfeitamente horizontais, perpendiculares ao plano de varredura do escaneamento (15). O participante permaneceu em decúbito dorsal, com a cabeça em um ângulo de 45° na direção oposta ao lado examinado (38).

Foram selecionadas, posteriormente, as três imagens mais nítidas de seis coletadas em diástole arterial e a análise das imagens foi realizada por um pesquisador experiente, blindado a sorologia do HIV e da TARV. Foi utilizado um software de detecção de bordas semi-automatizado (M'Ath® Std, Metris, Argenteuil, France) para cálculo dos valores médios e máximos da EMIC (8, 15, 41). Um pesquisador calibrado realizou a medida da EMIC dos participantes de ambos os grupos e a reprodutibilidade teste-reteste do pesquisador foi examinada em amostra independente ($0,504 \pm 0,016$ e $0,495 \pm 0,014 \mu\text{m}$ da primeira e segunda visita, respectivamente; CCI = 0,94; 95% IC = 0,79 – 0,98; n = 11).

Socioeconômicas

A partir de entrevista, guiada por questionário semiestruturado desenvolvido para o estudo “Saúde PositHIVa” (Anexo 1) foram as variáveis de caracterização e controle. As variáveis em questão foram o sexo (masculino vs. feminino), idade (anos), data de nascimento e cor da pele dos participantes. Esta última variável foi autorreferida e utilizou-se dos critérios do IBGE para a interpretação, sendo dicotomizada em branca vs. parda/preta. Além das informações de renda (número de salários mínimos) e escolaridade (anos de estudo) dos pais / responsáveis.

Maturação Sexual

A da maturação sexual, tendo em vista os caracteres sexuais secundários (mamas e genitais) foi autorreferida a partir da observação de imagens (Anexo 3) do estadiamento puberal organizado por Tanner (247). Isto ocorreu após os participantes receberem uma descrição das transformações ocorridas nesta fase, orientada por um pesquisador do mesmo sexo, em local reservado. As figuras disponibilizadas pelo Ministério da Saúde a partir das fotografias de Tanner estão disponíveis no Anexo 3.

Álcool e Tabaco

A utilização prévia de álcool e tabaco foi investigada por meio de entrevista com base no questionário (Anexo 1). As opções de resposta foram baseadas na frequência de consumo nos últimos 30 dias, sendo que para o álcool estão disponíveis as alternativas: nenhum dia, 1 ou 2 dias, 3 a 5 dias, 6 a 9 dias, 10 a 19 dias, 20 a 29 dias ou todos os 30 dias. Para o consumo de tabaco estavam disponíveis as alternativas: não fumo, 1 a 10 cigarros por dia, 11 a 20 cigarros por dia e 20 cigarros ou mais por dia.

Clínicas e Laboratoriais

Para o grupo HIV, particularidades clínicas e de tratamento das crianças e adolescentes foram obtidas em prontuários médicos, de acesso ao Serviço de Atendimento Especializado – Hospital Dia no HIJG. Foram coletadas as informações de tipo de TARV (não tratado vs. TARV sem IP vs. TARV com IP), contagens de linfócitos T CD4 e carga viral HIV-1, mensurados pela técnica de citometria de fluxo (FacsCalibur® Multitest, San Jose, EUA) e quantificação do RNA (Abbott RealTime® HIV-1, Rungis, France), respectivamente. A confirmação da infecção pelo HIV, segundo o algoritmo do Ministério da Saúde (3) e a via de transmissão vertical foi verificada nos prontuários.

Antropométricas

As variáveis de massa corporal (kg) e estatura (cm) foram mensuradas pelo protocolo da *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) por pesquisador Nível 1. Foi utilizado estadiômetro Alturaexata® (Belo Horizonte, Brasil) e balança eletrônica Tanita® (BF683W, Arlington Heights, EUA), respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por equação padrão (massa corporal [kg] / estatura [cm] * estatura [cm]). O escore-z da estatura para a idade e do IMC para a idade foram calculados posteriormente com auxílio do *software AnthroPlus* da Organização Mundial da Saúde (248).

Logística de Coleta de Dados

A coleta de dados teve etapa inicial de calibração dos instrumentos de medida utilizados na presente pesquisa (Apêndice 3). Após isto, a fase pré-teste foi iniciada com a realização de mensurações de atividade física, aptidão aeróbica, gordura corporal, pressão arterial e EMIC em adolescentes e adultos voluntários, familiares e colegas da equipe de pesquisadores. O controle de qualidade foi verificado a partir de procedimentos de reprodutibilidade teste-reteste para as variáveis de atividade física habitual, aptidão aeróbica, gordura corporal, massa e estatura e EMIC com valores de CCI que variaram de 0,90 a 1,00, como citado anteriormente.

Diante do seguimento ambulatorial do grupo HIV, das variáveis adicionais coletadas que fomentaram estudos derivados e da disponibilidade de horários e espaço físico no HIJG e laboratório de antropometria foi organizada uma logística de coleta de dados composta por três etapas ao grupo HIV e duas ao controle.

Dessa forma seguiram-se as seguintes etapas com o grupo HIV: 1) apresentação da pesquisa e entrega do TCLE, entrevista, entrega dos acelerômetros, realizado no HIJG; 2) coleta de sangue, desjejum, autoavaliação da maturação sexual, teste incremental de esforço, medida da pressão arterial, análise de prontuários, realizado no HIJG; 3) recolhimento do acelerômetro, análise pela DXA, medida da pressão

arterial, ultrassonografia da carótida, no laboratório de antropometria da UFSC. Logo, o grupo controle realizou as seguintes etapas: 1) apresentação da pesquisa ao aluno entrega do TCLE (telefonema aos pais / responsáveis para o convite), entrevista, entrega dos acelerômetros, autoavaliação da maturação sexual, medida da pressão arterial, na escola; 2) coleta de sangue, desjejum, análise pela DXA, ultrassonografia da carótida, no laboratório de antropometria da UFSC; 3) teste incremental de esforço e entrega do acelerômetro, na escola. Para uma abordagem efetiva no recrutamento de participantes do presente estudo, especialmente do grupo HIV, assim como favorecer a compreensão dos convidados, foi elaborado um pôster de divulgação do estudo (Apêndice 4) que foi afixado na sala de espera e consultórios do Hospital Dia / HIJG. Ainda, em termos de logística é importante citar que para que o estudo se tornasse viável um consultório no Hospital Dia e uma sala de aula foram cedidos para a execução das atividades de pesquisa, assim como um Ônibus, cedido pela Universidade do Estado de Santa Catarina, foi disponibilizado para o deslocamento dos participantes do grupo controle para a execução da etapa 2, realizada na UFSC.

Plano de Análise dos Dados

Inicialmente os dados obtidos na pesquisa foram tabulados no *software* EpiData 3.1 (The EpiData Association®, Odense, Dinamarca). Porém, tendo em vista os objetivos gerais e específicos deste estudo, diferentes abordagens foram realizadas, sendo:

- a) Para responder o objetivo I e II foi utilizada a estatística descritiva (média e desvio padrão, mediana, interquartil, frequência absoluta e relativa) para os dados de atividade física, aptidão aeróbica, fatores de risco cardiovasculares, marcadores de inflamação, aterosclerose subclínica e demais variáveis socioeconômicas, clínicas e antropométricas. Assimetria, curtose, histogramas e o teste de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para analisar normalidade. Os dados assimétricos foram normalizados por transformações matemáticas (logaritmo natural e raiz quadrada). As médias entre grupo HIV e controle foram comparadas pelo teste *t* independente de *Student* e o teste

U de Mann-Whitney para as variáveis assimétricas. A análise de variância com *post-hoc* de Bonferroni, e Teste de Kruskal Wallis para variáveis assimétricas, foi utilizada para comparações de subgrupos HIV em função da TARV (não tratado vs. TARV sem IP vs. TARV com IP). A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para testar as associações entre AFMV, aptidão aeróbica e o grupo (Controle = 0; HIV+ não tratado = 1; HIV+ em TARV sem IP = 2; HIV+ em TARV com IP = 3), ajustando pela idade, maturação sexual, sexo, cor de pele, renda e educação dos pais / responsáveis. Assim como o grupo foi adotado como variável independente para testar a associação com os fatores de risco cardiovasculares, marcadores de inflamação e aterosclerose subclínica, ajustados por sexo, idade e maturação. No primeiro conjunto de modelagens foi adotado o procedimento *backward* com remoção das variáveis com valor de $p < 0,20$, em ordem decrescente. No segundo, as variáveis de sexo, idade e maturação sexual ajustaram os coeficientes independentemente do valor de p da variável.

- b) Para responder o objetivo III, novamente, recorreu-se a análise de regressão linear múltipla para analisar as variáveis independentes associadas à EMic (desfecho) em crianças e adolescentes do grupo HIV e, numa análise complementar, variáveis independentes associadas à EMic em crianças e adolescentes que vivem com o HIV em uso de TARV com IP. A idade, sexo, TARV com IP, carga viral HIV-1, linfócitos T CD4, gordura corporal do tronco, PAS, glicose, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos, PCR, IL-6 e TNF- α foram as variáveis independentes testadas e inseridas simultaneamente no modelo. O procedimento *backward* de remoção das variáveis foi realizado em ordem decrescente de significância (no mínimo $p < 0,20$) até o modelo final, em ambos os casos. Testes pós-estimações e diagnósticos dos modelos foram realizadas a partir da raiz do erro médio quadrado, fator de inflação da variância, informação de critério *akaike* e informação de critério *bayesian*. A análise de dispersão foi utilizada para analisar a heterocedasticidade dos resíduos dos modelos.

- c) Para responder o objetivo IV, a correlação de parcial, ajustada para a idade, sexo e maturação sexual foi usada para examinar as associações entre AFMV (minutos e *bouts*) e VO₂ pico com os fatores de risco cardiovasculares. A magnitude da correlação foi interpretada de acordo com Hopkins (249) (<0,3 correlação trivial à fraca; ≥0,3 a ≤0,7 correlação moderada à forte, ≥0,7≤0,9 correlação muito forte à quase perfeita). Análises de regressão linear múltipla foram usadas para determinar a associação da AFMV e VO₂ pico (variáveis independentes) com os fatores de risco cardiovasculares (desfechos), ajustado por idade, sexo, maturação sexual e demais fatores de confusão adicionais para cada modelo. A análise de covariância com *post-hoc* de Bonferroni foi utilizada para testar diferenças nos fatores de risco cardiovasculares entre subgrupos de AFMV (ativos vs insuficientemente ativos) e aptidão aeróbica (aptos vs baixa aptidão aeróbica) ajustado por fatores de confusão. O tamanho de efeito também foi calculado de acordo com Cohen (250) e a interpretação do tamanho de efeito considerou os como pontos de corte: pequeno (0,20 a 0,49), médio (0,50 a 0,79) e grande (>0,80).

Todas as análises foram conduzidas no STATA® 13.0 (Stata Corporation, College Station, EUA) e GraphPad® Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, EUA) adotando $p < 0,05$ para testes bicaudais de hipóteses.

Aspectos Éticos

O presente estudo seguiu os princípios éticos de respeito à autonomia das pessoas, apontados pela Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa interno do HIJG e da UFSC (Anexo 4). Ambos aprovaram o protocolo de pesquisa do presente estudo (CAAE: 49691815.0.0000.0121). O consentimento informado por escrito (Apêndice 4) foi obtido do pai ou responsável legal dos participantes e o assentimento foi obtidos dos próprios participantes. A Secretaria Municipal de Educação (Anexo 5) e o HIJG

(Anexo 6) declararam anuência das atividades de pesquisa realizadas em suas dependências.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

A seção de resultados está dividida em três partes, correspondente aos artigos que foram elaborados para responder os objetivos estabelecidos. O Quadro 9 apresenta ao título do artigo, que compõe a tese, a revista que o artigo foi publicado / submetido e o respectivo Qualis / CAPES da área 21.

Quadro 9. Artigos publicados / submetidos que compõem a presente tese de doutorado. Estudo Saúde PositHIVa, Florianópolis, Brasil – 2017.

Artigo	Periódico / Qualis (Fator de Impacto)
1. Aptidão aeróbica e atividade física moderada a vigorosa de crianças e adolescentes vivendo com HIV	Aprovado no <i>Pediatric Exercise Science</i> / A1 (1.704)
2. Dislipidemia, inflamação crônica e aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes: Estudo Saúde PositHIVa	Em avaliação no <i>PLOS One</i> / A1 (2,806)
3. Aptidão aeróbica e atividade física são inversamente associadas ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes HIV+	Em avaliação no <i>Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports</i> A1 (3.331)

Artigo 1 – Aptidão Aeróbica e Atividade Física em HIV+

APTIDÃO AERÓBICA E ATIVIDADE FÍSICA MODERADA À VIGOROSA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES QUE VIVEM COM HIV *

RESUMO

Objetivo: Comparar a aptidão aeróbica, o padrão e total de atividade física moderada à vigorosa (AFMV) entre crianças e adolescentes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e controles, e determinar se as diferenças são associadas ao HIV, sexo e terapia antirretroviral (TARV). **Métodos:** Estudo transversal foi conduzido com 130 crianças e adolescentes, com idade de oito a 15 anos, dividida em dois grupos (grupo HIV = 65 pacientes, grupo controle= 65 sujeitos). AFMV total foi mensurada por acelerômetros e *bouts* de cinco e 10 minutos foram estimados. O consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) foi mensurado pela análise de gases respiração-a-respiração em um teste incremental em cicloergômetro. **Resultados:** Participantes infectados pelo HIV tiveram menor VO_2 pico ($39,2 \pm 6,8$ vs. $44,5 \pm 9,1$ $ml.kg^{-1}min^{-1}$), menores *bouts* de AFMV de cinco minutos ($19,7 \pm 16,6$ vs. $26,6 \pm 23,5$) e 10 minutos ($3,6 \pm 3,9$ vs. $5,8 \pm 7,2$) e semelhante AFMV total ($49,5 \pm 28,9$ vs. $49,1 \pm 30,6$ $min.day^{-1}$). Pacientes infectados pelo HIV não tratados, em TARV sem inibidores de protease (IP) e em TARV com IP foram associados a menor 8,5 (95% IC= 12,5–4,6), 7,1 (95% IC= 10,6–3,6) e 4,5 (95% IC= 7,0–2,0) $ml.kg^{-1}min^{-1}$ do VO_2 pico. **Conclusão:** Crianças e adolescentes que vivem com HIV demonstraram menor aptidão aeróbica comparado aos controles e a ausência de TARV foi associada ao menor VO_2 pico. Menores *bouts* de AFMV também foram observados no grupo HIV embora os valores similares aos controles de AFMV total.

Palavras-Chave: Aptidão Cardiorrespiratória; Exercício; Esportes; HIV; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Jovem.

* Artigo aceito para publicação no periódico *Pediatric Exercise Science* (Apêndice 5).

Citação: de Lima LRA, Silva DAS, da Silva KS, Pelegrini A, de Carlos Back I, Petroski EL. Aerobic Fitness and Moderate to Vigorous Physical Activity in Children and Adolescents Living With HIV. *Pediatr Exerc Sci*. 2017 May 09;1-23 [Epub ahead of print].

INTRODUÇÃO

Crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), por transmissão vertical, experimentam a cronicidade da infecção e os efeitos adversos da exposição, em longo prazo, à terapia antirretroviral combinada (TARV), que os coloca em risco de anormalidades morfológicas, metabólicas e cardiovasculares (15). Condições crônicas, que afetam a saúde na infância e adolescência, geralmente, restringem a participação em atividades físicas e esportes, por consequência de limitações reais ou percebidas impostas pela doença (33). Esse ciclo de hipoatividade-descondicionamento leva à redução do condicionamento muscular, que invariavelmente causa a redução na capacidade funcional (33). Isso predispõe pacientes pediátricos com HIV às complicações metabólicas e cardiovasculares. No entanto, o aumento dos níveis de atividade física e aptidão estão associados à saúde metabólica, morfológica e cardiovascular na infância e adolescência (18) e são determinantes da síndrome metabólica na idade adulta (14).

Os estudos que compararam a atividade física entre crianças com HIV e pares sem diagnóstico de HIV produziram resultados divergentes, enquanto alguns encontraram baixos níveis de atividade física (22, 35), outros mostraram valores similares entre os grupos (12, 17). Estas divergências podem ocorrer, em parte, devido às diferenças nos métodos de mensuração, enquanto algumas ferramentas subjetivas – como questionários que apresentam viés de recordação. Em contraste, o uso de medida objetiva como acelerômetros permitem a mensuração acurada da atividade física moderada à vigorosa (AFMV) para avaliar o atendimento as diretrizes para a saúde (27). O uso de acelerômetros ainda permite a investigação de *bouts* contínuos de AFMV, que pode complementar a compreensão de aspectos comportamentais e fisiológicos da atividade física (6). A análise dos *bouts* de AFMV pode oferecer uma maneira prática de atender as recomendações de atividade física, tendo em vista que não há especificações de como o tempo de AFMV deve ser acumulado. *Bouts* de cinco e 10 minutos foram associados com baixo índice de massa corporal, perímetro da cintura e fatores de risco cardiovasculares agrupados (1, 21, 34). No entanto, na literatura revisada, nenhum estudo investigou a AFMV habitual, mensurada de forma objetiva, em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

O consumo pico de oxigênio (VO_2 pico), mais elevada taxa na qual o oxigênio pode ser consumido durante o exercício, é a melhor medida

da aptidão aeróbica de na infância e na adolescência (2). Na literatura revisada, foram identificados dois estudos que mensuraram o VO_2 pico em adolescentes tardios (18-19 anos de idade) com HIV (9, 19), sendo que apenas um incluiu um grupo controle (9); assim sendo, ambos os estudos indicaram aptidão aeróbica reduzida. Contudo, estes estudos não incluíram crianças e adolescentes com idade representativa de toda a puberdade (i.e., 8-15 anos de idade). Além disso, ambos os estudos não realizaram análises estratificadas de acordo com o sexo e diferentes regimes de TARV. Isto é importante de se considerar por conta da contribuição que o dimorfismo sexual e a atividade física pode ter sobre o VO_2 pico (3); assim como a toxicidade que diferentes regimes de TARV (i.e., inibidores de protease e da transcriptase reversa) pode exercer sobre o VO_2 pico (10)

Neste estudo, foram comparados a aptidão aeróbica, a AFMV total e os diferentes *bouts* entre crianças e adolescentes que vivem com o HIV e do grupo controle, e ainda, foram testadas associações com o HIV, sexo e regime de TARV.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo, Local e Participantes.

O estudo transversal “Saúde PositHIVa” abordou o estilo de vida, aptidão física e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes vivendo com HIV (grupo HIV) e de controles sem diagnóstico de HIV (grupo controle). O estudo foi realizado em Florianópolis, sul do Brasil, de novembro de 2015 a setembro de 2016. A cidade possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,847. Os participantes de ambos os grupos são residentes de Florianópolis e região metropolitana (IDH de 0,739 a 0,809) (31). O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade e do Hospital aprovaram o protocolo de estudo (número: 49691815.0.0000.0121). O consentimento informado por escrito foi obtido dos pais ou responsáveis legais dos participantes.

Crianças e adolescentes que vivem com HIV foram recrutados, consecutivamente, durante o seguimento clínico no Hospital de referência, especializado em tratamento do HIV e de patologias de média e alta complexidade. O critério de inclusão dos participantes foram os seguintes: 1) infecção pelo HIV por transmissão vertical; 2) idade de oito a 15 anos; 3) assistência no hospital independente do uso

de TARV; 4) registros clínicos e laboratoriais nos prontuários médicos. Os critérios de exclusão foram: 1) alteração do padrão motor ou contra-indicação ao exercício físico vigoroso (24); 2) incapacidade plena de fala, audição e/ou cognição; 3) doenças que alterassem a composição corporal, exceto a infecção pelo HIV; e 4) uso contínuo de medicamentos diuréticos ou imunoterapias.

O recrutamento dos participantes no grupo controle foi realizado de forma não-probabilística a partir dos registros de monitoramento de saúde de uma escola pública da mesma região. O critério de inclusão dos participantes foram: 1) nunca ter recebido diagnóstico positivo de HIV, infecções de repetição, malignidades e doenças crônicas, certificado pelos pais/responsáveis; 2) índice de massa corporal (IMC) e perímetro da cintura dentro da normalidade (23, 30). O critério de exclusão foi similar ao grupo HIV.

O tamanho da amostra foi calculado *a priori* considerando $\beta = 0,80$ e $\alpha = 0,05$ para identificar diferenças entre os grupos de tamanho de efeito grande (0,8) na aptidão aeróbica (9, 28). Contudo, o estudo Saúde PostiHIVa incluiu fatores de risco cardiovasculares com tamanho de efeito médio, assim foram necessários 65 participantes em cada grupo. O procedimento de reposição do grupo controle contínuos até a saturação de 1:1. Os participantes foram emparelhados em sexo e idade. A Figura Suplementar 1 sumariza o fluxo dos participantes no estudo.

Variáveis

Sexo e cor de pele (branca vs. preta / negra) dos participantes, bem como o nível socioeconômico (salários mínimos) e educação (anos de escolaridade) dos pais / responsáveis foram registrados durante uma entrevista face-a-face. A idade decimal foi calculada a partir da data de nascimento e de avaliação. A maturação sexual foi autorreferida a partir das características sexuais secundárias de mamas e genitais, em local reservado, após os participantes terem recebido instruções por pesquisador do mesmo sexo (29). Para o grupo HIV, informações sobre a TARV foram obtidas em prontuários médicos. Os pacientes foram classificados em [1] não tratados (não estar recebendo nenhum tratamento antirretroviral), [2] recebendo TARV sem inibidores de protease (IP), mas incluindo inibidores da transcriptase reversa (TARV sem IP) ou [3] recebendo TARV com inibidores da transcriptase reversa e IP (TARV com IP). Informações sobre os linfócitos T CD4 e a carga viral, mensurados pela citometria de fluxo (FacsCalibur® Multitest, San

Jose, EUA) e quantificação de RNA (Abbott RealTime® HIV-1, Rungis, França) foram obtidos nos prontuários médicos. A massa corporal (kg) e estatura (cm) foram mensuradas usando a balança eletrônica Tanita® (BF683W, Arlington Heights, USA) e o estadiômetro Alturaexata® (Belo Horizonte, Brasil), respectivamente, derivando o IMC (23).

Desfechos

Atividade Física

Atividade Física foi mensurada pelo uso contínuo de um acelerômetro (Actigraph® GT3X-Plus, Pensacola, FL, EUA) de sete a 14 dias, incluindo os finais de semana (27). Participantes foram orientados a afixar o equipamento no hemitórax direito na linha da cintura, logo pela manhã e utilizar até o final do dia, retirando-o apenas nas atividades aquáticas e para dormir (25). Eles foram contatados pelo telefone e mensagens de texto para garantir a assiduidade ao uso do aparelho. Os dados obtidos foram descarregados no Software Actilife 6.0® (Pensacola, FL, USA) em *epochs* de 15 segundos. A atividade física durante, no mínimo, quatro dias (três dias da semana e um dia do final de semana) – tendo o mínimo de 10 horas de informação registrada após a remoção do período de não uso, no mínimo, 60 zeros consecutivos – foi usada nas análises (11). O reuso dos acelerômetros para medida da AFMV foi empregado, em até duas tentativas, naqueles que não apresentasse dados válidos. A duração da AFMV foi proporcionalmente ajustada para 14 horas, que corresponde a estimativa do tempo acordado para esta população, calculado da seguinte maneira: minutos ajustados = (minutos registrados / tempo de uso) × (14 × 60). A duração da AFMV (minutos) foi obtida considerando os pontos de corte descritos por Evenson et al. (13). Os investigadores, subsequentemente, derivaram o número de bouts contínuos de, no mínimo, cinco e 10 minutos de AFMV (1). Reprodutibilidade em teste-reteste do protocolo foi examinada em uma subamostra ($42,6 \pm 23,2$ e $34,5 \pm 17,2$ minutos de AFMV; coeficiente de correlação intraclassa [CCI] = 0,90; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,74 - 0,96; n = 17).

Aptidão Aeróbica

O VO₂ pico foi mensurado a partir da troca de gases expirados respiração-a respiração em teste incremental no cicloergômetro (Ergo Fit® 167, resolução de 5 W, Toledo, Espanha), com ajustes apropriados

na altura do selim. O protocolo foi elaborado para o estudo e considerou a amplitude de idade, maturação e atenção dos participantes (2). Previamente ao teste, foram investigadas as condições de risco (24). Participantes foram instruídos a usar roupas e calçados adequados e de abster-se de exercício vigoroso nas 24 horas prévias ao teste (2). Após um período de aquecimento de cinco minutos pedalando a $15 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$, os participantes descansaram por três minutos, em seguida eles foram instruídos a pedalar no cicloergômetro a 60–70 rpm e $15 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$ por quatro minutos para caracterizar a linha de base do teste. Isto foi seguido do teste incremental com a carga mínima ($15 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$) a 60–70 rpm com incrementos na potência de 5 W a cada 20 ou 15 segundos (correspondente a 15 ou $20 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$) baseado no estágio de maturação sexual $\leq\text{II}$ ou $\geq\text{III}$, respectivamente, até a exaustão voluntária. O término do teste foi considerado quando houvesse redução na cadência de pedalada (<60 rpm) por cinco segundos consecutivos (5) mesmo com o forte encorajamento verbal ou por exaustão voluntária. Imediatamente após a exaustão, a carga foi reduzida a 15 W e os participantes pedalavam livremente por três minutos. Os investigadores verificaram que esse protocolo de teste incremental tem adequada reprodutibilidade teste-reteste numa subamostra de 13 participantes ($113,5 \pm 45,6$ e $120,0 \pm 51,3$ W; CCI= 0,98, 95% IC = 0,94 – 0,99).

Em todos os testes, a troca respiratória de gases respiração-a-respiração e a ventilação foram mensurados pelo sistema metabólico portátil (K4 b², Cosmed®, Roma, Itália). Antes de cada teste, o sistema era calibrado de acordo com as orientações do fabricante. A calibração do gás foi realizada a partir de um cilindro contendo gases mistos numa concentração conhecida, o volume expirado captado pelo transdutor da turbina foi calibrado a calibração do volume foi realizada da usando uma seringa de calibração de três litros. As respostas respiratórias foram suavizadas (três segundos) e a média estacionária de 15 segundos estimada. O VO_2 pico relativo e absoluto foi definido como o mais alto valor observado no teste incremental, assim como para a potência máxima (W), que também foi registrada ao final do teste. Frequência cardíaca (Polar® S610; Polar® Electro Oy, Kempele, Finlândia), pressão arterial e percepção subjetiva de esforço (32) foram obtidas nos testes.

Análise Estatística

Média e desvio padrão, mediana e interquartil foram calculados para a descrição dos dados paramétricos e não paramétricos. Assimetria,

curtose, histogramas e o teste de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para analisar normalidade. Dados assimétricos foram normalizados por transformações matemáticas. O teste *t* independente de Student e o teste *U* de Mann Whitney foram utilizados para comparações entre grupos (HIV e controle). Análise de variância com post-hoc de Bonferroni foi utilizada para comparações intragrupo HIV em função da TARV. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para testar as associações entre AFMV, aptidão aeróbica e o grupo (Controle = 0; HIV sem tratamento = 1; HIV em TARV sem IP = 2; HIV em TARV com IP = 3), ajustado por idade, maturação sexual, sexo e cor de pele dos participantes e nível socioeconômico e educação dos pais / responsáveis. Intervalos de confiança de 95% foram usados. A modelagem foi realizada pelo procedimento *backward* com remoção das variáveis com valor de $p < 0.20$, em ordem decrescente. Todas as análises foram conduzidas no STATA 13.0 (Stata Corporation®, College Station, TX, USA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software®, Inc., San Diego, CA, EUA) adotando $p < 0,05$ para testes bicaudais.

RESULTADOS

O estudo incluiu 65 crianças e adolescentes com HIV e 65 participantes no grupo controle, emparelhados por sexo e idade. A média de idade foi de $12,1 \pm 2,0$ anos, com amplitude de oito a 15,2 anos. Após completar as etapas de investigação, dois dados de acelerometria de participantes do grupo HIV foram considerados inválidos por não atenderem integralmente o critério estabelecido para validade.

Características socioeconômicas e clínicas foram sumarizadas na Tabela 1. A escolaridade do pai / responsável foi menor no grupo HIV. Quase 70% dos pacientes alcançaram carga viral indetectável (< 40 cópias.mL⁻¹), 16.9% (n=11) não estavam em tratamento com qualquer antirretroviral. Destes, dois pacientes haviam abandonado o tratamento, um teve diagnóstico tardio e nove não apresentavam critérios clínicos, virológicos e imunológicos para a introdução da TARV (8). Trinta e nove pacientes (60%) usavam regime de TARV com IP e 15 usavam TARV sem IP.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.

	Grupo HIV (n=65)	Grupo Controle (n=65)	t / χ^2	p
Idade (anos), média (dp)	12,2 (2,1)	12,1 (1,8)	-0,3071	0,76 ^a
Sexo, n (%)				
Masculino	30 (46,2)	30 (46,2)	0,0000	1,00 ^b
Feminino	35 (53,8)	35 (53,8)		
Cor de pele, n (%)				
Branca	29 (44,6)	38 (58,5)	2,4947	0,11 ^b
Parda / Preta	36 (55,4)	27 (41,5)		
Renda dos pais, n (%)				
≤ 2 salários	26 (40,0)	20 (30,8)	1,3031	0,51 ^b
> 2–5 salários	23 (35,4)	28 (43,1)		
> 5 salários	16 (24,6)	17 (26,1)		
Escolaridade dos pais, n (%)				
0–4 anos	15 (23,1)	3 (4,6)	30,4208	<0,01^b
5–10 anos	29 (44,6)	10 (15,4)		
11–15 anos	21 (32,3)	52 (80,0)		
Maturação sexual, n (%)				
Estágio I	15 (23,1)	11 (16,9)	5,0510	0,32 ^b
Estágio II	20 (30,7)	19 (29,2)		
Estágio III	19 (29,3)	22 (33,9)		
Estágio IV	8 (12,3)	13 (20,0)		
Estágio V	3 (4,6)	0 (0,0)		
Massa Corporal (kg), média (dp)	39,9 (11,5)	39,0 (7,4)	-0,5606	0,58 ^a
Estatura (cm), média (dp)	147,3 (13,1)	151,3 (10,9)	1,8603	0,06 ^a
IMC (kg.m ⁻²), média (dp)	17,9 (2,7)	16,9 (2,8)	-2,5470	0,01 ^a
IMC, n (%)				
Magro	2 (3,1)	3 (4,6)	2,6131	0,29 ^b
Eutrófico	55 (84,6)	59 (90,8)		
Sobrepesado	8 (12,3)	3 (4,6)		
CD4+ (células.mm ⁻³), mediana (IIQ)	819,0 (575,0; 1091,0)	-	-	-
CD4+ (%), mediana (IIQ)	31,2 (24,9; 37,6)	-	-	-
Carga viral (log), mediana (IIQ)	1,60 (1,60; 2,57)	-	-	-
Carga viral indetectável, n (%)				
Sim	44 (67,7)	-	-	-
Não	21 (32,3)	-	-	-
Regime de TARV, n (%)				
Não tratado	11 (16,9)	-	-	-
TARV sem IP	15 (23,1)	-	-	-
TARV com IP	39 (60,0)	-	-	-

dp: desvio-padrão; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidores de protease; IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil

Ambos os grupos foram emparelhados em sexo e idade.

^a Teste *t* independentes. ^b Teste qui-quadrado.

Dados em negrito indicam significância estatística.

A média de dias válidos de acelerometria foi 7,7 ($\pm 2,3$) e o tempo de uso diário foi de 13,3 ($\pm 1,2$) horas. Em 75% da amostra não atendeu as recomendações atuais de AFMV (36), sem diferenças entre os grupos HIV e controle (78,5 vs. 71,4; $X^2 = 0,8440$ e $p = 0,35$). Além disso, níveis semelhantes de AFMV por dia foram observados em ambos os grupos HIV e controles (49,5 \pm 28,9 vs. 49,1 \pm 30,6 min, respectivamente; $t = -0,257$ e $p = 0,98$). Contudo, menores *bouts* de AFMV foram observados no grupo HIV para os *bouts* totais de 5 minutos (19,7 \pm 16,6 vs. 26,6 \pm 23,5; $t = 2,1401$ e $p = 0,03$) e 10 minutos (3,6 \pm 3,9 vs. 5,8 \pm 7,2; $z = 1,977$ e $p < 0,05$) (Figura 1, a–c).

O grupo HIV apresentou menor VO_2 pico relativo (39,2 \pm 6,8 vs. 44,5 \pm 9,1 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$; $t = 3,7639$ e $p < 0,01$), menor potência máxima absoluto (116,1 \pm 41,7 vs. 135,4 \pm 31,3 W; $t = 2,9841$ e $p < 0,01$) e relativa (2,9 \pm 0,5 vs. 3,5 \pm 0,7 $W.kg^{-1}$; $t = 5,5465$ e $p < 0,01$) comparado aos controles, porém valores marginais para o VO_2 pico absoluto (1563.3 \pm 489.7 vs. 1707.0 \pm 365.5 $mL.min^{-1}$; $t = 1.8964$ e $p = 0.06$) (Figura 1, d–f). Na análise estratificada por sexo (Tabela 2) foi demonstrado que as maiores diferenças na aptidão aeróbica e AFMV entre os grupos HIV e controle ocorreram no sexo masculino, embora o sexo feminino com HIV tenha demonstrado menor VO_2 pico comparado ao grupo controle.

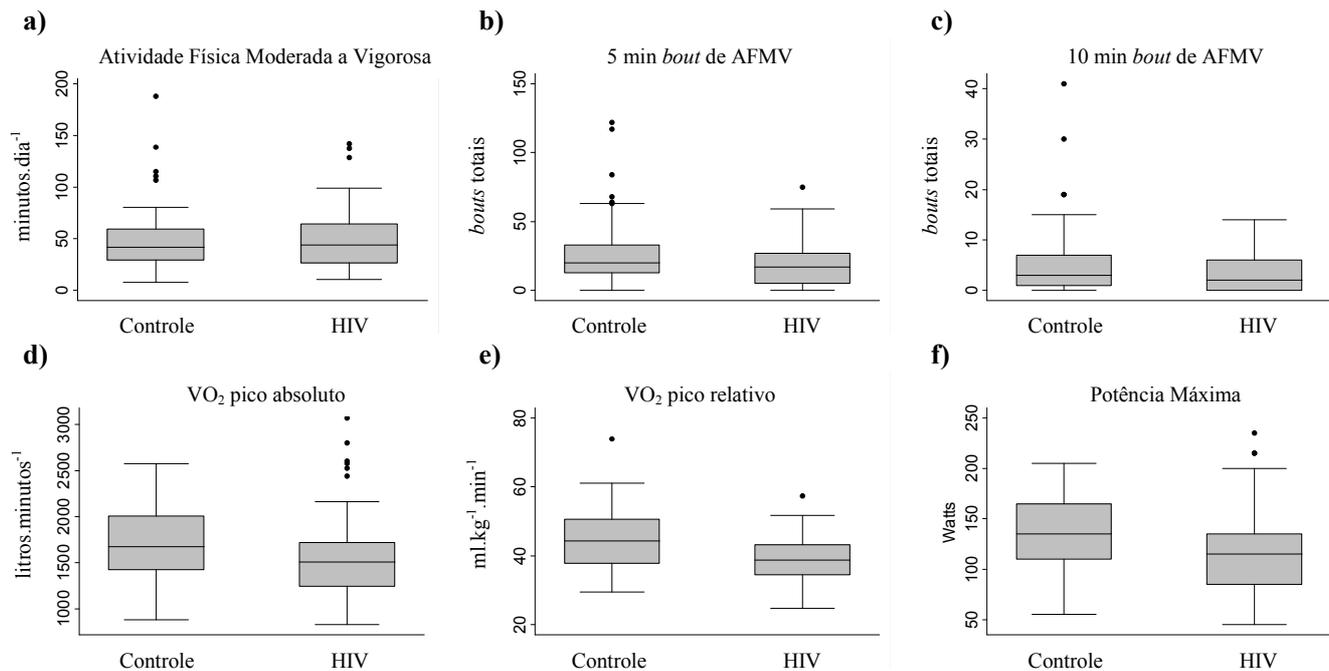


Figura 1. Comparação da atividade física moderada a vigorosa (AFMV) e a aptidão aeróbica entre os grupos HIV e controle.

Tabela 2. Comparação da atividade física e aptidão aeróbica de crianças e adolescentes estratificado por sexo.

	Grupo HIV		Grupo Controle		Feminino (HIV vs. Controle)		Masculino (HIV vs. Controle)	
	Feminino (n=35)	Masculino (n=30)	Feminino (n=35)	Masculino (n=30)	t/z	p	t/z	p
Atividade Física^c								
AFMV (min.dia ⁻¹)*	39,5 (18,2)	61,1 (34,6)	37,7 (16,8)	62,4 (37,3)	-0,3936	0,69 ^a	0,3314	0,74 ^a
5 min de AFMV (<i>bouts</i>) †	14,1 (10,4)	26,3 (19,9)	17,3 (12,9)	37,4 (28,2)	1,1411	0,26 ^a	2,0400	<0,05^a
10 min de AFMV (<i>bouts</i>) †	2,3 (2,8)	5,0 (4,6)	3,7 (4,3)	8,3 (9,0)	1,277	0,20 ^b	1,560	0,12 ^b
Aptidão Aeróbica								
Potência máxima (W)	108,1 (32,8)	125,3 (49,1)	122,0 (26,7)	151,0 (29,1)	1,9352	0,06 ^a	2,4591	0,02^a
Potência máxima (W.kg ⁻¹)	2,7 (0,5)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	4,0 (0,6)	3,4485	<0,01^a	5,8950	<0,01^a
VO ₂ pico (mL.min ⁻¹)	1442,3 (349,9)	1704,4 (589,3)	1506,5 (268,3)	1940,9 (324,4)	0,8614	0,39 ^a	1,9254	0,06 ^a
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	35,9 (5,5)	43,0 (6,2)	38,8 (6,0)	51,2 (7,5)	2,0652	0,04^a	4,6108	<0,01^a

Média (desvio-padrão) são apresentados. * transformação logarítmica; † transformação raiz quadrada.

AFMV: atividade física moderada a vigorosa; VO₂: volume de consumo de oxigênio; ^a Teste *t* independente; ^b Teste *U* de Mann-Whitney. ^c duas perdas de dados de acelerômetros registrados no grupo HIV (um do sexo feminino).

Dados em negrito indicam significância estatística.

Comparações intraclases no grupo HIV foram realizadas em função dos regimes de TARV (Tabela 3). Os resultados alcançados pelos grupos de TARV foram semelhantes em idade, sexo e maturação sexual ($p > 0,05$). Elevado VO_2 pico foi encontrado no grupo de pacientes em TARV com IP. A AFMV (minutos por dia e *bouts*) não foi diferente entre estes grupos.

Tabela 3. Comparação de crianças e adolescentes que vivem com HIV em diferentes regimes de TARV.

	Não Tratado (n=11)	TARV sem IP (n=15)	TARV com IP (n=39)	F / χ^2	p
Frequência Absoluta (n)					
Idade (anos)	12,5 (1,9)	12,7 (1,7)	12,0 (2,3)	1,629	0,44 ^a
Sexo (masculino/feminino)	5/6	6/9	19/20	0,3339	0,85 ^b
Maturação sexual (I/II/III/IV/V)	4/3/2/1/1	2/3/6/3/1	9/14/11/4/1	5,3863	0,72 ^b
Média (desvio padrão)					
Atividade Física e Aptidão Aeróbica					
AFMV (min.dia ⁻¹)*	47,4 (21,1)	48,9 (39,4)	50,2 (27,0)	0,16	0,86 ^c
5 min de AFMV (<i>bouts</i>) †	15,3 (10,8)	18,4 (18,3)	21,5 (17,4)	0,46	0,63 ^c
10 min de AFMV (<i>bouts</i>) †	3,0 (2,9)	2,6 (3,1)	4,1 (4,4)	0,625	0,73 ^a
Potência Máxima (W)	107,7 (30,9)	120 (40,3)	116,9 (45,3)	0,29	0,75 ^c
Potência Máxima (W.kg ⁻¹)	2,7 (0,5)	2,7 (0,5)	3,0 (0,6)	2,13	0,13 ^c
VO_2 pico (mL.min ⁻¹)	1434,0 (310,2)	1601,4 (477,7)	1585,1 (537,1)	0,46	0,63 ^c
VO_2 pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	36,6 (4,9)	36,7 (7,3)	40,8 (6,7)**	3,15	0,04^c
Dados Clínicos e Laboratoriais					
Carga viral (log)	3,23 (0,97)	1,78 (0,4)††	2,01 (0,93)††	10,80	<0,01^a
CD4+ (células.mm ⁻³)	534,4 (223,3)	790,1 (208,2)	974,7 (390,5)††	7,88	<0,01^c
CD4+ (%)	20,2 (9,8)	31,1 (6,8)††	32,6 (7,6)††	11,00	<0,01^a

AFMV: atividade física moderada a vigorosa; VO_2 : volume de consumo de oxigênio.

^a Teste de Kruskal-Wallis. ^b Teste qui-quadrado. ^c ANOVA com *post-hoc* de Bonferroni.

* transformação logarítmica; † transformação raiz quadrada. § diferença entre não tratados e TARV com IP; ** diferente de TARV sem IP; †† diferente de não tratado.

Dados em negrito indicam significância estatística.

A infecção pelo HIV foi associada ao menor VO_2 pico, mas em menor extensão nos pacientes em TARV com IP, ajustado por maturação sexual, sexo e cor de pele. Após ajuste adicional pela AFMV, as associações permaneceram semelhantes para HIV não tratado, HIV em TARV sem IP e HIV em TARV com IP ($\beta = -8,510$ [95% IC= -12,345; -4,675], $\beta = -6,562$ [95% IC= -10,034; -3,090], $\beta = -4.158$ [95% IC= -6,574; -1,743], respectivamente; $p < 0,01$). O menor número de *bouts* de AFMV foi associado à infecção pelo HIV, com variações dependendo do regime de TARV, ajustado por idade, sexo e cor de pele. A duração da AFMV (minutos) não foi associada à infecção pelo HIV nas análises brutas e ajustadas (Figura 2).

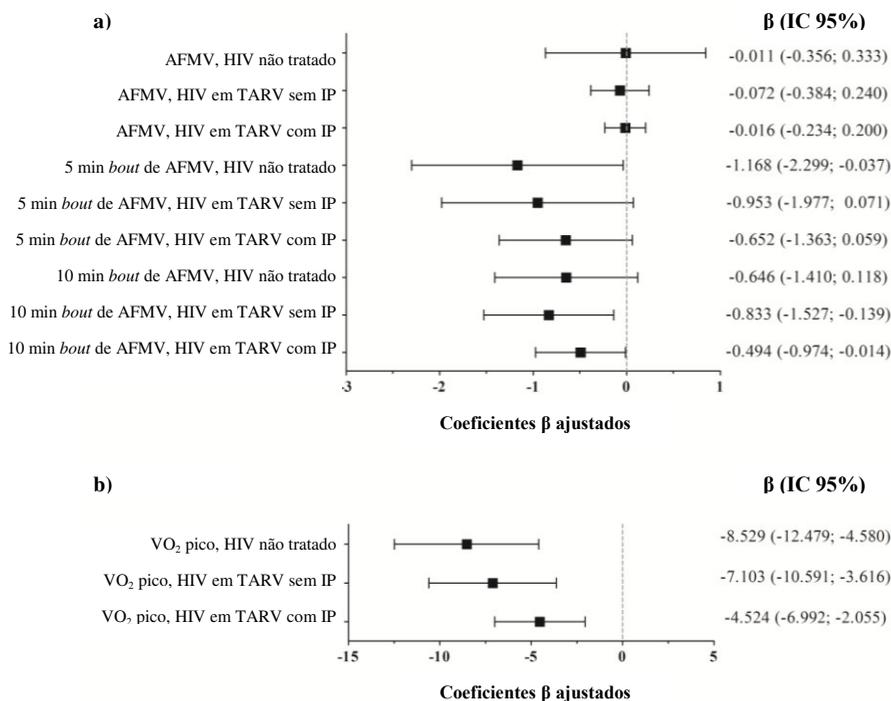


Figura 2. Coeficientes *beta* das associações entre a) atividade física moderada vigorosa (AFMV, em unidade logarítmica), *bouts* de 5 e 10 minutos de AFMV (em unidade de raiz quadrada) e b) aptidão aeróbica (em $ml.kg^{-1}.min^{-1}$).

DISCUSSÃO

Este estudo relatou baixa aptidão aeróbica e poucos *bouts* de AFMV em crianças e adolescentes que vivem com HIV, indicando que um prejuízo funcional a essa população comparado ao grupo controles. No entanto, a AFMV por dia foi semelhante entre os grupos. Pacientes em TARV com IP demonstraram melhor aptidão aeróbica comparada aos pacientes em TARV sem IP. Em adição, a presença da infecção pelo HIV é inversamente associada ao VO₂ pico, sendo a maior redução associada aos pacientes não tratados (sem TARV). Análises estratificadas por sexo mostraram que o sexo masculino com HIV demonstrou maiores diferenças na aptidão aeróbica e *bouts* de cinco minutos de AFMV comparado aos controles. Esses resultados destacam a necessidade de monitorar estes indicadores de saúde, bem como de implementar intervenções para o aprimoramento da aptidão aeróbica em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

A diferença no VO₂ pico entre os grupos (5,3 ml.kg.⁻¹min⁻¹) deste estudo converge com pesquisa anterior que usou medidas diretas (9) e estimadas (28) do VO₂ pico (de 8 a 5 ml.kg.⁻¹min⁻¹, respectivamente) em testes de esteira. Embora sejam esperados resultados inferiores em 10% no VO₂ pico de testes incrementais em cicloergômetro comparado aos testes em esteira (24), a amostra usada neste estudo demonstrou valores maiores que 11 ml.kg.⁻¹min⁻¹ comparado aos estudos prévios (9, 28). Isso provavelmente ocorre devido ao fato de que, comparado aos estudos prévios, os pacientes deste estudo são mais jovens (em média seis anos), e o estado clínico é mais estável, baseado na contagem de linfócito T CD4 e carga viral, devido à eficácia dos atuais regimes de TARV. Isto foi reforçado pelos valores de VO₂ pico no grupo em TARV com IP e pela menor associação entre aptidão aeróbica e HIV neste mesmo grupo. Nas nossas análises, o prejuízo no VO₂ pico parece ser mais associado ao HIV (não tratado) segundo do regime de TARV sem IP. O HIV *per se* causa disfunção neuromuscular, inflamação (elevado fator de necrose tumoral-alfa), vasculite e anormalidades mitocondriais (10) que podem interferir na extração e uso do oxigênio nos músculos em exercício. Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos / nucleotídeos tem efeito inibitório sobre a polimerase γ do DNA mitocondrial e ainda, efeitos adversos na função cardíaca, que podem contribuir para o menor débito cardíaco, e conseqüentemente, o menor VO₂ pico (10). No entanto, IP's tem sido associado à disfunção cardíaca, devido à prejuízos na função diastólica, o que poderia contribuir para o menor VO₂ pico. Além disso, a prolongada exposição

(>60 meses) à TARV foi associada ao baixo VO₂ pico estimado de adolescentes com HIV (28), o que poderia explicar o gradiente de redução dos valores de VO₂ pico observados do grupo controle aos pacientes com HIV e não tratados neste estudo. É difícil traduzir a implicação clínica da diferença no VO₂ pico observado entre os grupos, numa perspectiva de saúde. Contudo, há uma forte evidência de que a aptidão aeróbica na infância e adolescência prediz fatores de risco cardiovasculares como dislipidemia, elevada pressão arterial e adiposidade central e, evidência moderada, para a síndrome metabólica e rigidez arterial na idade adulta (26). Ainda, essa diferença representa mais de 50% da quantia que se pode melhorar por um treinamento aeróbico apropriado em 12 semanas (3).

Nós encontramos que 78% das crianças e adolescentes que vivem com HIV não atenderam as recomendações de AFMV diária (36). Esse resultado corrobora com estudo prévio do nosso grupo em pacientes com HIV, no qual foi relatado que ~70% das crianças e adolescentes alcançaram baixos níveis de atividade física com pedômetros (média ~10.500 passos.dia⁻¹) (20). Em um estudo recente, nós encontramos que baixo escore de atividade física autorrelatada, comparado aos controles (1,7 vs. 2,1; respectivamente) (22); no entanto, no presente estudo nós encontramos que ambos os grupos HIV e controle têm níveis semelhantes de AFMV. Pode-se inferir que o estado clínico estável dos pacientes recrutados para este estudo pode ter contribuído para este resultado. Por fim, diferenças metodológicas e de mensuração entre os estudos analisados podem ter contribuído para diferenças nos resultados.

A frequência dos *bouts* de cinco e 10 minutos de AFMV de crianças e adolescentes com HIV foi menor comparado aos controles. Isto pode estar refletindo menor capacidade aeróbica de sustentar AFMV contínua, parcialmente explicado pela relação entre as duas variáveis ($r=0,49$ e $0,33$; respectivamente, $p<0,001$), que é requerido em atividades físicas mais estruturadas. Este é o primeiro estudo a mensurar objetivamente a AFMV com acelerômetros em crianças e adolescentes que vivem com HIV. No estudo de Wong et al. (35), os investigadores relataram que crianças com HIV perfazem tempo inferior em intensidade vigorosa e tem menor participação em esportes organizados comparado aos controles, o que pode ser influenciado pela limitação na aptidão aeróbica requerida para a recuperação dos esforços vigorosos. Embora não haja consenso sobre a duração dos *bouts* (i.e., um a 20 minutos), há registros de que intervenções com esta abordagem têm encontrado efeitos moderados a altos sobre a AFMV (6). Ainda, há

evidência da associação inversa entre *bouts* de cinco e 10 minutos de AFMV com o IMC, perímetro da cintura e fatores de risco cardiovasculares agrupados (1, 21, 34). As diferenças entre os *bouts* de cinco e 10 minutos e AFMV entre os grupos pode ser explicada, em parte, pela maior frequência de *bouts* muito curtos (<5 min) no grupo HIV; porém, esta problemática e as implicações para a saúde dos *bouts* de AFMV pode ser mais bem explorado em estudos futuros.

Este estudo encontrou que pacientes com HIV do sexo masculino demonstraram maiores diferenças na aptidão aeróbica e *bouts* de AFMV quando comparado aos controles. Análises semelhantes, estratificadas por sexo, não foram realizadas em outras investigações. Considerando que a massa muscular é um determinante do incremento do VO₂ pico, que aumenta durante a puberdade e é influenciada pelo dimorfismo sexual (2), que o grau de prejuízo na massa muscular pelo HIV (e.g. distúrbios no hormônio do crescimento e no hormônio semelhante à insulina tipo-1) hipotetiza-se que seja maior no sexo masculino do que no feminino (4). As meninas com HIV também demonstram menor VO₂ pico comparado aos controles, embora tenha sido em menor magnitude, sugerindo que o efeito deletério do HIV sobre a aptidão aeróbica ocorre por mecanismos independentes; porém, ainda influencia pelo dimorfismo sexual.

A preocupação da exposição em longo prazo, de crianças e adolescentes, ao HIV e à TARV é o aumento significativo do risco de desenvolver doença cardiovascular precocemente (15). Nesse aspecto, nós verificamos que exposição ao HIV foi associada ao decréscimo na aptidão aeróbica. Essa redução foi maior em pacientes não tratados comparado aos pacientes em TARV com IP (8,5–4,5 ml.kg.⁻¹ min⁻¹). Embora não se conheça o impacto de níveis sustentados de baixa aptidão aeróbica sobre a saúde de crianças e adolescentes que vivem com o HIV, na população geral isto representa maior chance de síndrome metabólica (14) e mortalidade precoce na idade adulta (16). Intervenções de promoção da saúde, que incluem exercícios aeróbicos, são necessárias no contexto pediátrico do HIV, pois também podem aumentar os *bouts* o total de AFMV. Ainda, é importante que pesquisas futuras determinem as associações entre aptidão aeróbica e AFMV com fatores de risco cardiovasculares, na perspectiva de propor recomendações que melhorem a qualidade de vida de pacientes com HIV (7).

As limitações do presente estudo incluem o autorrelato de ausência de infecção pelo HIV em detrimento do diagnóstico de HIV, a partir de

amostras biológicas. Esta limitação metodológica foi assumida em função de questões éticas e logísticas. O tamanho da amostra na estratificação dos participantes em função do uso da TARV e sexo implicam em outra limitação, considerando que o cálculo amostral foi realizado para a comparação entre os grupos HIV e controle. Assim, algumas análises podem ter poder estatístico insuficiente para detectar diferenças. A causalidade reversa é outra limitação do nosso estudo, assim nós assumimos ambas as direções de causalidade das associações entre *bouts* de cinco e 10 minutos de AFMV e VO₂ pico. Os pontos fortes do estudo incluem a acurácia na medida da aptidão aeróbica e AFMV, o tamanho da amostra e representatividade (78% da população atendida em um centro de referência pediátrico) do grupo HIV e a presença de um grupo controle emparelhado em sexo e idade.

Nós concluímos que crianças e adolescentes que vivem com HIV tem menor aptidão aeróbica e menor *bouts* de AFMV comparado ao grupo controle. Pacientes em TARV com IP demonstraram maior VO₂ pico enquanto que pacientes não tratados mostraram menor VO₂ pico. Pacientes com HIV do sexo masculino demonstraram diferenças notáveis na aptidão aeróbica e em *bouts* de cinco minutos de AFMV comparado aos controles, embora o sexo feminino também tenha demonstrado menor VO₂ pico. O monitoramento desses indicadores de saúde na população pediátrica com HIV e a implementação de intervenção para otimizar a aptidão aeróbica são mandatórios.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos participantes / pais / responsáveis, pesquisadores, e o pessoal de estudo que participou neste estudo. Ainda, nós agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida.

REFERÊNCIAS

1. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*. 2006;368(9532):299-304.
2. Armstrong N, Fawkner SG. Aerobic fitness. In: Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007.
3. Armstrong N, Tomkinson G, Ekelund U. Aerobic fitness and its relationship to sport, exercise training and habitual physical activity during youth. *Br J Sports Med*. 2011;45(11):849-58.
4. Arpadi SM, Horlick MNB, Wang J, Cuff P, Bamji M, Kotler DP. Body composition in prepubertal children with human immunodeficiency virus type I infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(7):688-93.
5. Barker AR, Williams CA, Jones AM, Armstrong N. Establishing maximal oxygen uptake in young people during a ramp cycle test to exhaustion. *Br J Sports Med*. 2011;45(6):498-503.
6. Barr-Anderson DJ, AuYoung M, Whitt-Glover MC, Glenn BA, Yancey AK. Integration of short bouts of physical activity into organizational routine a systematic review of the literature. *Am J Prev Med*. 2011;40(1):76-93.
7. Botros D, Somarriba G, Neri D, Miller TL. Interventions to Address Chronic Disease and HIV: Strategies to Promote Exercise and Nutrition Among HIV-Infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(4):351-63.
8. Brazil. Ministry of Health. Department of Health Surveillance. Department of STD & AIDS and Viral Hepatitis. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Management HIV Infection in Children and Adolescents. Brasília - DF: Ministry of Health; 2014 [in portuguese].
9. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic capacity in late adolescents infected with HIV and controls. *Pediatr Rehabil*. 2002;5(3):161-9.

10. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic Exercise Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus: A Potential Link to Physical Disability. *Physical Therapy*. 2004;84(7):655-64.
11. Corder K, Ekelund U, Steele RM, Wareham NJ, Brage S. Assessment of physical activity in youth. *J Appl Physiol*. 2008;105(3):977-87.
12. DiMeglio LA, Wang J, Siberry GK, Miller TL, Geffner ME, Hazra R, et al. Bone mineral density in children and adolescents with perinatal HIV infection. *AIDS*. 2013;27(2):211-20.
13. Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci*. 2008;26(14):1557-65.
14. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the amsterdam growth and health longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):42-8.
15. Fortuny C, Deya-Martinez A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5 Suppl 1):S36-43.
16. Hogstrom G, Nordstrom A, Nordstrom P. Aerobic fitness in late adolescence and the risk of early death: a prospective cohort study of 1.3 million Swedish men. *Int J Epidemiol*. 2016;45(4):1159-68.
17. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS*. 2010;24(5):687-96.
18. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010;7:40.

19. Keyser RE, Peralta L, Cade WT, Miller S, Anixt J. Functional aerobic impairment in adolescents seropositive for HIV: a quasiexperimental analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(11):1479-84.
20. Lima LRA, Silva RCR, Giuliano ICB, Sakuno T, Brincas SM, Carvalho AP. Bone mass in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J).* 2013;1(83):91-9.
21. Mark AE, Janssen I. Influence of bouts of physical activity on overweight in youth. *Am J Prev Med.* 2009;36(5):416-21.
22. Martins PC, Lima LRA, Teixeira DM, Carvalho AP, Petroski EL. Physical activity and body fat of adolescents living with HIV: a comparative study. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(1):69-77.
23. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
24. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarrera LL, Daniels SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation.* 2006;113(15):1905-20.
25. Riddoch C, Edwards D, Page A, Froberg K, Anderssen SA, Wedderkopp N, et al. The European Youth Heart Study - Cardiovascular Disease Risk Factors in Children: Rationale, Aims, Study Design, and Validation of Methods. *J Phys Act Health.* 2005;2:115-29.
26. Ruiz JR, Castro-Piñero J, Artero EG, Ortega FB, Sjörström M, Suni J, et al. Predictive validity of health-related fitness in youth: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2009.
27. Sirard JR, Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Med.* 2001;31(6):439-54.
28. Somarriba G, Lopez-Mitnik G, Ludwig DA, Neri D, Schaefer N, Lipshultz SE, et al. Physical Fitness in Children Infected with the

Human Immunodeficiency Virus: Associations with Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;29(1):112-20.

29. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed ed: Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.

30. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):490-5.

31. United Nations Development Programme. Institute for Applied Economic Research. João Pinheiro Foundation. Atlas of Human Development in Brazil 2016 [cited 2016 11/09/2016]. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/>.

32. Utter AC, Robertson RJ, Nieman DC, Kang J. Children's OMNI Scale of Perceived Exertion: walking/running evaluation. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(1):139-44.

33. van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23(1):2-14.

34. Willis EA, Ptomey LT, Szabo-Reed AN, Honas JJ, Lee J, Washburn RA, et al. Length of moderate-to-vigorous physical activity bouts and cardio-metabolic risk factors in elementary school children. *Prev Med*. 2015;73:76-80.

35. Wong M, Shiau S, Yin MT, Strehlau R, Patel F, Coovadia A, et al. Decreased Vigorous Physical Activity in School-Aged Children with Human Immunodeficiency Virus in Johannesburg, South Africa. *J Pediatr*. 2016;172:103-9.

36. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010.

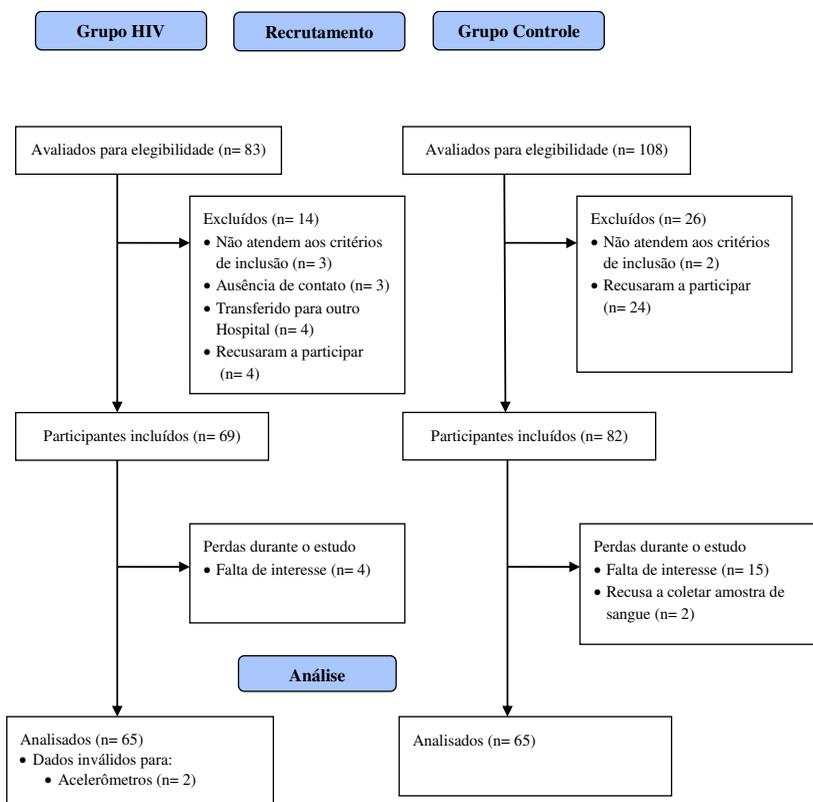


Figura Suplementar 1. Fluxograma dos participantes no estudo Saúde PositHIVa.

Artigo 2 – Aterosclerose Subclínica em HIV+

DISLIPIDEMIA, INFLAMAÇÃO CRÔNICA E ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV: O ESTUDO SAÚDE POSITIVA*

RESUMO

Contextualização: Crianças e adolescentes infectados pelo HIV podem estar em risco de doenças cardiovasculares devido à inflamação crônica e à exposição aos fatores de risco. Os objetivos deste estudo foram: 1) comparar os fatores de risco cardiovasculares, inflamação crônica e a espessura médio-intimal da carótida (EMic) entre o grupo HIV e controle; 2) testar a associação dos fatores de risco cardiovasculares, inflamação crônica e a EMic com o HIV, conforme esquemas de antirretrovirais (TARV); e 3) identificar os correlatos do aumento da EMic. **Métodos e Resultados:** Análise transversal de 130 crianças e adolescentes de oito a 15 anos de idade, divididos em infectados pelo HIV ($n = 65$) e controles sem diagnóstico de HIV ($n = 65$). A gordura corporal, pressão arterial, glicemia, insulina e hemoglobina glicada, colesterol total e frações (LDL-c e HDL-c), triglicerídeos, proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e EMic foram mensurados. Os resultados indicaram que crianças e adolescentes infectados pelo HIV tem valores superiores de glicemia (87,9 vs. 75,9 mg.dL⁻¹), LDL-c (94,7 vs. 79,5 mg.dL⁻¹), triglicerídeos (101,2 vs. 61,6 mg.dL⁻¹), PCR (1,6 vs. 1,0 mg.L⁻¹), IL-6 (1,42 vs. 0,01 pg.mL⁻¹), TNF- α (0,49 vs. 0,01 pg.mL⁻¹) e EMic média (0,526 vs. 0,490 mm) e menor HDL-c (53,7 vs. 69,4 mg.dL⁻¹) comparado aos controles. A pressão arterial sistólica ($\beta = 0,006$) e o TNF- α ($\beta = -0,033$) explicam 16% da EMic em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. O sexo masculino ($\beta = -0,186$), percentual da gordura do tronco ($\beta = -0,011$), glicose ($\beta = 0,005$) e IL-6 ($\beta = 0,017$) explicaram 28% da EMic naqueles em uso de inibidores de protease (IP)-TARV. **Conclusão:** Crianças e adolescentes infectados pelo HIV tem maior risco cardiovascular comparado aos controles. Pacientes com HIV em uso de IP-TARV demonstraram alterações clínicas mais significativas. Neste mesmo grupo, o sexo, percentual de gordura do tronco, glicose e IL-6 foram correlatos da EMic.

Palavras-Chave: HIV; aterosclerose; inflamação; doença cardiovascular, espessura médio intimal da carótida; adolescentes.

* Artigo em revisão no periódico *PLOS One* (Apêndice 6).

INTRODUÇÃO

Crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, são expostos desde a concepção aos efeitos da própria infecção, suas possíveis complicações e reações adversas do tratamento. Entre os fatores que podem estar implicados na doença cardiovascular, a dislipidemia – classicamente associada à toxicidade dos inibidores de protease (IP) [1] – e a inflamação são os mais importantes [2-6]. As alterações no metabolismo dos carboidratos são complicações menos comuns [7], que variam de acordo com o parâmetro utilizado (i.e. glicose, insulina ou *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* – HOMA-IR) [3-6], embora alguns estudos não tenham evidenciado alterações [8, 9]. Os mecanismos envolvidos na dislipidemia e na lipodistrofia parecem contribuir também para a resistência à insulina [3], e a presença desses fatores de risco às doenças cardiovasculares na infância e na adolescência tem sido associados ao espessamento da camada médio-intima da carótida (EMIC) [10].

Devido à fisiopatologia da aterosclerose ser fundamentalmente inflamatória [11], a investigação em adultos infectados pelo HIV evidenciou o potencial preditor de mortalidade da inflamação crônica, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais [12]. Contudo, ainda não existe consenso se crianças e adolescentes infectados pelo HIV têm aumento dos níveis da proteína C-reativa (PCR) [3, 10, 13-18], da interleucina (IL)-6 [13, 17, 18] e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) [13, 19], quando comparados aos controles sem diagnóstico de HIV. A evolução do quadro clínico do paciente e, conseqüentemente, a indicação a esquemas progressivamente mais abrangentes de TARV podem ser fontes da variabilidade deste comportamento dos fatores de risco e da aterosclerose [19, 20]. Isto estimula o estudo da associação entre o HIV e os parâmetros de inflamação, tendo um grupo controle como referência, além de verificar a contribuição de fatores de risco cardiovasculares e de inflamação para o espessamento da EMIC.

Fatores de risco cardiovasculares alterados na infância e na adolescência aumentam a chance de desenvolver doença cardiovascular precocemente em crianças sem diagnóstico de infecção pelo HIV [21]. Crianças e adolescentes infectados demonstraram aterosclerose subclínica, a partir do espessamento da EMIC [10, 14-16], mesmo naqueles com carga viral indetectável [16], quando comparados com

seus controles. Sainz et al. [16] identificaram a infecção pelo HIV como a variável independente associada à EMIC. Contudo, na análise pormenorizada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, o nadir de linfócitos T CD4+ – menor contagem em todo o seguimento clínico – e o tempo IP na TARV também foram associados à EMIC [16]. Há quase uma década, nós encontramos associação do espessamento da EMIC com maior contagem de linfócitos T CD8+, dobra cutânea suprailíaca, índice de massa cardíaca, frequência respiratória, uso de Estavudina, assim como com menor contagem de CD4 e colesterol total [10]. Assim, identificar os fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes infectados pelo HIV representa a oportunidade de prevenir e, em última instância, prolongar a vida com qualidade e produtividade deste grupo de pessoas. Tendo em vista a redução da morbi-mortalidade dos pacientes infectados pelo HIV, à custa da disponibilidade atual de novos fármacos e esquemas de TARV, é importante investigar como estão associados os fatores de risco cardiovasculares e variáveis clínicas com a aterosclerose subclínica em pacientes pediátricos.

Tendo em vista a inconsistência da literatura acerca dos fatores de risco cardiovasculares e a necessidade de mais investigações sobre os biomarcadores de inflamação, da perspectiva de risco cardiovascular, este estudo teve como objetivo: 1) comparar os fatores de risco cardiovasculares, de inflamação crônica e a EMIC entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV e grupo controle; 2) testar a associação da presença e gravidade dos fatores de risco cardiovasculares, biomarcadores de inflamação e a EMIC, conforme os diferentes esquemas de TARV; e 3) identificar as variáveis associadas ao aumento da EMIC em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo

O estudo denominado “Saúde PositHIVA” é um estudo observacional e transversal sobre estilo de vida, aptidão física e fatores de risco para doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes infectadas pelo HIV (Grupo HIV) e controles sem diagnóstico de HIV (Grupo Controle). O estudo foi realizado na cidade de Florianópolis,

Estado de Santa Catarina, sul do Brasil, de novembro de 2015 a setembro de 2016. A cidade possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,847. Os participantes de ambos os grupos são residentes de Florianópolis e região metropolitana (IDH de 0,739 a 0,809). O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e o do Hospital Infantil Joana de Gusmão aprovaram o protocolo do estudo (nº 49691815.0.0000.0121) e o consentimento informado por escrito foi obtido do pai ou responsável legal dos participantes.

População de Estudo

Participaram do estudo 65 crianças e adolescentes infectadas pelo o HIV, em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão, referência regional e estadual no atendimento da infecção pelo HIV e suas complicações. Os participantes foram recrutados, consecutivamente, e deveriam atender os critérios de inclusão: 1) infecção pelo HIV por transmissão vertical; 2) idade de oito a 15 anos; 3) assistência no hospital independente do uso de TARV; 4) registros clínicos e laboratoriais nos prontuários médicos. Os critérios de exclusão foram apresentar: 1) alteração do padrão motor, alto risco ou contraindicação ao exercício físico vigoroso; 2) incapacidade plena de fala, audição e/ou cognição; 3) doenças que alterassem a composição corporal, exceto a infecção pelo HIV; 4) uso contínuo de medicamentos diuréticos ou imunoterapias [22]. O grupo controle foi composto numa taxa de 1:1 com pareamento pelo sexo e idade de acordo com o grupo HIV. O recrutamento foi realizado de forma não probabilística, a partir dos registros de monitoramento da saúde de uma escola pública da região [22]. Detalhes sobre os participantes elegíveis, excluídos e as perdas de ambos os grupos estão na Figura 1. O tamanho da amostra foi calculado a priori, considerando erro tipo I ($\alpha=0,05$) e tipo II ($\beta=0,80$), para identificar diferenças entre os grupos com tamanho de efeito grande (1,9 e 0,8) na EMIC [14] e lipoproteína de colesterol de alta densidade (HDL-c)[16], respectivamente, e efeito médio (0,5) na glicose [16].

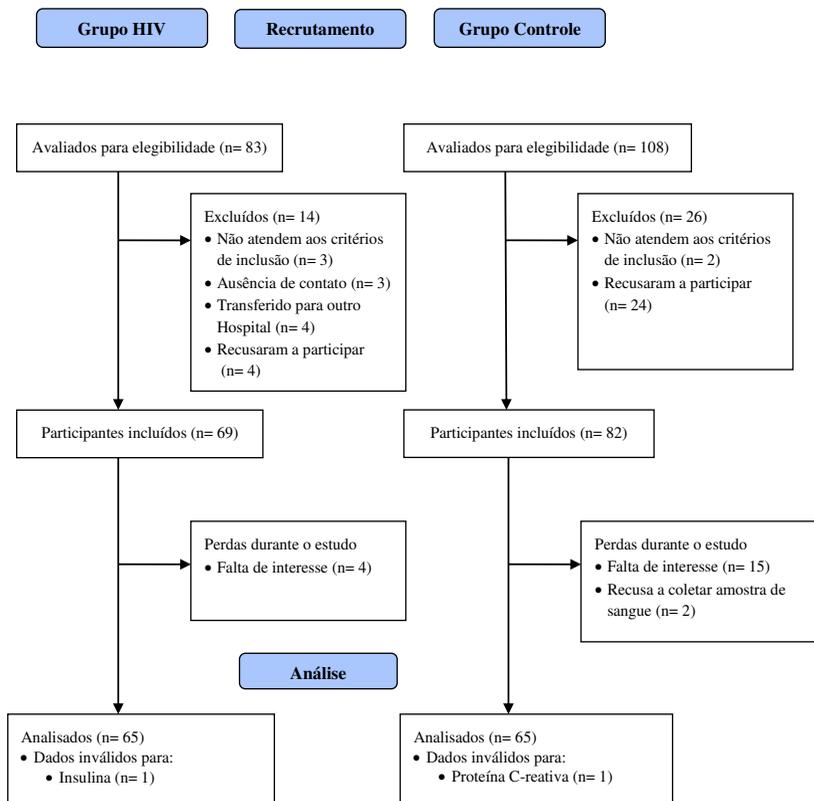


Figura 1. Fluxograma dos participantes no estudo Saúde PositHIVA.

Variáveis de caracterização

Sexo (masculino vs. feminino) e cor da pele (branca vs. parda e preta) dos participantes, nível socioeconômico (em dólares) e educação (em anos de escolaridade) do pai / responsável foram obtidos em entrevista. A maturação sexual (mamas e genitais) foi autorreferida a partir da observação de imagens do estadiamento de Tanner, após os participantes terem recebido instruções por pesquisador do mesmo sexo [23]. Tipo de terapia antirretroviral (não tratado vs. não IP-TARV vs. IP-TARV), contagem de linfócitos CD4 e carga viral, mensurados pela citometria de fluxo (FACScalibur® Multitest, San Jose, EUA) e

quantificação do RNA (Abbott RealTime® HIV-1, Rungis, France), respectivamente, foram obtidas nos prontuários médicos. Massa corporal (kg) e estatura (cm) foram mensuradas utilizando estadiômetro Alturaexata® (Belo Horizonte, Brasil) e balança eletrônica Tanita® (BF683W, Arlington Heights, EUA), respectivamente.

Fatores de Risco Cardiovasculares, Inflamação e EMIC

A gordura corporal total e segmentada (tronco) foi mensurada pela absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) (GE® Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems, Madison, WI, EUA), usando um software ENCORE 13.60.033. O equipamento foi calibrado diariamente de acordo com instruções do fabricante e, semanalmente, foi realizada uma calibração com *phantom*. Um pesquisador treinado realizou os exames, adotando procedimentos padronizados [24]. Os participantes utilizaram vestuários apropriados, descalços, sem o uso de brincos e/ou anéis. A gordura corporal total e do tronco foi mensurada e foi derivado o índice de gordura corporal, calculado pela razão gordura corporal (kg) pelo quadrado da estatura. A reprodutibilidade teste-reteste da DXA para gordura corporal total foi examinada em amostra independente, semelhante em idade e sexo ($11,6 \pm 5,8$ e $11,5 \pm 5,9$ kg; coeficiente de correlação intraclassa [CCI] = 1,00; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,99 – 1,00; n=10).

Amostras de sangue (15 mL) foram coletadas pela manhã após um jejum de dez horas, em tubo seco com gel separador, para as dosagens de marcadores do perfil lipídico, glicêmico e inflamatório. As amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos para obter o soro. Alíquotas foram utilizadas imediatamente e outras armazenadas a -80° C. O colesterol total e triglicérido foi dosado pelo ensaio colorimétrico enzimático, o HDL-c foi mensurado pelo método direto in vitro [25] (Wiener® CB 400i, Rosário, Argentina). O colesterol de baixa densidade (LDL-c) foi calculado pela equação de Friedewald [26].

A glicose sérica foi determinada pelo método da oxidase (Wiener® CB 400i, Rosário, Argentina). A insulina sérica foi dosada por quimiluminescência e hemoglobina glicosilada (HbA1c) pelo método de cromatografia líquida, a partir do sangue total. A PCR foi dosada pelo ensaio imunoturbidimétrico com látex (Wiener® CB 400i,

Rosário, Argentina). A quantificação das citocinas (IL-6 e TNF- α) foi realizada usando um Kit *Cytometric Bead Array, human inflammatory cytokines* (BD Biosciences, San Jose, USA) para a detecção do TNF- α e IL-6. A análise foi desenvolvida de acordo com as instruções do fabricante. As concentrações foram obtidas usando o citômetro de fluxo BD FACSVersé (BD Bioscience, San Jose, EUA) e analisadas no software FCAP Array v3.0.

As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram mensuradas pelo método oscilométrico automático, utilizando aparelho Omron® (modelo HEM 742, Kyoto, Japão), validado para crianças e adolescentes [27]. Os procedimentos de medida e identificação da PAS PAD foram realizados de acordo com o recomendado pela *4th Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents* [28]. Foram utilizados manguitos de tamanhos adequados ao perímetro do braço. Três medidas repetidas da PAS e PAD foram realizadas em dois dias diferentes, sendo considerado o valor médio para as análises.

A EMIC foi investigada na artéria carótida comum direita, tendo como ponto de referência um mm da bifurcação do bulbo [29], utilizando aparelho de ultrassonografia Toshiba® (Viamo, Toshiba Medical Systems Corporation, Japão) e um transdutor linear com frequência de 7,5 MHz (Toshiba®, modelo PLT 704ST, Japão), com profundidade de 4 cm e modo bidimensional para captura da imagem. O participante permaneceu em decúbito dorsal, com a cabeça em um ângulo de 45° na direção oposta ao lado examinado [30]. Foram selecionadas as três imagens mais nítidas de seis coletas em diástole arterial e a análise das imagens foi realizada por um pesquisador experiente, blindado à sorologia do HIV, utilizando um software de detecção de bordas semi-automatizado (M'Ath® Std, Metris, Argenteuil, França). Foi considerado nas análises o valor médio e máximo da EMIC com resolução de 0,001 mm. Um pesquisador treinado realizou a medida da EMIC dos participantes e a reprodutibilidade teste-reteste foi examinada em amostra independente ($0,504 \pm 0,016$ e $0,495 \pm 0,014$ mm; CCI = 0,94; 95% IC = 0,79 – 0,98; n = 11).

Análise Estatística

Foram utilizados média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil para a descrição dos dados, segundo o tipo de distribuição dos dados. Assimetria, curtose, histogramas e o teste de Kolmogorov-

Smirnov foram utilizados para estabelecer a normalidade. Os dados assimétricos foram normalizados por transformações matemáticas (logaritmo natural e inverso da raiz quadrada). Os testes T independente de Student e o U-Mann-Whitney foram utilizados nas comparações entre grupo HIV e controle. Análise de variância com post-hoc de Bonferroni foi utilizada na comparação bruta dos grupos de TARV, o teste Kruskal-Wallis foi utilizado para as variáveis assimétricas.

A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para estimar coeficientes ajustados (idade, maturação sexual, sexo) e intervalos de confiança de 95% das associações entre a variável independente – os grupos (controle = 0, HIV+ não tratado = 1; HIV+ não IP-TARV = 2; HIV+ IP-TARV = 3) e os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e EMIC (desfechos). Posteriormente, a regressão linear múltipla também foi usada, para analisar as variáveis independentes associadas à EMIC (desfecho) em crianças e adolescente infectadas pelo HIV e para aqueles em uso de IP-TARV. A idade, sexo, IP-TARV, carga viral, linfócitos CD4, gordura corporal do tronco, PAS, glicose, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos, PCR, IL-6 e TNF- α foram as variáveis independentes testadas e inseridas simultaneamente nos modelos. O procedimento *backward* de remoção das variáveis foi realizado em ordem decrescente de significância (no mínimo $p < 0,20$) até o modelo final. Pós-estimações diagnósticas dos modelos foram realizadas a partir do *root mean square error*, *variance inflation factor* (VIF), *akaike information criterion* (AIC) e *bayesian information criterion* (BIC). A análise de dispersão foi utilizada para analisar a heterocedasticidade dos resíduos dos modelos. Todas as análises foram conduzidas no STATA 13.0 (Stata Corporation®, College Station, TX, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software®, Inc., San Diego, CA, EUA) adotando $p < 0,05$ para testes bicaudais.

RESULTADOS

Participaram 130 crianças e adolescentes (Grupo HIV = 65 e Grupo Controle = 65) com idade de 8,0 a 15,2 anos. Após completar as etapas de investigação, um dado de insulina e um de PCR foi considerado inválido. Características sociodemográficas e clínicas estão sumarizadas na Tabela 1. O escore-z da estatura para idade foi menor no grupo HIV e o IMC para idade menor no grupo controle. A escolaridade

do pai/responsável foi menor no grupo HIV. Quarenta e quatro participantes (67,7%) apresentaram carga viral indetectável (<40 cópias.mL⁻¹). Onze participantes (16,9%) não estão em tratamento antirretroviral, dois destes abandonaram o tratamento, um teve diagnóstico tardio e oito não apresentavam critérios clínicos, virológicos e imunológicos para a introdução da TARV de acordo com o Ministério de Saúde do Brasil [31]. Trinta e nove crianças e adolescentes infectados pelo HIV (60%) utilizavam IP na TARV.

Tabela 1. Características dos participantes.

	Grupo HIV (n=65)	Grupo Controle (n=65)	t / χ^2	p
Idade (anos), média (dp)	12,2 (2,1)	12,1 (1,8)	-0,3071	0,7592 ^a
Sexo, n (%)				
Masculino	30 (46,2)	30 (46,2)	0,0000	1,0000 ^b
Feminino	35 (53,8)	35 (53,8)		
Cor de pele, n (%)				
Branca	29 (44,6)	38 (58,5)	2,4947	0,1140 ^b
Parda / Preta	36 (55,4)	27 (41,5)		
Renda dos pais, n (%)				
≤ 2 salários	26 (40,0)	20 (30,8)	1,2112	0,2710 ^b
> 2 salários	39 (60,0)	45 (69,2)		
Escolaridade dos pais, n (%)				
0–4 anos	15 (23,1)	3 (4,6)	30,4208	<0,0001 ^b
5–10 anos	29 (44,6)	10 (15,4)		
11–15 anos	21 (32,3)	52 (80,0)		
Maturação sexual, n (%)				
Estágio I	15 (23,1)	11 (16,9)	5,0510	0,3250 ^b
Estágio II	20 (30,7)	19 (29,2)		
Estágio III	19 (29,3)	22 (33,9)		
Estágio IV	8 (12,3)	13 (20,0)		
Estágio V	3 (4,6)	0 (0,0)		
Escore-Z (dp) E/I, média (dp)	-0,53 (1,12)	0,24 (0,91)	4,3806	<0,0001 ^a
Escore-Z (dp) IMC/I, média (dp)	-0,20 (1,01)	-0,66 (0,85)	-2,8414	0,0052 ^a
CD4+ (células.mm ⁻³), mediana (IIQ)	819,0 (575,0; 1091,0)	-	-	-
CD4+ (%), mediana (IIQ)	31,2 (24,9; 37,6)	-	-	-
Carga viral (log), mediana (IIQ)	1,60 (1,60; 2,57)	-	-	-

dp: desvio-padrão; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidores de protease; E: estatura; I: idade; IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil

Ambos os grupos foram emparelhados em sexo e idade.

^aTeste *t* independentes. ^bTeste qui-quadrado.

Dados em negrito indicam significância estatística.

Crianças e adolescentes infectadas pelo HIV foram semelhantes aos controles em gordura corporal total, do tronco, índice de gordura corporal, PAS, PAD, insulina, HOMA-IR e colesterol total ($p > 0,05$). Contudo, o grupo HIV apresentou valores superiores de glicose, triglicerídeos, LDL-c, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, PCR, IL-6 e TNF- α quando comparado ao grupo controle. O HDL-c e HbA1c foram inferiores no grupo HIV. A EM1c média e máxima foi significativamente superior no grupo HIV quando comparado ao controle. (Tabela 2). Nenhum participante faz uso de hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, estatinas ou fibratos. Dois participantes do grupo controle utilizavam vitaminas (C e D) e um do grupo HIV faz uso do complexo B. Nenhum admitiu álcool ou tabaco no último ano.

Crianças e adolescentes infectados pelo HIV, comparados em grupos da TARV (Tabela 3) foram semelhantes em idade, sexo e maturação sexual. Aqueles em IP-TARV apresentaram valores elevados de CT/HDL-c, colesterol total e triglicerídeos. A carga viral e o TNF- α foram superiores e o CD4 inferior nos não tratados comparados ao em TARV. Nenhuma outra característica foi diferente entre os grupos.

Tabela 2. Fatores de risco cardiovasculares, inflamação e EMIC.

	Grupo HIV (n=65)	Grupo Controle (n=65)	t / z	P
	Média (desvio padrão)^d / Mediana (IIQ)^e			
Morfológico e Metabólico^d				
Gordura Corporal (%)	21,5 (8,9) ^c	21,4 (7,9)	-0,0751	0,940 ^a
Gordura do Tronco (%)	20,3 (9,2) ^c	20,7 (8,1)	0,3009	0,764 ^a
IMG (kg.cm ⁻²) †	3,8 (2,0) ^c	3,47 (1,4)	-0,817	0,401 ^a
PAS (mmHg)	103,2 (8,3) ^c	105,5 (10,0)	1,2922	0,199 ^a
PAD (mmHg)	61,1 (8,3) ^c	63,5 (10,1)	1,5003	0,136 ^a
Glicose (mg.dL ⁻¹)	87,9 (10,8) ^c	75,9 (6,3)	-7,7089	<0,001^a
Insulina (µUI/mL) *	6,4 (3,8) ^c	5,9 (3,2)	-0,2757	0,783 ^a
HOMA-IR*	1,43 (0,98) ^c	1,11 (0,68)	-1,6968	0,092 ^a
HbA1c (%)	4,9 (0,4) ^c	5,1 (0,3)	-3,0736	0,003^a
Colesterol Total (mg.dL ⁻¹)	168,6 (43,6) ^c	161,3 (28,0)	-1,1438	0,255 ^a
LDL-c (mg.dL ⁻¹)	94,7 (35,8) ^c	79,5 (30,1)	-2,6234	0,010^a
HDL-c (mg.dL ⁻¹)	53,7 (14,2) ^c	69,4 (12,5)	6,7205	<0,001^a
Colesterol Total/HDL-c *	3,3 (0,9) ^c	2,4 (0,7)	-6,7986	<0,001^a
Triglicerídeos (mg.dL ⁻¹) *	101,2 (51,6) ^c	61,6 (32,9)	-5,6487	<0,001^a
Marcadores de Inflamação				
PCR (mg.L ⁻¹)	1,6 (1,2; 2,7) ^c	1,1 (0,3; 2,5)	-2,713	0,007^b
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	1,42 (0,97; 2,30) ^d	0,01 (0,01; 1,04)	-5,300	<0,001^b
TNF-α (pg.mL ⁻¹)	0,49 (0,07; 1,00) ^d	0,01 (0,01; 0,01)	-6,631	<0,001^b
Medidas Vasculares				
EMIC média (mm)	0,526 (0,100) ^c	0,490 (0,044)	-2,6489	0,009^a
EMIC máx (mm)	0,615 (0,112) ^c	0,581 (0,057)	-2,1914	0,030^a

IMG: índice de massa gorda; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; CRP: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa. EMIC: espessura da camada médio íntima da carótida; IIQ: intervalo interquartil.

^a Teste *t* independente; ^b Teste *U* de Mann-Whitney; ^c Média e desvio padrão; ^d Mediana e intervalo interquartil.

* transformação logarítmica; † transformação inversa da raiz quadrada.

Dados em negrito indicam significância estatística.

Tabela 3. Comparação de crianças e adolescentes infectadas pelo HIV em diferentes regimes de TARV.

	Não tratado (n=11)	TARV sem IP (n=15)	TARV com IP (n=39)	F / χ^2	p
	Média (desvio padrão) ^d / Mediana (IIQ) ^e / Frequência Absoluta ^f				
Idade (anos)	12,5 (1,9) ^d	12,7 (1,7)	12,0 (2,3)	1,629	0,4428 ^a
Sexo (masculino/ feminino)	5/6 ^f	6/9	19/20	0,3339	0,846 ^b
Estádio Pubertário (I/ II/ III/ IV/ V)	4/3/2/1/1 ^f	2/3/6/3/1	9/14/11/4/1	5,3863	0,716 ^b
Morfológico e Metabólico					
Gordura Corporal (%)*	25,8 (6,5) ^d	22,9 (10,4)	19,8 (8,6)	2,71	0,0743 ^c
Gordura do Tronco (%)*	24,3 (7,0) ^d	22,3 (11,0)	18,3 (8,7)	2,91	0,0618 ^c
IMG (kg.cm ⁻²) †	4,53 (1,77) ^d	4,21 (2,51)	3,45 (1,82)	1,86	0,186 ^c
PAS (mmHg)	97,5 (10,6) ^d	102,4 (9,0)	105,2 (9,1)	3,02	0,0562 ^c
PAD (mmHg)	61,5 (8,7) ^d	58,2 (6,5)	62,1 (8,7)	1,22	0,3031 ^c
Glicose (mg.dL ⁻¹)	84,7 (8,0) ^d	89,7 (9,9)	88,1 (11,8)	2,225	0,3287 ^a
Insulina (μ UI.mL ⁻¹) *	6,0 (3,7) ^d	6,8 (3,5)	6,3 (4,1)	0,32	0,7269 ^c
HOMA-IR*	1,29 (0,89) ^d	1,56 (0,82)	1,42 (1,06)	0,51	0,7823 ^c
HbA1c (%)	5,1 (0,4) ^d	4,9 (0,4)	5,1 (1,3)	0,59	0,5577 ^c
Colesterol Total (mg.dL ⁻¹)	143,3 (38,6) ^d	155,1 (40,8)	180,9 (42,3) §	5,59	0,0059^c

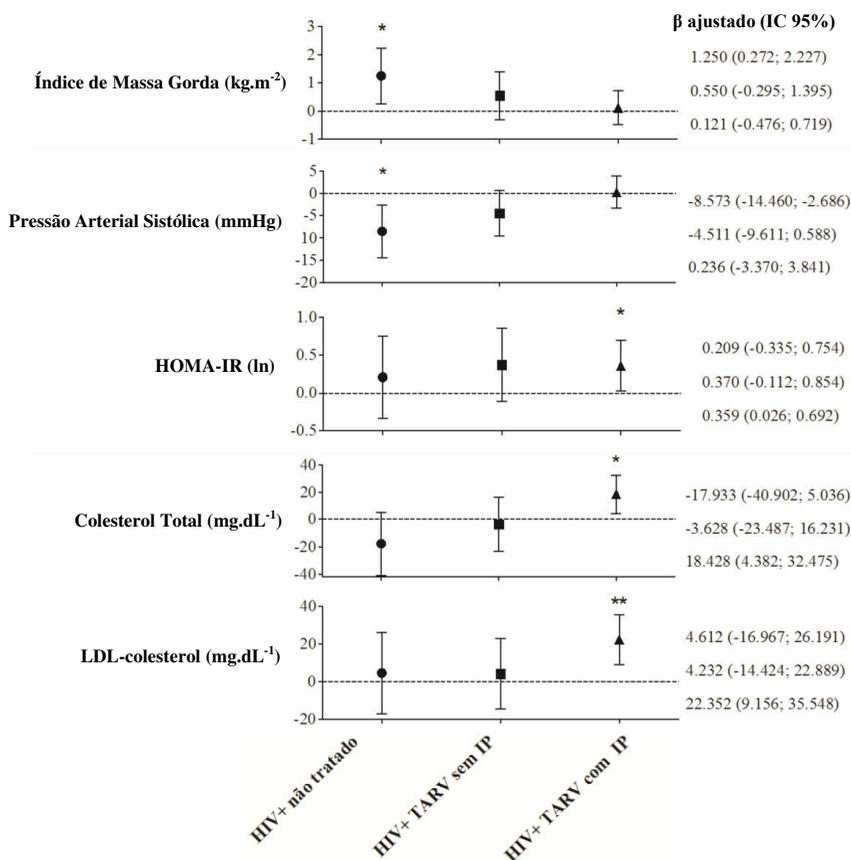
IMG: índice de massa gorda; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; CRP: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMIc: espessura da camada médio íntima da carótida; IIQ: intervalo interquartil; TARV: terapia antirretroviral combinada. ^a Teste de Kruskal-Wallis. ^b Teste qui-quadrado. ^c ANOVA com *Post-hoc* de Bonferroni. ^d Média e desvio padrão. ^e Mediana e intervalo interquartil. ^f Frequência Absoluta. * transformação logarítmica; † transformação inversa da raiz quadrada. § diferente do não tratado e em regime de TARV com IP; ** diferente do regime TARM sem IP; †† diferente do não tratado. Dados em negrito indicam significância estatística.

Tabela 3. Comparação das e adolescentes infectadas pelo HIV em diferentes regimes de TARV (continuação).

LDL-c (mg.dL ⁻¹) †	83,9 (32,4) ^d	82,3 (36,4)	102,5 (35,1)	2,99	0,0575 ^c
HDL-c (mg.dL ⁻¹) †	44,8 (5,2) ^d	57,5 (12,8)	54,7 (15,6)	2,95	0,0596 ^c
Colesterol Total /HDL-c †	3,2 (0,8) ^d	2,8 (0,8)	3,5 (0,9) **	4,41	0,0162^c
Triglicerídeos (mg.dL ⁻¹)*	72,7 (33,7) ^d	76,7 (30,8)	118,7 (55,2) §	6,65	0,0024^c
Marcadores Inflamatórios					
PCR (mg.L ⁻¹)	1,2 (0,4; 4,9) ^d	1,9 (1,0; 6,4)	1,8 (1,2; 2,9)	4,256	0,1191 ^a
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	1,45 (1,08 - 2,30) ^e	1,77 (0,90 - 2,85)	1,42 (0,66 - 2,19)	0,857	0,6513 ^a
TNF- α (pg.mL ⁻¹)	0,95 (0,64 - 1,44) ^e	0,39 (0,20 - 1,66)	0,34 (0,01 - 0,69) ††	7,030	0,0297^a
Medidas Vasculares					
EMIC média (mm)	0,500 (0,041) ^d	0,547 (0,127)	0,525 (0,101)	0,66	0,5190
EMIC máx (mm)	0,579 (0,045) ^d	0,639 (0,133)	0,616 (0,116)	0,89	0,4158
Dados Clínicos e Laboratoriais					
Carga Viral (log)	3,23 (0,97) ^d	1,78 (0,4) ††	2,01 (0,93) ††	10,80	0,0001^a
Linfócitos T CD4 ⁺ (células.mm ⁻³)	534,4 (223,3) ^d	790,1 (208,2)	974,7 (390,5) ††	7,88	0,0009^c
Linfócitos T CD4+ (%)	20,2 (9,8) ^d	31,1 (6,8) ††	32,6 (7,6) ††	11,00	0,0001^a

IMG: índice de massa gorda; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; CRP: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMIC: espessura da camada médio íntima da carótida; IQ: intervalo interquartil; TARV: terapia antirretroviral combinada. ^a Teste de Kruskal-Wallis. ^b Teste qui-quadrado. ^c ANOVA com *Post-hoc* de Bonferroni. ^d Média e desvio padrão. ^e Mediana e intervalo interquartil. ^f Frequência Absoluta. * transformação logarítmica; † transformação inversa da raiz quadrada. § diferente do não tratado e em regime de TARV com IP; ** diferente do regime TARM sem IP; †† diferente do não tratado. Dados em negrito indicam significância estatística.

A Figura 2 e Tabela Suplementar 1 apresentam a distribuição, segundo utilização de TARV, dos fatores de risco cardiovasculares, de inflamação e EMic. Em suma, a infecção pelo HIV no esquema IP-TARV foi associada aos valores aumentados em 0,35 do HOMA-IR, 18,4 mg.dL⁻¹ do colesterol total, 22,6 mg.dL⁻¹ do LDL-c e 0,67 do logaritmo natural dos triglicerídeos; assim como o aumento em 0,57 da raiz quadrada da IL-6 e, em 0,65 e 0,05 do logaritmo natural da PCR e EMic, respectivamente. Infecção pelo HIV em esquema não IP-TARV foi associada ao HDL-c (-10,6 mg.dL⁻¹), IL-6 (0,961 raiz quadrada) e EMic (0,090 logaritmo natural). A infecção pelo HIV sem tratamento foi associada ao aumento em 1,25 kg.m⁻² do índice de gordura corporal, 0,67 da raiz quadrada da IL-6 e redução em 8,6 mmHg da PAS e 24,7 mg.dL⁻¹ do HDL-c.



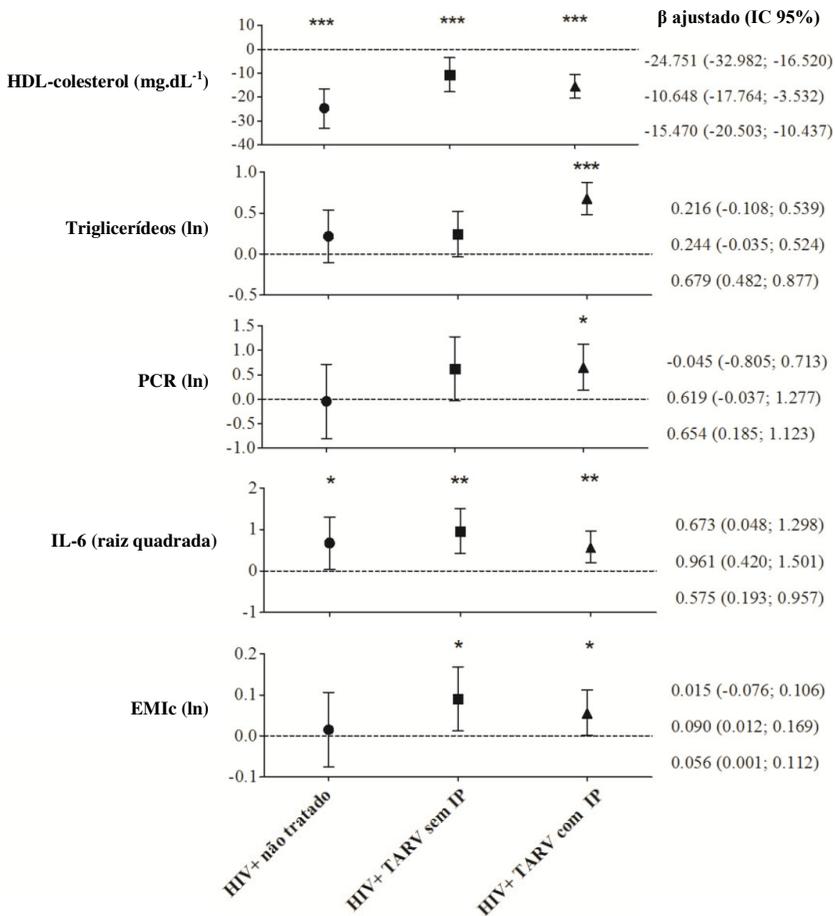


Figura 2. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida.

Variável independente: Controle= 0 (referência); HIV não tratado= 1; HIV em TARV sem IP= 2; HIV em TARV com IP = 3. * valor $p < 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$. Todos os modelos foram ajustados por idade, sexo e maturação sexual.

O aumento da PAS e redução do TNF- α foi associado ao aumento da EMIC, independentemente da IL-6, glicose e IP-TARV, em todas as crianças infectadas pelo HIV (Tabela 4). O modelo final explicou 16% da variabilidade da EMIC ($p = 0,0080$; $F = 3,48$). Entre as crianças e adolescentes infectadas pelo HIV, em uso de TARV-IP, o sexo masculino, redução da gordura do tronco, aumento da glicose e da IL-6 foram associados ao aumento da EMIC, independente da idade, PAS (Tabela 4). O modelo final explicou 28% da variabilidade EMIC ($p = 0,0100$; $F = 3,42$).

Tabela 4. Análise de regressão linear múltipla para os correlatos da EMIC (log natural).

Variáveis	Infetados pelo HIV (n = 65)			Infetados pelo HIV em TARV com IP (n = 39)		
	β (IC 95%)	β padronizado	p	β (IC 95%)	β padronizado	p
	Modelo 1* (R² = 0,16)			Modelo 2** (R² = 0,28)		
Idade (anos)	-	-	NS	0,023 (-0,002; 0,047)	0,293	0,066
Masculino (vs. feminino)	-	-	NS	-0,186 (-0,319; -0,053)	-0,527	0,008
TARV com IP (vs. não tratado/ TARV sem IP)	-0,056 (-0,141; 0,028)	-0,163	0,187	NA	NA	NA
Gordura do Tronco (%)	-	-	NS	-0,011 (-0,019; -0,003)	-0,559	0,006
PAS (mmHg)	0,006 (0,002; 0,011)	0,360	0,004	0,004 (-0,002; 0,010)	0,209	0,173
Glicose (mg.dL ⁻¹)	0,003 (-0,001; 0,007)	0,228	0,054	0,005 (0,001; 0,009)	0,302	0,046
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	0,011 (-0,003; 0,025)	0,293	0,115	0,017 (0,001; 0,032)	0,308	0,039
TNF- α (g.mL ⁻¹)	-0,033 (-0,062; -0,003)	-0,420	0,029	-	-	NS

* p= 0,0080; F= 3,48; raiz do erro quadrado médio= 0,156; VIF médio= 1,71; BIC= -305,070; AIC*n= 0,753.

** p= 0,0100; F= 3,42; raiz do erro quadrado médio = 0,152; VIF médio= 1,23; BIC= -157,709; AIC*n= -0,721.

NS: sem significância estatística (p < 0,20). NA: não aplicável. TARV: terapia antirretroviral combinada; IP inibidor de protease; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMIC: espessura médio- íntima da carótida.

Todas as variáveis foram testadas simultaneamente e as variáveis foram removidas pelo procedimento *backward* iniciando pelas de maior valor p até chegar estabilização das variáveis (p < 0,20) e modelo significativo (p < 0,05). Correlatos significativos estão em negrito (p < 0,05).

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram crianças e adolescentes com HIV demonstrarem perfil aterogênico inflamação crônica e espessamento da EMic, dislipidemia, e intolerância à glicose, quando comparado aos controles. A infecção pelo HIV foi associada à baixa concentração de HDL-c e alta de IL-6, independente do uso de TARV. A IP-TARV foi associada à dislipidemia, resistência à insulina, elevada PCR e espessamento da EMic. Neste estudo, a PAS e o TNF- α foram correlatos do espessamento da EMic em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Naqueles em uso de IP-TARV, o sexo masculino, gordura do tronco, glicose e IL-6 foram os correlatos do espessamento da EMic.

A diferença na EMic entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV comparado aos controles (36 μ m) neste estudo, corrobora evidências anteriores de magnitude variável (10 a 130 μ m) [10, 14-16]. De acordo com os dados de Weberruß et al. [32], meninos de oito anos de idade tem uma diferença de 18 μ m nas medianas da EMic comparados aos de 18 anos. Isto é, a diferença observada entre os grupos HIV e controle representa duas vezes o correspondente a 10 anos de espessamento em crianças e adolescentes da população geral [32]. Nosso estudo foi semelhante aos anteriores em variabilidade de esquemas de TARV [10, 15], maioria (76,4–84,0%) dos participantes com carga viral indetectável [15, 16] e presença de fatores de risco cardiovasculares [10, 14-16]. Os estudos que não encontraram diferenças significativas na EMic [13, 33] podem ter divergido devido à variabilidade da condição clínica, tipo de TARV instituído na fase em que os estudos ocorreram, magnitude dos fatores de risco cardiovasculares, tamanho da amostra e heterogeneidade da técnica de mensuração da EMic. O espessamento da EMic representa um dano cumulativo à estrutura do endotélio, classicamente demonstrada pela presença e gravidade de fatores de risco cardiovasculares [34]. Contudo, crianças e adolescentes infectadas pelo HIV, por transmissão vertical, tem maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica devido à exposição à inflamação crônica desde os estágios mais precoces da doença, o que corrobora o achado do espessamento significativo na EMic, entre outras alterações cardíacas e vasculares [35]. A implicação clínica da diferença observada é incerta, porém, alterações estruturais detectáveis no endotélio na segunda década de vida são importantes, tendo em vista o aumento da expectativa de vida de dessa população e o

desenvolvimento precoce morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.

As análises indicaram que a PAS e o TNF- α foram correlatos independentes do espessamento da EMic, explicando 16% da sua variabilidade. O aumento da pressão arterial é fator de risco que contribui para o espessamento pelo remodelamento das paredes do endotélio devido às forças de cisalhamento que incidem na rede vascular. A PAS foi evidenciada anteriormente como preditor da EMic [32] e associada às estrias de gorduras e placas fibrosas nas artérias coronarianas [21] em crianças e adolescentes sem diagnóstico de HIV e em crianças com hipertensão primária [36]. A predição do espessamento da EMic pela redução do TNF- α parece controversa e, talvez, possa ser atribuída ao fato de que participantes com quadro mais avançado e, por conseguinte, maiores valores de EMic, no momento apresentam menor inflamação, em função da introdução da IP-TARV como tratamento de segunda linha (Tabela 3). Porém, na análise exclusiva de crianças e adolescentes em uso de IP-TARV, o sexo masculino, menor gordura corporal do tronco, maiores glicose e IL-6 foram correlatos independentes do espessamento da EMic, explicando 28% da sua variabilidade. A glicose sanguínea tem sido reconhecida como fator de risco para doença aterosclerótica na população geral, devido ao processo de glicosilação do LDL-c [11]. De fato, o espessamento da EMic foi observado em adolescentes com diabetes melitus tipo I e II quando comparado aos controles [37]. A redução da gordura do tronco representou fator de proteção para a EMic e indica que *wasting syndrome* – ainda persistente no dias atuais no grupo de pacientes que usa IP-TARV [38] – tem relação com aterosclerose. O sexo como preditor da EMic corrobora investigação anterior [39] e pode ser explicado pelo fato de o sexo masculino apresentar a tendência de maiores valores de EMic comparado ao sexo feminino [32]. O aumento da IL-6, que prediz o espessamento da EMic, pode ser consequência da ativação de linfócitos e células dendríticas, dano na mucosa, lesão ao endotélio, mudanças metabólicas e /ou fatores relacionados à replicação do HIV [40] e pode estar elevada mesmo em pessoas com carga viral indetectável [41].

De fato, os resultados do presente estudo indicaram que, independente do uso ou classe de antirretroviral, a infecção pelo HIV foi associada aos valores elevados de IL-6 e reduzidos de HDL-c. Ambos os parâmetros podem contribuir para a aterosclerose prematura e

mortalidade através do aumento da inflamação crônica, atividade trombótica e dano a superfície endotelial [12, 40, 42]. O baixo HDL-c ($-24,7 \text{ mg.dL}^{-1}$) associado à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes não tratados, sugere o HIV per si como fator de risco para dislipidemia, o que corrobora estudos com crianças e adolescentes virgens de tratamento antirretroviral [43, 44]. Ainda, o HDL-c pode ser considerado uma proteína de fase aguda negativa, reduzido na inflamação crônica. Numa amostra representativa da mesma cidade do presente estudo, Giuliano et al. [45] demonstraram a associação inversa com a PCR, possivelmente, influenciada pelo desvio das vias metabólicas para a síntese de proteínas de fase aguda em detrimento da produção de lipoproteínas.

Nós encontramos aumento da EMIC associado à infecção pelo HIV nos esquemas não IP-TARV e IP-TARV em relação ao grupo controle. Estes resultados corroboram estudos anteriores em crianças e adolescentes em TARV [10, 14-16], principalmente na inclusão de IP's [14, 16]. Embora uma meta-análise suporte os achados de aterosclerose subclínica e TARV, pelo aumento de $63 \mu\text{m}$ nas médias ponderadas (HIV+ em tratamento antirretroviral vs. HIV+ sem tratamento) e de $33 \mu\text{m}$ (HIV+ em IP-TARV vs. não IP-TARV) [46]; os dados disponíveis em crianças e adolescentes ainda permanecem inconclusivos [35]. Porém, as evidências indicam a contribuição deletéria do HIV per si [16, 35] e isso pode ter ocorrido em ambos os grupos de antirretrovirais deste estudo, pois estes eram compostos por crianças e adolescentes sintomáticos e que atendem aos critérios clínicos, virológicos e imunológicos para introdução da TARV do Ministério da Saúde do Brasil [31]. Nesse grupo, os NRTI's foram administrados como primeira opção e os IP's foram administrados aos pacientes gravemente sintomáticos ou com carga viral muito elevada. Ainda baseado nessas diretrizes, os pacientes assintomáticos permaneciam sem medicação antirretroviral [31]. Este cenário pode justificar a associação encontrada entre TARV e EMIC, mas oculta a composição dos grupos naturalmente delineada pela evolução e gravidade da doença. Assim, deve-se manter em vista que a inflamação crônica imposta pelo HIV é o mecanismo central que pode acelerar a aterosclerose e aumentar o risco cardiovascular [47].

Adicionalmente, a infecção pelo HIV em uso da IP-TARV foi associada aos valores elevados de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos, HOMA-IR e CRP. A dislipidemia pela IP-TARV tem sido associada à

inibição da expressão de receptores de LDL-c e relacionados (LRP1) que resulta em elevação de LDL-c na circulação [48], assim como a ligação com o LRP1 que causa interferência na formação do complexo da lipase e redução do armazenamento de triglicérides, com subsequente aumento na circulação [48]; além dos mecanismos de aumento da síntese de triglicérides pelos hepatócitos e pela lipoatrofia [48]. Elevado colesterol total, CT/HDL-c e triglicérides em crianças e adolescentes em IP-TARV já foram observados anteriormente [5, 6, 10]. A dislipidemia parece ser ainda mais evidente no uso de ritonavir [3, 4], que está presente como “*booster*” no esquema de TARV da maioria das crianças e adolescentes em IP-TARV do presente estudo. A resistência à insulina tem sido explicada pela inibição do GLUT-4 [1], embora as alterações no metabolismo dos carboidratos pareçam ser mediadas pela lipohipertrofia [49], lipoatrofia e dislipidemias, pela toxicidade mitocondrial no fígado e músculo [48]. As elevações no HOMA-IR [3, 49] e insulinemia [3] parecem estar mais associadas ao uso IP-TARV, embora outros estudos não tenham encontrado esta associação [5, 10, 43]. Em relação aos maiores níveis de PCR nos pacientes infectados pelo HIV em uso de IP-TARV (Figura 2) parece ser consistente com as alterações metabólicas e cardiovasculares encontradas, assim como gravidade da infecção pelo HIV e espessamento da EMic. O estudo *SMART* demonstrou o que valores elevados de CRP predizem a mortalidade por todas as causas em adultos infectados pelo HIV, mesmo na condição de supressão viral [12].

A comparação entre o grupo HIV e controles revelou que, embora haja valores anormais de LDL-c, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, triglicérides e HDL-c, as diferenças podem não ter significado clínico relevante, tendo em vista a magnitude e variação das médias encontradas. Contudo, os marcadores inflamatórios (i.e. PCR, IL-6 e TNF- α) foram elevados no grupo HIV comparados ao controle, o que caracteriza o estado de inflamação crônica. Embora haja inconsistência na literatura, pois alguns estudos encontraram elevações na PCR [10, 13, 14], IL-6 [17, 20], TNF- α [20] e outros não [3, 13, 16, 19], a inflamação crônica é consistente com os valores superiores de EMic no grupo HIV comparado ao controle. A preocupação com crianças e adolescentes infectados pelo HIV e em longa exposição à TARV, reside no substancial aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares prematuramente.

Esse estudo apresenta algumas limitações, como o delineamento transversal que não permite inferir causalidade do efeito da gravidade da infecção do HIV e esquemas de TARV sobre as variáveis investigadas. A heterogeneidade do grupo HIV e necessidade de estratificação em esquemas de TARV pode ter limitado o poder estatístico para as análises. A ausência de marcadores adicionais de aterosclerose (i.e., partículas de LDL-c e HDL-c e marcadores de coagulação, ativação e adesão ao endotélio) é outra limitação. Entretanto, os pontos fortes do estudo incluem a abrangência dos fatores de risco cardiovasculares, de inflamação crônica e EMIC investigados, a amostra representativa (78% do total de pacientes de um centro de referência estadual em HIV/AIDS pediátrica), com amplitude de idade que abrangeu a puberdade e a presença de um grupo controle pareado por sexo e idade. O cegamento da leitura da EMIC por um observador independente que desconhecia à infecção pelo HIV e esquema de TARV representa outro ponto forte do estudo.

Em conclusão, crianças e adolescentes infectados pelo HIV estão em risco de desenvolver aterosclerose prematuramente devido à inflamação crônica, além da presença de dislipidemia e resistência à insulina. O uso de IP-TARV foi associada à dislipidemia, resistência à insulina, inflamação crônica e espessamento da EMIC. Maiores valores de PAS e menores de TNF- α foram correlatos independentes do espessamento da EMIC, no modelo que compreendeu todas crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Foram correlatos independentes do espessamento da EMIC nos pacientes em IP-TARV o sexo masculino, valores reduzidos da gordura do tronco e os aumentados de glicose e IL-6. O monitoramento destes marcadores de saúde é importante na assistência ao paciente pediátrico, em médio e longo prazo, na perspectiva de prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica, ainda mais atualmente devido ao aumento da sobrevivência da população infectada pelo HIV. Há necessidade de formular intervenções, com terapias medicamentosas e mudanças no estilo de vida, com o potencial de melhorar do perfil lipídico, mitigar a inflamação e reduzir a risco cardiovascular em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos participantes / pais / responsáveis, pesquisadores, e o pessoal de estudo que participou neste estudo. Ainda,

nós agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida.

REFERENCES

1. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18600.
2. Fortuny C, Deya-Martinez A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5 Suppl 1):S36-43.
3. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moye J, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS.* 2009;23(6):661-72.
4. Dimock D, Thomas V, Cushing A, Purdy JB, Worrell C, Kopp JB, et al. Longitudinal assessment of metabolic abnormalities in adolescents and young adults with HIV-infection acquired perinatally or in early childhood. *Metabolism.* 2011;60(6):874-80.
5. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, Ruz NP, Machado DM, Saavedra M, et al. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(7):757-9.
6. Blazquez D, Ramos-Amador JT, Sainz T, Mellado MJ, Garcia-Ascaso M, De Jose MI, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis.* 2015;15:119.
7. Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):655-9.
8. Fabiano V, Giacomet V, Vigano A, Bedogni G, Stucchi S, Cococcioni L, et al. Long-term body composition and metabolic changes in HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitors to efavirenz. *Eur J Pediatr.* 2013;172(8):1089-96.

9. Werner MLF, Pone MVS, Fonseca VM, Chaves CRMM. Síndrome da lipodistrofia e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral de alta potência. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:27-32.
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
11. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
12. Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, Dogra V, McComsey GA. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):492-8.
13. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 2005;112(1):103-9.
14. Giuliano IC, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis*. 2008;19(3):167-72.
15. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS*. 2007;21(8):921-7.
16. Sainz T, Alvarez-Fuente M, Navarro ML, Diaz L, Rojo P, Blazquez D, et al. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):42-9.
17. Miller TL, Somarriba G, Orav EJ, Mendez AJ, Neri D, Schaefer N, et al. Biomarkers of vascular dysfunction in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):182-8.

18. Sainz T, Diaz L, Navarro ML, Rojo P, Blazquez D, Ramos JT, et al. Cardiovascular biomarkers in vertically HIV-infected children without metabolic abnormalities. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):410-4.
19. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, Dooley L, Geffner ME, Hazra R, et al. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med*. 2012;13(5):264-75.
20. Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Meyer WA, 3rd, Hodge J, et al. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1118-22.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
22. de Lima LRA, Silva DAS, da Silva KS, Pelegrini A, de Carlos Back I, Petroski EL. Aerobic Fitness and Moderate to Vigorous Physical Activity in Children and Adolescents Living With HIV. *Pediatr Exerc Sci*. 2017:1-23.
23. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed: Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
24. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):225-42.
25. Riafai N, Warnick GR, Dominiczack MH. Handbook of lipoprotein testing. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry, 2000.
26. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.

27. Christofaro DGD, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira AR. Validação do monitor de medida de pressão arterial Omron HEM 742 em adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:10-5.
28. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 III):555-76.
29. Giuliano IC, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis.* 2008;19(3):167-72.
30. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014.
32. Weberhuss H, Pirzer R, Bohm B, Elmenhorst J, Pozza RD, Netz H, et al. Increased intima-media thickness is not associated with stiffer arteries in children. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):48-55.
33. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS.* 2004;18(7):1037-41.
34. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104(24):2943-7.
35. Idris NS, Grobbee DE, Burgner D, Cheung MM, Kurniati N, Uiterwaal CS. Effects of paediatric HIV infection on childhood vasculature. *Eur Heart J.* 2016;37(48):3610-6.

36. Litwin M, Sladowska J, Antoniewicz J, Niemirska A, Wierzbicka A, Daszkowska J, et al. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(8):875-82.
37. Gu W, Huang Y, Zhang Y, Hong J, Liu Y, Zhan W, et al. Adolescents and young adults with newly diagnosed Type 2 diabetes demonstrate greater carotid intima-media thickness than those with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(1):84-91.
38. Reis LC, Carvalho Rondo PH, Sousa Marques HH, Jose Segri N. Anthropometry and body composition of vertically HIV-infected children and adolescents under therapy with and without protease inhibitors. *Public Health Nutr.* 2015;18(7):1255-61.
39. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res.* 2010;8(5):411-7.
40. Baker JV, Duprez D. Biomarkers and HIV-associated cardiovascular disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):511-6.
41. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1788-95.
42. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):524-9.
43. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Meyer Iii WA, Hodge J, et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2008;122(1).
44. Rhoads MP, Lanigan J, Smith CJ, Lyall EG. Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(5):404-12.

45. Giuliano I, Freitas S, Coutinho M, Zunino J, Caramelli B, Berenson G. Distribution of HDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol in Brazilian children and adolescents--the Floripa study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):33-8.
46. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):109-16.
47. Maniar A, Ellis C, Asmuth D, Pollard R, Rutledge J. HIV infection and atherosclerosis: evaluating the drivers of inflammation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5):720-8.
48. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):787-96.
49. Geffner ME, Patel K, Miller TL, Hazra R, Silio M, Van Dyke RB, et al. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(6):386-91.

Tabela Suplementar 1. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida.

Desfechos	β (CI 95%) - Bruta	β (CI 95%) - Ajustada	$\beta_{\text{padronizado}}$	Valor p **
Gordura do Tronco (%)				
HIV não tratado	3,611 (-1,904; 9,126)	4,165 (-0,505; 8,836)	0,134	0,080
HIV em TARV sem IP	1,570 (-3,275; 6,416)	0,824 (-3,214; 4,863)	0,030	0,687
HIV em TARV com IP	-2,384 (-5,810; 1,042)	-1,883 (-4,740; 0,973)	-0,100	0,194
Índice de Massa Gorda (kg.m ⁻²)				
HIV não tratado	1,054 (-0,066; 2,176)	1,250 (0,272; 2,227)	0,199	0,013
HIV em TARV sem IP	0,736 (-0,249; 1,721)	0,550 (-0,295; 1,395)	0,100	0,200
HIV em TARV com IP	-0,023 (-0,719; 0,674)	0,121 (-0,476; 0,719)	0,032	0,689
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)				
HIV não tratado	-8,013 (-14,265; -1,761) *	-8,573 (-14,460; -2,686)	-0,244	0,005
HIV em TARV sem IP	-3,113 (-8,609; 2,380)	-4,511 (-9,611; 0,588)	-0,147	0,082
HIV em TARV com IP	-0,265 (-4,156; 3,626)	0,236 (-3,370; 3,841)	0,011	0,897
HOMA-IR (log natural)				
HIV não tratado	0,179 (-0,370; 0,729) *	0,209 (-0,335; 0,754)	0,068	0,448
HIV em TARV sem IP	0,442 (-0,054; 0,938)	0,370 (-0,112; 0,854)	0,134	0,131
HIV em TARV com IP	0,308 (-0,033; 0,650)	0,359 (0,026; 0,692)	0,193	0,035
Colesterol Total (mg. dL ⁻¹)				
HIV não tratado	-17,989 (-40,714; 4,736)	-17,933 (-40,902; 5,036)	-0,136	0,125
HIV em TARV sem IP	-6,128 (-26,094; 13,838)	-3,628 (-23,487; 16,231)	-0,032	0,718
HIV em TARV com IP	19,690 (5,571; 33808) *	18,428 (4,382; 32,475)	0,231	0,011

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMIc: espessura da camada médio íntima da carótida; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidor de protease. Variável independente: Controle= 0 (referência); HIV não tratado= 1; HIV em TARV sem IP= 2; HIV em TARV com IP = 3. † transformação logarítmica e †† transformação em raiz quadrada. * Significante a <0,05; ** p valor dos grupos de HIV. Todos os modelos foram ajustados por idade, sexo e maturação sexual.

Tabela Suplementar 1. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida (continuação).

LDL-colesterol (mg. dL ⁻¹)				
HIV não tratado	4,395 (-16,616; 25,406)	4,612 (-16,967; 26,191)	0,038	0,673
HIV em TARV sem IP	2,752 (-15,707; 21,213)	4,232 (-14,424; 22,889)	0,040	0,654
HIV em TARV com IP	23,032 (9,979; 36,086) *	22,352 (9,156; 35,548)	0,304	0,001
HDL-colesterol (mg. dL ⁻¹)				
HIV não tratado	-24,627 (-33,119; -16,136) *	-24,751 (-32,982; -16,520)	-0,446	<0,0001
HIV em TARV sem IP	-11,912 (-19,373; -4,452) *	-10,648 (-17,764; -3,532)	-0,220	0,0004
HIV em TARV com IP	-14,779 (-20,054; -9,504) *	-15,470 (-20,503; -10,437)	-0,459	<0,0001
Triglicérides (log natural) †				
HIV não tratado	0,225 (-0,090; 0,540)	0,216 (-0,108; 0,539)	0,106	0,189
HIV em TARV sem IP	0,264 (-0,013; 0,541)	0,244 (-0,035; 0,524)	0,139	0,086
HIV em TARV com IP	0,672 (0,476; 0,868) *	0,679 (0,482; 0,877)	0,553	<0,0001
PCR (log natural) †				
HIV não tratado	-0,035 (-0,768; 0,699)	-0,045 (-0,805; 0,713)	-0,011	0,906
HIV em TARV sem IP	0,612 (-0,034; 1,257)	0,619 (-0,037; 1,277)	0,173	0,064
HIV em TARV com IP	0,662 (0,203; 1,122) *	0,654 (0,185; 1,123)	0,261	0,007
IL-6 (raiz quadrada) ††				
HIV não tratado	0,748 (0,134; 1,363) *	0,673 (0,048; 1,298)	0,186	0,035
HIV em TARV sem IP	0,932 (0,393; 1,472) *	0,961 (0,420; 1,501)	0,305	0,001
HIV em TARV com IP	0,610 (0,228; 0,991) *	0,575 (0,193; 0,957)	0,262	0,004

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMÍc: espessura da camada médio íntima da carótida; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidor de protease.

Variável independente: Controle= 0 (referência); HIV não tratado= 1; HIV em TARV sem IP= 2; HIV em TARV com IP = 3.

† transformação logarítmica e †† transformação em raiz quadrada. * Significante a <0,05; ** p valor dos grupos de HIV. Todos os modelos foram ajustados por idade, sexo e maturação sexual.

Tabela Suplementar 1. Coeficiente beta da regressão de grupos com os fatores de risco cardiovasculares, inflamação e espessura média íntima da carótida (continuação).

TNF- α (raiz quadrada) ††				
HIV não tratado	0,592 (-0,081; 1,266)	0,562 (-0,131; 1,256)	0,149	0,111
HIV em TARV sem IP	0,606 (0,014; 1,199) *	0,571 (-0,029; 1,170)	0,173	0,062
HIV em TARV com IP	0,218 (-0,201; 0,636)	0,227 (-0,197; 0,651)	0,099	0,291
EMIC média (log natural) †				
HIV não tratado	0,022 (-0,066; 0,111)	0,015 (-0,076; 0,106)	0,030	0,742
HIV em TARV sem IP	0,092 (0,015; 0,170) *	0,090 (0,012; 0,169)	0,208	0,024
HIV em TARV com IP	0,057 (0,002; 0,112) *	0,056 (0,001; 0,112)	0,186	0,047

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. EMIC: espessura da camada médio íntima da carótida; TARV: terapia antirretroviral combinada; IP: inibidor de protease.

Variável independente: Controle= 0 (referência); HIV não tratado= 1; HIV em TARV sem IP= 2; HIV em TARV com IP = 3.

† transformação logarítmica e †† transformação em raiz quadrada. * Significante a <0,05; ** p valor dos grupos de HIV. Todos os modelos foram ajustados por idade, sexo e maturação sexual.

Artigo 3 – Aptidão Aeróbica, AFMV e Risco Cardiovascular

APTIDÃO AERÓBICA E ATIVIDADE FÍSICA SÃO INVERSAMENTE ASSOCIADAS AO RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES HIV+*

RESUMO

Objetivo: Examinar se a atividade física moderada a vigorosa (AFMV) e a aptidão aeróbica estão associadas aos fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes que vivem com HIV e num grupo controle. Ainda, foi analisado se os participantes de ambos os grupos, que atendem as recomendações de AFMV e aptidão aeróbica, demonstram perfil mais favorável nos indicadores analisados. **Métodos:** Análise transversal de 130 crianças e adolescentes (oito a 15 anos), divididos em participantes que vivem com HIV (n = 65) e controles sem diagnóstico de HIV (n = 65). AFMV foi mensurada por acelerômetros e o consumo pico de oxigênio (VO₂ pico) por análise dos gases expirados. Fatores de risco cardiovasculares foram caracterizados pela gordura corporal, pressão arterial, colesterol total e frações (HDL-c; LDL-c), triglicerídeos, glicose, insulina, proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e espessura médio-intimal da carótida. **Resultados:** No grupo HIV, maiores níveis de AFMV prediz menores valores de gordura corporal total ($\beta = -3,566$), do tronco ($\beta = -3,495$), colesterol total ($\beta = -0,112$) e LDL-c ($\beta = -0,830$); maior VO₂ pico prediz menores valores de gordura corporal total ($\beta = -0,629$), do tronco ($\beta = -0,592$) e concentração de PCR ($\beta = -0,059$). Participantes com HIV que atendiam as recomendações de AFMV tiveram menores valores de colesterol total ($-24,4 \text{ mg.dL}^{-1}$) e LDL-c ($-20,1 \text{ mg.dL}^{-1}$) comparado aos pares insuficientemente ativos. Assim como aqueles com aptidão aeróbica satisfatória tiveram menores valores de gordura corporal total ($-4,1 \%$), do tronco ($-4,3 \%$), PCR ($-2,3 \text{ mg.L}^{-1}$), IL-6 ($-2,4 \text{ pg.mL}^{-1}$) e TNF- α ($-1,0 \text{ pg.mL}^{-1}$) comparado aos pares com baixa aptidão aeróbica. **Conclusão:** Minutos de AFMV foram inversamente associados aos marcadores de dislipidemia (colesterol total e LDL-c), os maiores valores de aptidão aeróbica foram inversamente associados mediadores de inflamação crônica (PCR, IL-6 e TNF- α) em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

* Artigo em revisão no periódico *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*.

PALAVRAS-CHAVE: aptidão cardiorrespiratória; aterosclerose; doença cardiovascular; atividade física; inflamação; dislipidemia; jovens; AIDS.

INTRODUÇÃO

Desde a constatação de que fatores de risco cardiovasculares (FRC) alterados na infância e adolescência aumentam a chance de desenvolver doença cardiovascular na idade adulta¹, a atividade física habitual se tornou o principal alvo das intervenções para mudança de estilo de vida. Isto é suportado pelo abrangente corpo de evidências que indica que a prática de AFMV reduz os FRC² e culminou nas atuais recomendações de atividade física em que se deve acumular, no mínimo, 60 minutos de atividade física moderada a vigorosa (AFMV) por dia.³ A aptidão aeróbica, classicamente, tem sido considerada importante marcador de saúde, risco cardiovascular e mortalidade⁴, inclusive mais fortemente associada aos FRC comparada à AFMV. Embora haja correlação de baixa à moderada magnitude entre AFMV e a aptidão aeróbica², eles representam um comportamento e atributo, respectivamente, que podem guiar nortear diferentes tipos de intervenção em saúde em agravos crônicos de saúde na infância.⁵

Crianças e adolescentes que vivem com HIV são expostas aos efeitos deletérios do vírus e reações adversas do tratamento antirretroviral (TARV)⁶ o que eleva o risco de doença cardiovascular devido à inflamação crônica de baixo grau, às dislipidemias, à resistência à insulina. Consequentemente, esse quadro de saúde leva a aceleração da progressão de aterosclerose subclínica, evidenciado pelo aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC).⁷ Adicionalmente, a redução na capacidade funcional de crianças e adolescente com doenças crônicas podem restringir à participação em atividades físicas e esportes devido às limitações reais ou percebidas.⁵ Publicação recente sugere que *bouts* (blocos contínuos) de cinco e 10 minutos de AFMV e a aptidão aeróbica foram inferiores no grupo HIV quando comparados aos controles⁸, o que pode representar vulnerabilidade de saúde adicional para pacientes que vivem com HIV.

Evidências em adultos que vivem com HIV⁹⁻¹¹ e em crianças e adolescentes da população geral têm mostrado associação inversa da AFVM ou aptidão aeróbica com os FCR tradicionais¹²⁻¹⁶, mediadores de inflamação crônica¹⁷⁻²¹ e EMIC.²²⁻²⁴ Contudo, na literatura revisada não foi encontrado estudos que analisaram a associação entre a AFMV e aptidão aeróbica e marcadores substitutos de doença aterosclerótica contexto pediátrico do HIV. Baseado das evidências disponíveis, nossa hipótese é de que crianças e adolescentes que vivem com HIV, que

demonstrem níveis satisfatórios de AFVM e/ou aptidão aeróbica, apresentem menor risco cardiovascular e metabólico, menor expressão de marcadores de aterosclerose subclínica.

Assim, o objetivo do presente estudo foi examinar se a AFMV e a aptidão aeróbica estão associadas aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (gordura corporal, pressão arterial, parâmetros relacionados à homeostase glicêmica e lipídica), mediadores inflamatórios e EMIC em crianças e adolescentes que vivem com o HIV e do grupo controle. Além disso, foi avaliado se os participantes que atendem as recomendações de AFMV e aptidão aeróbica demonstram um perfil de saúde mais favorável comparado aos pares que não cumprem as recomendações.

MÉTODOS

Delimitação e Participantes

O “Estudo Saúde PositHIVA” foi um estudo observacional e transversal realizado em Florianópolis, Brasil, de novembro de 2015 a setembro de 2016. O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o protocolo do estudo (nº 49691815.0.0000.0121) e o consentimento informado por escrito foi obtido do pai ou responsável legal.

Crianças e adolescentes infectadas pelo HIV (grupo HIV), em seguimento clínico em hospital de referência regional no Brasil. Os participantes foram recrutados, consecutivamente, atendendo os critérios de inclusão: 1) infecção pelo HIV por transmissão vertical; 2) idade de oito a 15 anos; 3) assistido no hospital independentemente do uso de TARV; 4) registros clínicos e laboratoriais completos nos prontuários médicos. Os critérios de exclusão foram apresentar: 1) alteração do padrão motor, risco ou contraindicação ao exercício físico vigoroso; 2) incapacidade plena de fala, audição e/ou cognição; 3) doenças que alterassem a composição corporal, exceto a infecção pelo HIV; 4) uso contínuo de medicamentos diuréticos ou imunoterapias. O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes hígidas, numa taxa de 1:1, pareado em sexo e idade em relação ao grupo HIV. O recrutamento foi realizado numa escola pública da região de forma não probabilística, a partir dos registros de monitoramento da saúde,

atendendo os critérios de inclusão: 1) nunca ter recebido diagnóstico positivo de HIV malignidades e doenças crônicas, relatado pelos pais ou responsáveis; 2) índice de massa corporal e perímetro da cintura dentro da normalidade^{25,26}. Os critérios de exclusão foram semelhantes ao grupo HIV. O tamanho da amostra de 65 participantes em cada grupo foi calculado a priori, considerando $\beta = 0.80$ e $\alpha = 0.05$, para comparar a aptidão aeróbica⁸ e FRC. Análises a posteriori indicaram que a amostra de 65 participantes permite encontrar correlações com tamanho de efeito, no mínimo, de 0,50.

Aptidão Aeróbica

O consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) foi mensurado respiração-a-respiração pelos gases expirados em teste incremental em cicloergômetro (Ergo Fit® 167, resolução de 5W, Toledo, Espanha) utilizando o sistema metabólico portátil (K4b2, Cosmed®, Roma, Itália). Após um período de aquecimento, os participantes pedalavam a partir de uma carga mínima de $15 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$ a 60-70 rpm e recebiam incrementos de 5 W a cada 20 ou 15 seg^{-1} (correspondente a 20 ou 15 $\text{W}\cdot\text{min}^{-1}$) para estágios de maturação sexual $\leq\text{II}$ ou $\geq\text{III}$, respectivamente, até a exaustão voluntária. Considerou-se o término do teste a redução na cadência de pedalada (<60 rpm) por cinco segundos consecutivos²⁷, mesmo com o forte encorajamento verbal ou por exaustão voluntária. A reprodutibilidade teste-reteste da potência máxima (coeficiente de correlação intraclasse [CCI] = 0,98; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,94-0,99) foi apresentada anteriormente, assim como detalhes de procedimentos pré-teste, dos estágios de protocolo e dos critérios de identificação do VO_2 pico⁸. Os valores de VO_2 pico foram dicotomizados em “satisfatória” e “baixa aptidão aeróbica”.²⁸

Atividade Física

Mensurada por acelerômetro Actigraph® (GT3X-Plus, Pensacola, EUA) por uso contínuo de sete a 14 dias, incluindo os fins de semana.²⁹ A atividade física de, no mínimo, quatro dias (três de semana e um do fim de semana) – tendo o mínimo diário de 10 horas de informação após remoção de períodos de não uso de, no mínimo, 60 zeros consecutivos –

foi usada nas análises.³⁰ Os minutos de AFMV foram obtidos considerando o ponto de corte de Evenson et al.³¹, proporcionalmente ajustados para 14 horas.¹⁶ Foram derivados *bouts* ininterruptos de, no mínimo, cinco e 10 minutos de AFMV.¹⁶ A reprodutibilidade teste-reteste da atividade física por este protocolo apresentou valores confiáveis (CCI = 0,90; 95% IC = 0,74-0,96.⁸ A atividade física habitual foi dicotomizada em participantes “ativos” e “insuficientemente ativos”.

3

FRC tradicionais, Inflamação Crônica e EMIC

O percentual de gordura corporal total e do tronco foi mensurado pela absorciometria por dupla emissão de raios-X (GE® Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems, Madison, WI, EUA), usando o software ENCORE 13.60.033. A calibração diária e semanal (com *phantom*) ocorreu de acordo com o fabricante. Um pesquisador realizou os exames adotando procedimentos padronizados³² em participantes que utilizaram vestuários apropriados, descalços, sem o uso de brincos e/ou anéis. A reprodutibilidade em teste-reteste, para gordura corporal total, foi examinada em amostra independente de 10 sujeitos, semelhantes em idade e sexo (CCI = 1,00; IC 95% = 0,99-1,00).

A pressão arterial foi mensurada pelo método oscilométrico automático utilizando aparelho Omron® (modelo HEM 742, Kyoto, Japão), validado para crianças e adolescentes.³³ Os procedimentos de medida e identificação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram realizados de acordo com a padronização internacional.³⁴ Foram utilizados manguitos de tamanhos adequados ao perímetro do braço dos participantes. Três medidas repetidas da PAS e PAD foram realizadas em dois dias diferentes. Foi adotado o valor médio para as análises.

Amostras de sangue (15 ml) foram coletadas pela manhã após um jejum de dez horas, em tubo seco com gel separador, para as dosagens do perfil lipídico, glicêmico e inflamatório. As amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos para obtenção do soro e alíquotas foram utilizadas imediatamente e enquanto outras foram armazenadas a -80° C. O colesterol total e triglicérideo foram mensurados pelo ensaio colorimétrico enzimático, e o HDL-c foi

mensurado pelo método direto in vitro.³⁵ O LDL-c foi calculado pela equação de Friedewald.³⁶ As razões aterogênicas CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c foram calculadas. A glicose foi determinada pelo método da oxidase (Wiener®, CB 400i, Rosário, Argentina) e a insulina foi dosada por quimiluminescência. O HOMA-IR foi calculado subsequentemente.³⁷ A PCR foi dosada pelo ensaio imunoturbidimétrico com látex. A quantificação das citocinas (IL-6 e TNF α) foi realizada usando um Kit *Cytometric Bead Array for human inflammatory cytokines* (BD® Biosciences, San Jose, Califórnia, EUA) de acordo com as instruções do fabricante em citômetro de fluxo BD FACSVerse® (BD Bioscience, San Jose, Califórnia, EUA) e analisadas no software FCAP Array® v3.0.

A EMic foi obtida na artéria carótida comum direita, tendo como referência 1,0 mm da bifurcação do bulbo⁷, com o participante em decúbito dorsal e a cabeça em um ângulo de 45° na direção oposta ao lado examinado.³⁸ Foi utilizado um aparelho de ultrassonografia Toshiba® (Viamo, Toshiba Medical Systems Corporation, Japão) e um transdutor linear com frequência de 7,5 MHz (Toshiba, modelo PLT 704ST, Japão), com profundidade de 4 cm e modo B para captura da imagem. Foram selecionadas as três imagens mais nítidas em diástole arterial e a análise foi realizada por um pesquisador experiente, blindado à sorologia do HIV, utilizando um software de detecção de bordas semi-automatizado (M'ATH® Std, Metris, Argenteuil, França). Foi considerado o valor médio e máximo da EMic. Um pesquisador realizou a medida da EMic e a reprodutibilidade teste-reteste foi realizada em uma amostra independente de 11 sujeitos (CCI = 0,94; IC 95% = 0,79-0,98).

Covariáveis (antropometria, dados clínicos e maturação sexual)

Sexo (masculino vs. feminino) e idade (anos) foram obtidos em entrevista. A maturação sexual foi autorreferida a partir da análise de imagens do estadiamento puberal, após terem recebido instruções por pesquisador do mesmo sexo.³⁹ Tipo de terapia antirretroviral (não tratado vs. sem IP na TARV vs. com IP na TARV), contagem de linfócitos T CD4 e carga viral, mensurados pela citometria de fluxo (FACSscalibur® Multitest, San Jose, EUA) e quantificação do RNA (Abbott RealTime® HIV-1, Rungis, França), respectivamente, foram

obtidas nos prontuários médicos. A massa corporal (kg) e estatura (cm) foram mensuradas utilizando estadiômetro Alturaexata® (Belo Horizonte, Brasil) e balança eletrônica Tanita® (BF683W, Arlington Heights, EUA), respectivamente.

Análise Estatística

Média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil foram calculados para a descrição dos dados. Assimetria, curtose, histogramas e o teste de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para estabelecer normalidade. Dados assimétricos foram normalizados por transformações matemáticas (logarítmica e raiz quadrada). As análises foram conduzidas no STATA 13.0 (Stata Corporation®, College Station, TX, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad® Software, Inc., San Diego, CA, EUA) adotando $p < 0,05$ para testes bicaudais. O teste t independente de Student, o U de Mann-Whitney e o qui-quadrado foram utilizados para comparações entre grupo HIV e controle. A correlação parcial, ajustada para a idade, sexo e maturação sexual foi usada para examinar as associações entre AFMV, VO_2 pico e os desfechos (FRC, mediadores de inflamação e EMIC). Análises de regressão linear múltipla foram usadas para determinar a associação entre a AFMV e VO_2 pico (variáveis independentes) e desfechos, ajustadas por idade, sexo, maturação sexual e fatores de confusão adicionais para desfecho. Análise de covariância com post-hoc de Bonferroni foi utilizada para testar diferenças nos desfechos entre participantes ativos *vs.* insuficientemente ativos; assim como para comparar níveis satisfatórios e *vs.* baixa aptidão aeróbica ajustado por fatores de confusão. O tamanho de efeito foi calculado⁴⁰ e a interpretação considerou os seguintes pontos de corte: pequeno (0,20 a 0,49), médio (0,50 a 0,79) e grande ($>0,80$).

RESULTADOS

O estudo incluiu 65 crianças e adolescentes que vivem com HIV e 65 participantes no grupo controle, pareado em sexo e idade. A média da idade foi $12,1 \pm 2,0$ anos e 53,8% dos participantes era sexo feminino.

Após completar as etapas de investigação, dois dados de atividade física e um de insulina (grupo HIV) e um dado de PCR (grupo controle) foram considerados inválidos. A Tabela 1 apresenta as características dos participantes.

Participantes do grupo HIV apresentaram valores medianos de linfócitos T CD4 de 819,0 células.mm⁻³ (intervalo interquartil [IQ] = 575,0; 1.091,0 células.mm⁻³) e carga viral mediana de 1,60 log (IQ = 1,60; 2,57 log). Quarenta e quatro participantes tinham carga viral indetectável. Onze participantes do grupo HIV não apresentaram critérios de introdução à TARV; contudo, 15 utilizavam TARV sem IP e 39 utilizavam TARV com IP.

As correlações parciais, controlando para a idade, sexo e maturação sexual entre a aptidão aeróbica, AFMV, FRC, mediadores de inflamação e EMÍc estão resumidos na Tabela 2. No grupo HIV, foram reveladas associações inversas, de magnitude baixa à moderada, entre AFMV e gordura corporal, insulina, HOMA- IR e LDL-c; além disso, o VO₂ pico foi inversamente associado à gordura corporal e a IL-6. O grupo de controle mostrou associação inversa entre a AFMV e glicose, insulina e HOMA-IR; assim como foi encontrada a associação inversa entre o VO₂ pico e a gordura corporal.

Tabela 1. Características físicas, metabólicas e cardiovasculares da amostra.

	Todos (n = 130)	Grupo HIV (n = 65)	Grupo Controle (n = 65)
Idade (anos) ^{a, c}	12,1 (2,0)	12,2 (2,1)	12,1 (1,8)
Massa Corporal (kg) ^{a, c}	39,5 (9,6)	39,9 (11,5)	39,0 (7,4)
Estatura (cm) ^{a, c}	149,3 (12,2)	147,3 (13,1)	151,3 (10,9)
Maturação I/II/III/IV/V (%)	20/30/32/16/2	23/31/29/12/5	17/29/34/20/0
Gordura Corporal (%) ^{a, c}	21,5 (8,4)	21,5 (8,9)	21,4 (7,9)
Gordura do Tronco (%) ^{a, c}	20,5 (8,6)	20,3 (9,2)	20,7 (8,1)
AFMV (min) ^{a, c, §}	49,3 (29,6)	49,5 (28,9)	49,1 (30,6)
AFMV (5 min bouts) ^{a, c, †}	23,2 (20,6)	19,7 (16,6)	26,6 (23,5)***
AFMV (10 min bouts) ^{a, c, †}	4,7 (5,9)	3,6 (3,9)	5,8 (7,2)***
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹) ^{a, c}	41,8 (8,4)	39,2 (6,8)	44,5 (9,1)**
PAS (mmHg) ^{a, c}	104,3 (9,8)	103,2 (8,3)	105,5 (10,0)
PAD (mmHg) ^{a, c}	62,3 (9,3)	61,1 (8,3)	63,5 (10,1)
Glicose (mg. dL ⁻¹) ^{a, c}	81,9 (10,6)	87,9 (10,8)	75,9 (6,3)**
Insulina (μU.L ⁻¹) ^{a, c, §}	6,1 (3,5)	6,4 (3,8)	5,9 (3,2)
HOMA-IR ^{a, c, †}	1,27 (0,85)	1,41 (0,99)	1,11 (0,68)
Colesterol Total (mg.dL ⁻¹) ^{a, c}	164,9 (36,7)	168,6 (43,6)	161,3 (28,0)
LDL-c (mg.dL ⁻¹) ^{a, c}	87,1 (33,7)	94,7 (35,8)	79,5 (30,1)*
HDL-c (mg.dL ⁻¹) ^{a, c}	61,5 (15,5)	53,7 (14,2)	69,4 (12,5)**
Triglicerídeos (mg.dL ⁻¹) ^{a, c, §}	81,4 (47,4)	101,2 (51,6)	61,6 (32,9)**
Colesterol Total.HDL-c ⁻¹ ^{a, c, §}	2,8 (0,9)	3,3 (0,9)	2,4 (0,7)**
LDL-c.HDL-c ⁻¹ ^{a, c, †}	1,5 (0,7)	1,8 (0,7)	1,2 (0,6)**
PCR (mg.L ⁻¹) ^{c, b}	2,4 (3,3)	3,1 (4,2)	1,8 (1,7)***
IL-6 (pg.mL ⁻¹) ^{d, b}	2,00 (0,1 – 2,16)	1,42 (0,97 - 2,30)	0,01 (0,01 - 1,04)**
TNF-α (pg.mL ⁻¹) ^{d, b}	1,41 (0,1 – 0,69)	0,49 (0,07 – 1,00)	0,01 (0,01 – 0,01)**
EMiC média ^{a, c, §}	0,508 (0,079)	0,526 (0,100)	0,490 (0,045)**
EMiC máxima ^{a, c, §}	0,598 (0,090)	0,615 (0,112)	0,581 (0,057)*

^a Teste *t* de Student independente; ^b Teste *U* de Mann-Whitney; ^c Média e desvio-padrão; ^d mediana e intervalo interquartil

* *p* <0,05; ** *p* <0,01 e *** *p* <0,001 significa diferença estatística entre os grupos.

AFMV: atividade física moderada à vigorosa; VO₂: consume de oxigênio; HOMA-IR: Modelo homeostático para a avaliação da resistência à insulina; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; HDL: lipoproteína de colesterol de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa; EMiC: espessura médio-intimal carotídea.

§ transformação em logaritmo natural e † transformação em raiz quadrada para as análises, porém os valores não transformados são apresentados na tabela.

Tabela 2. Correlações parciais entre fatores de risco cardiovasculares, atividade física e aptidão aeróbica em crianças e adolescentes.

	Grupo HIV (n= 65)				Grupo Controle (n= 65)			
	AFMV [†]	5-min AFMV [§]	10-min AFMV [§]	VO ₂ pico	AFMV [†]	5-min AFMV [§]	10-min AFMV [§]	VO ₂ pico
Gordura Corporal	-0,27*	-0,33**	-0,19	-0,52***	-0,22	-0,14	-0,12	-0,48***
Gordura do Tronco	-0,26*	-0,32*	-0,22	-0,49***	-0,21	-0,12	-0,12	-0,47***
Pressão Arterial Sistólica	0,17	0,23	0,12	0,19	-0,20	-0,11	-0,04	0,09
Pressão Arterial Diastólica	0,04	-0,02	-0,08	0,07	-0,11	-0,10	-0,06	-0,04
Glicose	-0,06	-0,02	-0,09	0,07	-0,42***	-0,31*	-0,32**	-0,11
Insulina [†]	-0,31*	-0,21	-0,15	-0,11	-0,13	-0,25*	-0,22	-0,11
HOMA-IR [†]	-0,29*	-0,19	-0,15	-0,10	-0,19	-0,29*	-0,27*	-0,12
Colesterol Total	-0,23	-0,10	-0,08	-0,05	0,20	0,18	-0,04	0,09
LDL-c [§]	-0,26*	-0,10	-0,05	-0,05	0,23	0,23	-0,01	0,08
HDL-c	-0,06	-0,02	-0,09	-0,01	-0,04	-0,05	0,01	0,10
Triglicerídeos [†]	-0,03	0,02	-0,04	0,13	-0,12	-0,20	-0,14	-0,21
Colesterol Total/HDL-c [†]	-0,18	-0,09	-0,02	-0,02	0,20	0,19	-0,03	0,01
LDL-c/HDL-c [§]	-0,21	-0,11	-0,02	-0,04	0,23	0,23	-0,01	-0,04
PCR [†]	-0,03	-0,03	-0,03	-0,07	-0,07	-0,05	0,01	-0,20
IL-6 [§]	0,01	0,07	-0,11	-0,26*	-0,08	-0,17	-0,16	0,03
TNF- α [§]	-0,13	-0,13	-0,18	-0,21	-0,01	-0,14	0,03	0,05
EMlc média [†]	0,02	0,07	-0,04	0,18	0,12	0,15	0,09	0,06
EMlc máxima [†]	-0,10	-0,01	-0,13	0,12	0,18	0,19	0,10	0,03

§ transformação em raiz quadrada; † transformação em log natural. Todas as correlações parciais foram ajustadas por idade, sexo e maturação sexual. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

As análises de regressão dos FCR, mediadores de inflamação e EMIC (desfechos) e aptidão aeróbica e AFMV (variáveis independentes ajustadas para idade, sexo, estágio puberal e fatores de confusão adicionais) são apresentados na Tabela 3. Os achados clínicos mais relevantes no grupo HIV foram os maiores níveis da AFMV predizem menores valores de gordura corporal no tronco ($\beta = -3,495$) e total ($\beta = -3,566$), bem como a menor concentração de LDL-c ($\beta = -0,830$) e colesterol total ($\beta = -0,1212$). Além disso, o maior VO_2 pico prediz valores mais baixos de gordura do tronco ($\beta = -0,592$), do total ($\beta = -0,629$) e menor concentração de PCR ($\beta = -0,059$). No grupo de controle, observou-se que a AFMV alto prediz menor glicose ($\beta = -0,065$), assim como o VO_2 de pico alto prediz valores menores da gordura corporal do tronco ($\beta = -0,473$) e total ($\beta = -0,474$).

Não houve associação entre os grupos (HIV e controle) atendimento às recomendações de AFMV (78,5 vs 71,4%, respectivamente, $p = 0,358$). No entanto, maiores proporções de participantes com baixa aptidão aeróbica foram encontradas no grupo do HIV em comparação ao controle (52,3 vs 20,0%, respectivamente, $p < 0,0001$). A Tabela 4 mostra os FRC, mediadores de inflamação e EMIC em participantes ativos (vs. insuficientemente ativos) e satisfatórios em relação à aptidão aeróbica (vs. baixos níveis). Crianças e adolescentes que vivem com HIV, fisicamente ativos, apresentaram menor colesterol total e LDL-c em comparação aos pares insuficientemente ativos. Além disso, participantes com aptidão aeróbica satisfatória apresentam valores mais baixos de gordura corporal (tronco e total), PCR, IL-6 e TNF- α em comparação aos com baixa aptidão aeróbica. No grupo de controle, os participantes fisicamente ativos apresentaram menor glicose e triglicérides, bem como os participantes com aptidão aeróbica satisfatória apresentaram menor gordura corporal (tronco e total) e maior glicose em comparação com pares com baixa aptidão aeróbica.

Tabela 3. Coeficientes de regressão para as associações entre atividade física, aptidão aeróbica e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes.

Desfecho	Atividade Física Moderada à Vigorosa (ln)						VO ₂ pico (mL.kg. ⁻¹ min ⁻¹)					
	Grupo HIV			Grupo Controle			Grupo HIV			Grupo Controle		
	β (b)	Valor p	R ² ajustado	β (b)	Valor p	R ² ajustado	β (b)	Valor p	R ² ajustado	β (b)	Valor p	R ² ajustado
Gordura Corporal (%) ^a	-3,566 (-0,245)	0,033	0,313	-2,703 (-0,194)	0,087	0,375	-0,629 (-0,478)	<0,0001	0,451	-0,474 (-0,550)	<0,0001	0,492
Gordura do Tronco (%) ^a	-3,495 (-0,233)	0,040	0,326	-2,614 (-0,183)	0,102	0,393	-0,592 (-0,438)	<0,0001	0,446	-0,473 (-0,533)	<0,0001	0,505
Glicose (mg.dL ⁻¹) † ^b	-0,013 (-0,063)	0,665	0,025	-0,065 (-0,450)	0,001	0,166	0,003 (0,149)	0,412	0,070	-0,001 (-0,09)	0,967	0,001
Insulina (μUI.mL ⁻¹) † ^b	-0,236 (-0,235)	0,062	0,239	-0,071 (-0,087)	0,527	0,105	-0,002 (-0,026)	0,873	0,160	-0,002 (-0,005)	0,978	0,099
HOMA-IR † ^b	-0,243 (-0,220)	0,087	0,203	-0,137 (-0,157)	0,249	0,127	0,002 (0,017)	0,919	0,132	-0,003 (-0,007)	0,973	0,107
Colesterol Total (mg.dL ⁻¹) § ^a	-0,112 (0,257)	0,034	0,230	0,075 (0,238)	0,096	0,003	-0,006 (-0,174)	0,220	0,194	0,002 (0,140)	0,458	0,035
LDL-c (mg.dL ⁻¹) § ^a	-0,830 (-0,266)	0,038	0,142	0,883 (0,265)	0,065	0,001	-0,041 (-0,156)	0,297	0,097	0,023 (0,113)	0,553	0,010
HDL-c (mg.dL ⁻¹) ^a	-1,479 (-0,061)	0,643	0,056	-0,925 (-0,042)	0,752	0,126	-0,180 (0,086)	0,572	0,062	0,179 (0,130)	0,450	0,133
Triglicerídeos (mg.dL ⁻¹) † ^a	-0,024 (-0,028)	0,829	0,095	-0,126 (-0,138)	0,331	0,062	0,001 (0,014)	0,927	0,096	-0,017 (-0,297)	0,107	0,027
PCR (mg.L ⁻¹) † ^c	-0,138 (-0,073)	0,610	0,010	-0,188 (-0,088)	0,564	0,024	-0,059 (-0,365)	0,039	0,056	-0,049 (-0,382)	0,079	0,072
IL-6 (pg.mL ⁻¹) § ^c	0,132 (0,086)	0,548	0,025	-0,238 (-0,132)	0,359	0,013	-0,038 (-0,293)	0,102	0,018	-0,008 (-0,068)	0,744	0,001
TNF-α (pg.mL ⁻¹) § ^c	-0,104 (-0,089)	0,528	0,001	-0,126 (-0,054)	0,714	0,037	-0,015 (-0,152)	0,398	0,010	-0,006 (-0,043)	0,841	0,038
EMic média (mm) † ^d	-0,012 (0,072)	0,622	0,124	0,017 (0,221)	0,146	0,090	0,002 (0,145)	0,420	0,135	0,001 (0,191)	0,384	0,068

§ transformação em raiz quadrada; † transformação em log natural. Parâmetros estatísticos são β (valor padronizado), valor p do preditor e coeficiente de determinação ajustado.

HOMA-IR: Modelo homeostático para a avaliação da resistência à insulina; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; HDL: lipoproteína de colesterol de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa; EMic: espessura médio-intimal carotídea.

^a Todas as regressões lineares foram ajustadas por sexo, idade e maturação sexual (estágios de Tanner) e ^b percentual de gordura do tronco ou ^c percentual de gordura do tronco, percentual de linfócitos T CD4 e carga viral (apenas para o grupo HIV) ou ^d percentual de gordura do tronco, pressão arterial sistólica. Todos os modelos do grupo HIV foram também ajustados para a terapia antirretroviral (não tratado, sem IP na TARV e com IP na TARV).

Tabela 4. Comparação dos fatores de risco cardiovasculares entre crianças e adolescentes por categorias e atividade física e aptidão aeróbica.

Desfechos	Ativo vs Insuficientemente Ativo				Adequado vs Baixa Aptidão Aeróbica			
	Grupo HIV		Grupo Controle		Grupo HIV		Grupo Controle	
	Diferença (IC 95%)	Valor p ¹	Diferença (IC 95%)	Valor p ²	Diferença (IC 95%)	Valor p ³	Diferença (IC 95%)	Valor p ⁴
Gordura Corporal (%) ^a	-2,7 (-7,1; 1,7)	0,225	-1,4 (-5,4, 2,6)	0,487	-4,1 (-7,9; -0,3)	0,035	-6,9 (-10,5; -3,2)	<0,001
Gordura do Tronco (%) ^a	-2,0 (-6,6; 2,5)	0,369	-1,7 (-5,8; 2,2)	0,385	-4,3 (-8,1; -0,4)	0,030	-6,7 (-10,4; -3,0)	0,001
Glicose (mg.dL ⁻¹) † ^b	-2,4 (-9,0; 4,1)	0,371	-3,8 (-7,7; -0,1)	0,038	+3,8 (-2,3; 9,8)	0,225	+4,5 (0,3; 8,8)	0,035
Insulina (μUI.mL ⁻¹) † ^b	-0,2 (-2,4; 2,0)	0,165	-0,2 (-2,2; 1,8)	0,562	+0,5 (-1,5; 2,5)	0,261	+0,3 (-2,0; 2,5)	0,888
HOMA-IR † ^b	-0,03 (-0,61; 0,55)	0,152	-0,11 (-0,54; 0,32)	0,361	+0,13 (-0,40; 0,66)	0,236	+0,13 (-0,34; 0,61)	0,619
Colesterol Total (mg.dL ⁻¹) ^a	-24,4 (-48,2; -0,5)	0,046	+10,8 (-6,9; 28,9)	0,226	-9,7 (-31,3; 11,9)	0,371	+6,7 (-11,4; 24,9)	0,462
LDL-c (mg.dL ⁻¹) ^{*a}	-20,1 (-40,6; -0,4)	0,050	+17,7 (-1,0; 36,5)	0,084	-7,6 (-26,1; 10,8)	0,547	+1,1 (-18,5; 20,2)	0,994
HDL-c (mg.dL ⁻¹) ^a	-2,0 (-10,2; 6,2)	0,633	-2,3 (-9,6; 5,0)	0,530	-3,8 (-11,1; 3,4)	0,296	+3,2 (-4,2; 10,6)	0,386
Triglicérides (mg.dL ⁻¹) † ^a	-11,5 (-41,3; 18,4)	0,418	-23,0 (-42,9; -3,1)	0,036	+8,9 (-17,2; 35,1)	0,177	+11,8 (-9,0; 32,7)	0,587
PCR (mg.L ⁻¹) † ^c	-0,4 (-3,2; 2,3)	0,788	-0,5 (-1,7; 0,7)	0,658	-2,3 (-4,6; -0,1)	0,028	-0,1 (-1,3; 1,3)	0,431
IL-6 (pg.mL ⁻¹) ^{*c}	-0,1 (-2,9; 2,8)	0,834	-1,3 (-3,5; 0,9)	0,288	-2,4 (-4,8; -0,1)	0,045	-0,4 (-2,9; 2,1)	0,674
TNF-α (pg.mL ⁻¹) ^{*c}	-0,1 (-1,5; 1,2)	0,683	+0,9 (-4,5; 6,3)	0,795	-1,0 (-2,2; -0,1)	0,046	0,9 (-5,1; 7,0)	0,822
EMIC média (mm) †, ^d	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,562	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,819	0,01 (-0,05; 0,07)	0,674	0,02 (-0,02; 0,06)	0,704

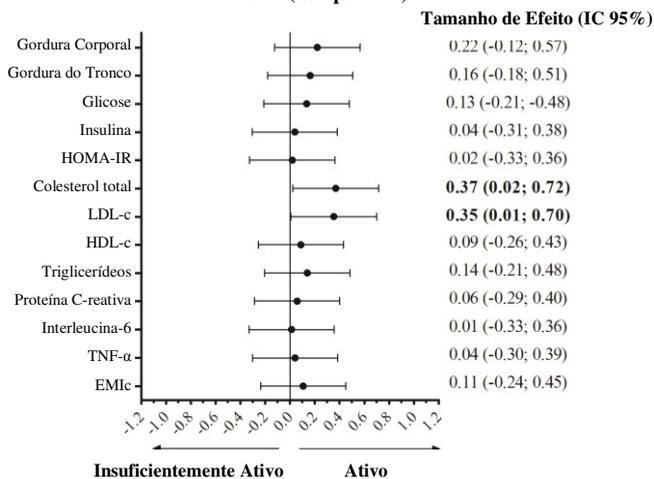
* transformação em raiz quadrada. † transformação em log natural. Diferenças entre ativos vs insuficientemente ativos no grupo HIV¹ e controles². Diferenças entre adequada vs baixa aptidão aeróbica no grupo HIV³ e controles⁴.

HOMA-IR: Modelo homeostático para a avaliação da resistência à insulina; LDL-c: lipoproteína de colesterol de baixa densidade; HDL: lipoproteína de colesterol de alta densidade; PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa; EMIC: espessura médio-intimal carotídea.

^a Todas as análises de covariância foram ajustadas por idade, sexo e maturação sexual (estágios de Tanner) e ^b percentual de gordura do tronco ou ^c percentual de gordura do tronco, percentual de linfócitos T CD4 e carga viral (ambos para o grupo HIV) ou ^d percentual de gordura do tronco, pressão arterial sistólica. Todos os modelos do grupo HIV foram também ajustados para a terapia antirretroviral (não tratado, sem IP na TARV e com IP na TARV).

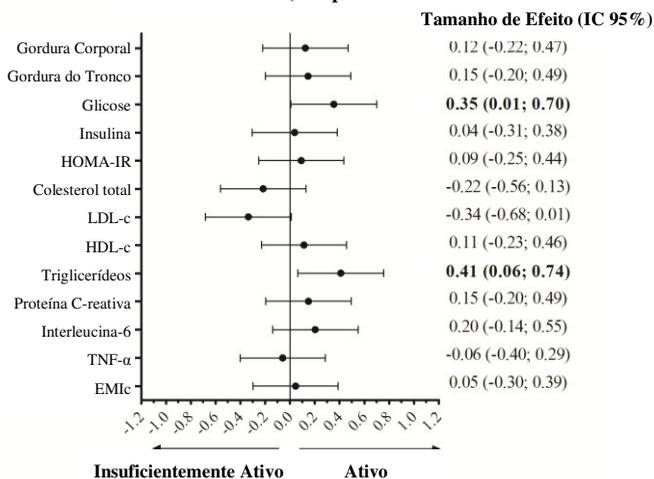
O tamanho do efeito, de magnitude de pequena, foi encontrado para as diferenças no LDL-c e colesterol total entre crianças e adolescentes vivendo com HIV fisicamente ativas comparadas às insuficientemente ativas, assim como para a glicose e triglicérides no grupo controle (Figura 1, a e b). Do mesmo modo, a Figura 2 mostrou um tamanho de efeito, de magnitude pequena a média, para as diferenças na gordura corporal, PCR, IL-6 em participantes que vivem com HIV que apresentaram aptidão aeróbica satisfatória em comparação à baixa aptidão aeróbica; assim como, diferenças foram observadas na gordura corporal e na glicose no grupo controle.

Atividade Física (Grupo HIV)



a)

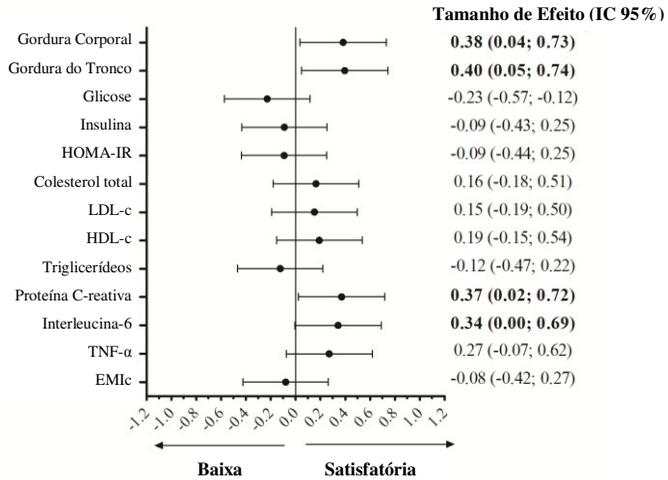
Atividade Física (Grupo Controle)



b)

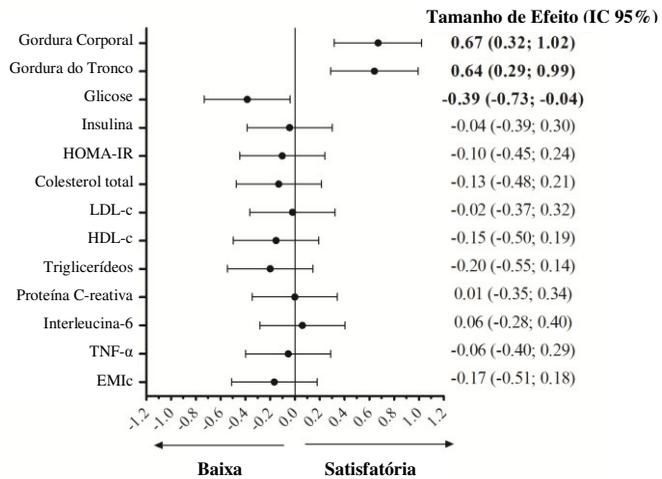
Figura 1. Tamanho de efeito (Cohen's d) e intervalo de confiança de 95%, nos grupos HIV (a) e controle (b), para categorias de atividade física sobre fatores de risco cardiovasculares.

Aptidão Aeróbica (Grupo HIV)



a)

Aptidão Aeróbica (Grupo Controle)



b)

Figura 2. Tamanho de efeito (Cohen's d) e intervalo de confiança de 95%, nos grupos HIV (a) e controle (b), para categorias de aptidão aeróbica sobre fatores de risco cardiovasculares.

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram encontrar associações inversas entre AFMV com gordura corporal, colesterol total e LDL-c, assim como entre o VO_2 pico e a gordura corporal e PCR em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Os participantes fisicamente ativos, que vivem com HIV, tiveram menor colesterol total e LDL-c comparado aos pares insuficientemente ativos. Pacientes que vivem com HIV, com aptidão aeróbica satisfatória, demonstraram tem menor gordura corporal (e.g. total e do tronco) e concentração de mediadores inflamatórios (e.g. PCR, IL-6 e TNF- α) comparado aos pares com baixa aptidão aeróbica. Estes resultados sugerem que o desenvolvimento da AFMV e aptidão aeróbica podem atenuar os FCR e a inflamação crônica de baixo grau em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

Foram encontrados valores reduzidos de gordura corporal total e do tronco (de ~3,5 a 6%) independentemente associados ao incremento de um log e 10 ml.kg.⁻¹min⁻¹ da AFMV e VO_2 pico, respectivamente. Estes resultados corroboram revisões de estudos prospectivos⁴¹ e transversais¹² de populações pediátricas em geral, nos quais 87 e 78% dos estudos, respectivamente, suportam a associação inversa entre a gordura corporal e AFMV. A prática regular de atividade física promove o gasto energético, e reciprocamente, não permite o acúmulo, em excesso, do tecido adiposo. Porém, o raciocínio que melhor sustenta a relação inversa do VO_2 pico e gordura corporal baseia-se na facilidade em transportar uma menor quantidade de gordura corporal num teste incremental.⁴² Intervenções com exercício físico aeróbico em crianças e adolescentes evidenciaram a redução da gordura corporal total¹³ e abdominal⁴³. Contudo, as intervenções semelhantes em crianças e adolescentes que vivem com HIV, com duração de oito⁴⁴ e 24 semanas⁴⁵, não encontraram mudanças nos depósitos de gordura corporal, mesmo que tenham melhorado o VO_2 pico.⁴⁵ Possivelmente, a síndrome de lipodistrofia (distribuição anormal da gordura corporal), comumente associada a desordens metabólicas em pessoas com HIV⁶, possa representar um fator de confusão adicional para as associações entre atividade física, VO_2 pico e gordura corporal. Contudo, os resultados meta-analisados de intervenções com exercícios físicos em adultos que vivem com HIV sustentam redução de 1,1 a 2,3% de gordura corporal.⁹

O maior VO_2 pico foi independentemente associado à menor concentração de PCR em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Além disso, os participantes que vivem com HIV que demonstraram aptidão aeróbica satisfatória também apresentaram menores concentrações de PCR, IL-6 e TNF- α comparado aos pares com baixa aptidão aeróbica. Estes resultados podem ser interpretados como uma resposta integrativa, que Calder et al.⁴⁶, sustentam como o efeito observado em diferentes mediadores de inflamação podem indicar robustez e coerência interna. Contudo, é difícil comparar os achados do presente estudo devido à escassez de estudos semelhantes. Considerando que a proteína de fase aguda e as citocinas estão envolvidas na inflamação sistêmica é possível supor que a menor concentração destes mediadores associada à maior aptidão aeróbica pode ter significado clínico importante para a população clínica com HIV, especialmente, na desaceleração as doenças de base inflamatória. Isto é suportado pela capacidade da PCR⁴⁷ e a IL-6⁴⁸ em prever a mortalidade, independente dos FRC tradicionais, em adultos que vivem com HIV.⁴⁸ D'Etorre et al.⁴⁹ sugerem que o papel antiinflamatório do exercício físico para pessoas que vivem com HIV pode prevenir doenças relacionadas à inflamação crônica – observadas na população geral, mas muito comuns no cenário atual da infecção pelo HIV⁶ – pela modulação do sistema imune e do metabolismo.⁵⁰ Nesse aspecto, os mecanismos do efeito antiinflamatório poderiam ocorrer pela 1) redução da gordura corporal; 2) diminuição na liberação de adipocinas de efeito pró-inflamatório; 3) aumento da liberação do cortisol e adrenalina; 4) aumento da liberação e produção de miocinas pela contração muscular (efeito antiinflamatório); e 5) inibição da infiltração de monócitos em tecidos e mudança no fenótipo dos macrófagos.⁴⁹

Os dados disponíveis em adultos que vivem com HIV suportam nossos achados, nos quais associação inversa entre 2,5 horas em exercícios físicos acumulados na semana (autorreferido) e menor PCR e IL-6 foi demonstrada¹¹, assim como resultados de intervenção com caminhada rápida ao longo de 12 semanas reduziu a concentração de PCR e IL-6.⁵¹ Embora não sejam comparações diretas da aptidão aeróbica, o acumulado de exercícios físicos no estudo de Dirajlal-Fargo et al. foi composto em grande parte por exercícios aeróbicos;¹¹ da mesma forma, no estudo de Bonato et al., a caminhada rápida melhorou o desempenho no teste de aptidão aeróbica após a intervenção.⁵¹ Estudos com crianças e adolescentes sem diagnóstico de HIV também suportam nossos achados. A associação inversa entre VO_2 pico e PCR já foi

demonstrada¹⁸⁻²¹ e o VO₂ pico explicou 11 e 14% da PCR em amostras norueguesas²¹ e suecas²⁰, respectivamente; em ambos, valores superiores ao presente estudo ($R^2 = 5\%$). Esta diferença pode ser explicada, pelo menos em parte, pela variabilidade dos mediadores inflamatórios devido à infecção pelo HIV. Os resultados de Martinez-Gomez et al.^{18,19} demonstraram magnitude ainda inferior ($R^2 = 1\%$) na relação inversa entre VO₂ pico e PCR. Além disso, não encontraram associação significativa entre o VO₂ pico e IL-6 em duas amostras.^{18,19} Porém, os nossos achados sobre a associação inversa entre VO₂ pico e IL-6 corroboram estudos anteriores de Bugge et al.¹⁷ com medida direta do VO₂ pico e Platat et al.⁵² na estimativa do gasto energético de esportes organizados. A associação entre VO₂ pico e IL-6 desapareceu após o ajuste pela gordura corporal do tronco, carga viral e linfócitos CD4 na análise da regressão linear, que pode ser explicada pelo efeito da gordura do tronco, como mediadora da inflamação crônica e aptidão aeróbica.^{18,53} Contudo, o potencial da aptidão aeróbica com propriedade anti-inflamatória foi sugerido pela menor concentração de PCR, IL-6 e TNF- α (-2,3 mg.L⁻¹, 2,4 e -1,0 pg.mL⁻¹, respectivamente) em participantes com aptidão aeróbica satisfatória do grupo HIV. Ischander et al.⁵⁴, em estudo prévio mostrou a menor concentração de TNF- α em adolescentes sem diagnóstico de HIV engajadas em esportes comparadas às sedentárias, com diferenças notáveis no VO₂ pico (~9 ml.kg.⁻¹min⁻¹) entre os grupos.

Os resultados deste estudo revelaram que os maiores níveis de AFMV foram independentemente associados à menor concentração de colesterol total e LDL-c. De acordo com revisões sistemáticas em crianças e adolescentes sem diagnóstico de HIV, a associação entre atividade física e lipídios e lipoproteínas, geralmente, é fraca^{2,14} e menos consistente para o colesterol total e LDL-c.² Estes achados também corroboram os dados do *European Youth Heart Study*¹⁶, que encontraram correlação fraca ($r = -0,09$), mas altamente significativas entre a AFVM e o colesterol total. No contexto do HIV, é possível assumir que a AFMV tenha um significado clínico mais importante, o que poderia explicar a maior magnitude das associações encontradas. A comparação entre pacientes com HIV ativos e insuficientemente ativos demonstrou menor colesterol total e LDL-c (-24,4 e -20,1 mg.dL⁻¹, respectivamente). Analogamente, essa diferença é maior do que o encontrado entre o grupo HIV e controles para colesterol total e LDL-c (15,2 e 7,3 mg.dL⁻¹, respectivamente) e semelhante entre pacientes que

usavam TARV com IP e sem IP (31,7 e 19,4 mg.dL⁻¹, respectivamente [dados não apresentados]).

Não foram encontradas associações entre a AFVM ou aptidão aeróbica e variáveis relacionadas à homeostase glicêmica e EMIC. Contudo, a literatura carece de consenso sobre estas associações, uma vez que estudos verificaram a associação inversa entre AFMV²³, aptidão aeróbica²² e EMIC; mas não foram confirmadas em outras investigações.^{55,56}

As limitações do presente estudo incluem o delineamento transversal que não permite inferir causalidade. O tamanho da amostra pode ser considerado outra limitação, especialmente ao testar associações de magnitude fraca. Assim, sugere-se que os estudos futuros confirmem os resultados encontrados em amostras mais amplas e analisem, prospectivamente, a AFMV, aptidão aeróbica e os desfechos investigados. Os pontos fortes do estudo incluem a representatividade do paciente que vivem com HIV (78% da população atendida em um centro de referência pediátrico), a medida objetiva da atividade física e aptidão aeróbica, e a abrangência de desfechos substitutos de aterosclerose investigados.

Perspectiva

Embora nenhum outro anterior estudo tenha realizado uma abordagem semelhante para analisar a atividade física, a aptidão aeróbica e os marcadores substitutos de aterosclerose em crianças e adolescentes que vivem com HIV HIV, estudos transversais amplos da população geral, como o *European Youth Hearth Study*, HELENA e AFINOS, estabeleceram algumas associações entre estas variáveis. Embora as associações encontradas não expressem a causalidade, pode-se supor que os níveis elevados de AFMV possam reduzir a gordura corporal, colesterol total e LDL-c. Além disso, seria racional supor que aumentos na aptidão aeróbica pudessem reduzir a gordura corporal e inflamação crônica de baixo grau (CRP, IL-6 TNF- α). Nesse aspecto, os principais determinantes da aterosclerose subclínica poderiam ser atenuados em crianças e adolescentes que vivem com HIV. No entanto, há necessidade de confirmação destes resultados em ensaios clínicos randomizados. Estes resultados são particularmente relevantes para os centros de saúde para a introdução de intervenções de exercícios aeróbicos, mas também para profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, fisiologistas) advogar

a promoção da atividade física em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

CONCLUSÃO

Em conclusão, maiores níveis de AFMV foram associados às menores concentrações de colesterol total e LDL-c, adicionalmente, a maior aptidão aeróbica foi associada à menor concentração de mediadores de inflamação crônica de baixo grau (i.e. PCR, IL-6 e TNF- α) em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Ainda, os maiores valores de AFMV e a aptidão aeróbica foram associados aos menores valores de gordura corporal total e do tronco. Participantes que vivem com HIV fisicamente ativos e/ou com adequada aptidão aeróbica demonstraram um perfil mais favorável nos FRC e mediadores de inflamação crônica de baixo grau.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos participantes / pais / responsáveis, pesquisadores, e o pessoal de estudo que participou neste estudo. Ainda, nós agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida.

REFERÊNCIAS

1. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650-6.
2. Andersen LB, Riddoch C, Kriemler S, Hills AP. Physical activity and cardiovascular risk factors in children. *Br J Sports Med.* 2011;45(11):871-6.
3. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
4. Hogstrom G, Nordstrom A, Nordstrom P. Aerobic fitness in late adolescence and the risk of early death: a prospective cohort study of 1.3 million Swedish men. *Int J Epidemiol.* 2016;45(4):1159-68.
5. van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(1):2-14.
6. Fortuny C, Deya-Martinez A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5 Suppl 1):S36-43.
7. Giuliano I C, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis.* 2008;19(3):167-72.
8. de Lima LRA, Silva DAS, da Silva KS, Pelegriani A, de Carlos Back I, Petroski EL. Aerobic Fitness and Moderate to Vigorous Physical Activity in Children and Adolescents Living With HIV. *Pediatr Exerc Sci.* 2017:1-23.
9. O'Brien KK, Tynan AM, Nixon SA, Glazier RH. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):182.

10. Wirth MD, Jaggars JR, Dudgeon WD, Hebert JR, Youngstedt SD, Blair SN, et al. Association of Markers of Inflammation with Sleep and Physical Activity Among People Living with HIV or AIDS. *AIDS Behav.* 2015;19(6):1098-107.
11. Dirajlal-Fargo S, Webel AR, Longenecker CT, Kinley B, Labbato D, Sattar A, et al. The effect of physical activity on cardiometabolic health and inflammation in treated HIV infection. *Antivir Ther.* 2016;21(3):237-45.
12. Wilks DC, Besson H, Lindroos AK, Ekelund U. Objectively measured physical activity and obesity prevention in children, adolescents and adults: a systematic review of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12(5):e119-29.
13. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr.* 2005;146(6):732-7.
14. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:40.
15. LeBlanc AG, Janssen I. Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):201-5.
16. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet.* 2006;368(9532):299-304.
17. Bugge A, El-Naaman B, McMurray RG, Froberg K, Nielsen CH, Muller K, et al. Inflammatory markers and clustered cardiovascular disease risk factors in Danish adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(5-6):288-96.
18. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Warnberg J, Gomez-Martinez S, Veses A, Veiga OL, et al. Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in

adolescents: the AFINOS Study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1501-7.

19. Martinez-Gomez D, Gomez-Martinez S, Ruiz JR, Diaz LE, Ortega FB, Widhalm K, et al. Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: the HELENA Study. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):260-7.

20. Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, Sjostrom M. Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1545-51.

21. Steene-Johannessen J, Kolle E, Andersen LB, Anderssen SA. Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;45(4):714-21.

22. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, Martins SS, Minderico CS, Fernhall B, et al. Intima-Media Thickness in 11- to 13-Year-Old Children: Variation Attributed to Sedentary Behavior, Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Waist Circumference. *J Phys Act Health*. 2015;12(5):610-7.

23. Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation*. 2011;124(18):1956-63.

24. Pahkala K, Heinonen OJ, Lagstrom H, Hakala P, Hakanen M, Hernelahti M, et al. Clustered metabolic risk and leisure-time physical activity in adolescents: effect of dose? *Br J Sports Med*. 2012;46(2):131-7.

25. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):490-5.

26. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7244):1240-3.
27. Barker AR, Williams CA, Jones AM, Armstrong N. Establishing maximal oxygen uptake in young people during a ramp cycle test to exhaustion. *Br J Sports Med*. 2011;45(6):498-503.
28. Adegboye AR, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Heitmann BL, Steene-Johannessen J, et al. Recommended aerobic fitness level for metabolic health in children and adolescents: a study of diagnostic accuracy. *Br J Sports Med*. 2011;45(9):722-8.
29. Sirard JR, Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Med*. 2001;31(6):439-54.
30. Corder K, Ekelund U, Steele RM, Wareham NJ, Brage S. Assessment of physical activity in youth. *J Appl Physiol*. 2008;105(3):977-87.
31. Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci*. 2008;26(14):1557-65.
32. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):225-42.
33. Christofaro DGD, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira AR. Validação do monitor de medida de pressão arterial Omron HEM 742 em adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:10-5.
34. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 III):555-76.

35. Riafai N, Warnick GR, Dominiczack MH. Handbook of lipoprotein testing. Washington. 1997.
36. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
38. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
39. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
40. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-9.
41. Tarp J, Brønd JC, Andersen LB, Møller NC, Froberg K, Grøntved A. Physical activity, sedentary behavior, and long-term cardiovascular risk in young people: A review and discussion of methodology in prospective studies. *Journal of Sport and Health Science.* 2016;5(2):145-50.
42. Armstrong N, Welsman JR. Exercise metabolism. In: Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2007.
43. Kay SJ, Fiararone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2006;7(2):183-200.
44. Lima LRA, Back IC, Beck CC, Caramelli B. Exercise improves cardiovascular risk factors, fitness, and quality of life in HIV+ children and adolescents: Pilot Study. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(2): 171-176.

45. Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DD, Weinberg GA, Friedman LB, Scott GB. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(3):313-9.
46. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 1:S1-34.
47. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(3):316-22.
48. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
49. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Mastroianni CM, Silvestri G, Vullo V. Taming HIV-Related Inflammation with Physical Activity: A Matter of Timing. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(10):936-44.
50. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15.
51. Bonato M, Galli L, Passeri L, Longo V, Pavei G, Bossolasco S, et al. A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)- treated patients: benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):61.
52. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. *Diabetologia*. 2006;49(9):2078-85.
53. Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Thorpe DE, Hackney AC. Vigorous physical activity and cytokines in adolescents. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(5):495-500.

54. Ischander M, Zaldivar F, Jr., Eliakim A, Nussbaum E, Dunton G, Leu SY, et al. Physical activity, growth, and inflammatory mediators in BMI-matched female adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(7):1131-8.

55. Ried-Larsen M, Grontved A, Froberg K, Ekelund U, Andersen LB. Physical activity intensity and subclinical atherosclerosis in Danish adolescents: the European Youth Heart Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(3):e168-77.

56. Ried-Larsen M, Grontved A, Moller NC, Larsen KT, Froberg K, Andersen LB. Associations between objectively measured physical activity intensity in childhood and measures of subclinical cardiovascular disease in adolescence: prospective observations from the European Youth Heart Study. *Br J Sports Med.* 2014;48(20):1502-7.

CAPÍTULO V

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa é, provavelmente, inédita na literatura, pois nenhum estudo anterior, que comparou crianças e adolescentes que vivem com HIV com um grupo controle: 1) analisou a atividade física habitual a partir da medida de acelerometria; 2) mensurou o VO₂ pico a partir da troca de gases expirados em teste incremental, num grupo, relativamente, amplo, que cobriu a puberdade e permitiu a análise estratificada por sexo e tipo de TARV; 3) testou a associação entre a AFMV ou aptidão aeróbica e fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e marcadores de aterosclerose subclínica. Além disso, diante da atual disponibilidade de TARV e inconsistência da literatura, o presente estudo contribui ao quantificar o risco cardiovascular, metabólico e de aumento da EMic em diferentes regimes de TARV, assim como ao identificar os fatores que contribuir para o aumento da EMic na população pediátrica com HIV.

Algumas limitações sugerem cautela na interpretação dos resultados e conclusões, como o delineamento transversal que não permite inferir causalidade, a heterogeneidade do grupo HIV que pode ter consequências negativas sobre o poder estatístico, ausência de marcadores adicionais de anormalidades subclínicas de aterosclerose e o autorrelato da ausência de infecção pelo HIV no grupo controle em detrimento do diagnóstico em amostras biológicas. Contudo, além das características que tornam o estudo inédito, outros pontos fortes podem ser elencados, como a representatividade da população pediátrica atendida em um hospital de referência regional no Brasil, a análise da EMic blindada à infecção pelo HIV por um pesquisador independente e a composição do grupo controle pareada em sexo e idade em relação ao grupo HIV.

A partir do presente estudo, pôde-se confirmar parcialmente a primeira hipótese, tendo em vista que crianças e adolescentes que vivem com HIV têm menor aptidão aeróbica e *bouts* de AFMV comparado ao grupo controle. Embora o volume diário de AFVM tenha sido semelhante. Em relação ao uso de TARV, participantes do grupo HIV sem TARV demonstraram os menores valores de aptidão aeróbica comparados ao grupo controle, enquanto que aqueles em uso de IP na

TARV mostraram as menores diferenças. O sexo masculino demonstrou as maiores diferenças na aptidão aeróbica e *bouts* de AFMV entre os grupos HIV e controle, embora o sexo feminino do grupo HIV também tenha demonstrado menor aptidão aeróbica.

A segunda hipótese deste estudo foi confirmada, tendo em vista que crianças e adolescentes que vivem com HIV estão em risco de desenvolver aterosclerose prematuramente, devido à, principalmente, presença de inflamação crônica de baixo grau, à dislipidemia e à resistência à insulina. Porém, as variáveis de gordura corporal total, do tronco e pressão arterial não demonstraram ser diferentes entre os grupos. Crianças e adolescentes que vivem com HIV em uso de IP na TARV demonstraram as alterações clínicas de maior relevância comparada aos controles. Assim, o uso de IP na TARV foi associado à inflamação crônica, à dislipidemia, à resistência à insulina e ao aumento da EMIC. Contudo, todos os subgrupos de participantes do grupo HIV demonstraram aumento da IL-6 e redução do HDL-c em relação ao grupo controle.

Na perspectiva de identificar as variáveis preditoras do aumento da EMIC, pôde-se concluir que a maior pressão arterial sistólica e o menor TNF- α foram os correlatos independentes no modelo que compreendeu todas crianças e adolescentes que vivem com HIV. Porém, naqueles que utilizam IP na TARV, o sexo masculino, a menor gordura do tronco, o maior nível glicose e IL-6 séricos foram correlatos independentes do aumento da EMIC. Esta condição confirma parcialmente a terceira hipótese do estudo sobre os fatores associados à aterosclerose subclínica.

A quarta hipótese do presente estudo foi parcialmente confirmada, considerando que a AFMV foi inversamente associada à concentração de colesterol total e LDL-c; assim como a aptidão aeróbica foi inversamente associada à concentração de mediadores de inflamação crônica de baixo grau, especificamente PCR, IL-6 e TNF- α , em crianças e adolescentes que vivem com HIV. Ainda, a AFMV e aptidão aeróbica foram simultaneamente e inversamente associadas à gordura corporal total e do tronco. A análise de subgrupos de AFMV e aptidão aeróbica complementou a análise, sendo que participantes do grupo HIV que atendem as recomendações de atividade física e aptidão aeróbica demonstraram um perfil mais favorável, de redução dos FRC e mediadores de inflamação crônica de baixo grau, respectivamente. No

grupo controle, a maior AFMV foi associada à menor concentração de glicose sérica, enquanto que a maior aptidão aeróbica foi associada à menor gordura total e do tronco. Participantes fisicamente ativos do grupo controle demonstraram menor concentração de glicose e triglicerídeos. Assim como, aqueles com adequada aptidão aeróbica demonstraram maior concentração de glicose e menor gordura corporal total e do tronco.

Em termos práticos, o presente estudo destaca a importância do monitoramento da AFMV, aptidão aeróbica, fatores de risco cardiovasculares, mediadores de inflamação e de aterosclerose subclínica na assistência ambulatorial de crianças e adolescentes que vivem com HIV. Além disso, indica a necessidade de intervenções que visem à prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica, principalmente, a partir de mudanças no estilo de vida que sejam suficientes para melhorar o perfil lipídico, mitigar a inflamação crônica e reduzir o risco cardiovascular destes pacientes. Nesse aspecto, o aumento da AFMV ou da aptidão aeróbica até os níveis recomendados pode contribuir positivamente para o controle da gordura corporal, lipoproteínas e inflamação crônica de baixo grau. Embora a prescrição de exercícios físicos aeróbicos seja uma competência do profissional de Educação Física, a orientação sobre o aumento da AFMV pode ser enfatizada pelos profissionais da saúde envolvidos na assistência integral da saúde de crianças e adolescentes que vivem com HIV. Estudos futuros, a partir de delineamentos mais robustos como ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais prospectivos, podem confirmar os nossos achados e estabelecer causalidade entre atividade física, aptidão aeróbica e risco cardiovascular nesta população.

Diante do exposto, defende-se a tese de que crianças e adolescentes que vivem com HIV apresentam baixa aptidão aeróbica e *bouts* de AFMV, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e evidência de aterosclerose subclínica comparado ao grupo controle, o que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento prematuro da doença cardiovascular aterosclerótica. Contudo, a AFMV e aptidão aeróbica estão independentemente associadas inversamente à gordura corporal, lipoproteínas (colesterol total e LDL-c) e inflamação crônica (PCR, IL-6 e TNF- α) em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS Data. Geneva. 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidade. Doenças de notificação: Aids - desde 1980. Brasília: Departamento de Informática do SUS, Ministério da Saúde; 2017 [citado em 07 de Julho]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014.
4. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med*. 2010;61:169-85.
5. Botros D, Somarriba G, Neri D, Miller TL. Interventions to Address Chronic Disease and HIV: Strategies to Promote Exercise and Nutrition Among HIV-Infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(4):351-63.
6. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
7. Fortuny C, Deya A, Chiappini E, Galli L, De Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015.
8. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 2005;112(1):103-9.
9. Chanthong P, Lapphra K, Saihongthong S, Sricharoenchai S, Wittawatmongkol O, Phongsamart W, et al. Echocardiography and carotid intima-media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand. *AIDS*. 2014;28(14):2071-9.

10. Sainz T, Alvarez-Fuente M, Navarro ML, Diaz L, Rojo P, Blazquez D, et al. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):42-9.
11. Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, Dogra V, McComsey GA. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):492-8.
12. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS.* 2007;21(8):921-7.
13. Charakida M, Loukogeorgakis SP, Okorie MI, Masi S, Halcox JP, Deanfield JE, et al. Increased arterial stiffness in HIV-infected children: risk factors and antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2009;14(8):1075-9.
14. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moye J, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS.* 2009;23(6):661-72.
15. Giuliano I C, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis.* 2008;19(3):167-72.
16. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18600.
17. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moye J, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS.* 2009;23(6):661-72.
18. Miller TL, Somarriba G, Orav EJ, Mendez AJ, Neri D, Schaefer N, et al. Biomarkers of vascular dysfunction in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):182-8.
19. Sainz T, Diaz L, Navarro ML, Rojo P, Blazquez D, Ramos JT, et al. Cardiovascular biomarkers in vertically HIV-infected children without metabolic abnormalities. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):410-4.

20. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, Dooley L, Geffner ME, Hazra R, et al. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med.* 2012;13(5):264-75.
21. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):498-503.
22. Beltran LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Garcia-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:35-48.
23. Fortuny C, Deya-Martinez A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5 Suppl 1):S36-43.
24. Dimock D, Thomas V, Cushing A, Purdy JB, Worrell C, Kopp JB, et al. Longitudinal assessment of metabolic abnormalities in adolescents and young adults with HIV-infection acquired perinatally or in early childhood. *Metabolism.* 2011;60(6):874-80.
25. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, Ruz NP, Machado DM, Saavedra M, et al. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(7):757-9.
26. Blazquez D, Ramos-Amador JT, Sainz T, Mellado MJ, Garcia-Ascaso M, De Jose MI, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis.* 2015;15:119.
27. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203.
28. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(3):316-22.

29. Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):655-9.
30. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000;14(14):2123-8.
31. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18(10):1443-51.
32. Arpadi SM, Bethel J, Horlick M, Sarr M, Bamji M, Abrams EJ, et al. Longitudinal changes in regional fat content in HIV-infected children and adolescents. *AIDS*. 2009;23(12):1501-9.
33. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(5):405-10.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Síndrome Lipodistrófica em HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
36. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-39.
37. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
38. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

39. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res.* 2010;8(5):411-7.
40. Di Biagio A, Rosso R, Maggi P, Mazzei D, Bernardini C, Nulvesu L, et al. Inflammation markers correlate with common carotid intima-media thickness in patients perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *J Ultrasound Med.* 2013;32(5):763-8.
41. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS.* 2004;18(7):1037-41.
42. Eckard AR, O'Riordan MA, Storer N, McComsey GA. Long-term changes in carotid intima-media thickness among HIV-infected children and young adults. *Antivir Ther.* 2014;19(1):61-8.
43. Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, Dogra V, McComsey GA. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):634-8.
44. Rajasuriar R, Khoury G, Kamarulzaman A, French MA, Cameron PU, Lewin SR. Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work? *AIDS.* 2013;27(8):1199-208.
45. Miller TL. The next decade: cardiovascular risks, outcomes, prevention, and treatment in pediatric HIV infection. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(1):3-5.
46. Lima LRA, Back IC, Beck CC, Caramelli B. Exercise improves cardiovascular risk factors, fitness, and quality of life in HIV+ children and adolescents: Pilot Study. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(2):171-176.
47. van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(1):2-14.
48. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic capacity in late adolescents infected with HIV and controls. *Pediatr Rehabil.* 2002;5(3):161-9.

49. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS*. 2010;24(5):687-96.
50. Stagi S, Bindi G, Galluzzi F, Galli L, Salti R, de Martino M. Changed bone status in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) perinatally infected children is related to low serum free IGF-1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):692-9.
51. Zamboni G, Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Antozzi L, Tatò L. Altered bone metabolism in children infected with human immunodeficiency virus. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):12-6.
52. Barros CRdS, Zucchi EM, França Junior I. Nível de atividade física de crianças e adolescentes órfãos por aids. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):446-56.
53. Cardoso A, Lima LRA, Silva RCR, Cabral L. Atividade física de crianças e adolescentes que vivem com HIV adquirido por transmissão vertical. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2014;19(2):2317-1634.
54. DiMeglio LA, Wang J, Siberry GK, Miller TL, Geffner ME, Hazra R, et al. Bone mineral density in children and adolescents with perinatal HIV infection. *AIDS*. 2013;27(2):211-20.
55. Martins PC, Lima LRA, Teixeira DM, Carvalho AP, Petroski EL. Physical activity and body fat of adolescents living with HIV: a comparative study. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):69-77.
56. Wong M, Shiau S, Yin MT, Strehlau R, Patel F, Coovadia A, et al. Decreased Vigorous Physical Activity in School-Aged Children with Human Immunodeficiency Virus in Johannesburg, South Africa. *J Pediatr*. 2016;172:103-9.
57. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*. 2006;368(9532):299-304.
58. Sirard JR, Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Med*. 2001;31(6):439-54.

59. Willis EA, Ptomey LT, Szabo-Reed AN, Honas JJ, Lee J, Washburn RA, et al. Length of moderate-to-vigorous physical activity bouts and cardio-metabolic risk factors in elementary school children. *Prev Med.* 2015;73:76-80.
60. Somarriba G, Lopez-Mitnik G, Ludwig DA, Neri D, Schaefer N, Lipshultz SE, et al. Physical Fitness in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus: Associations with Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;29(1):112-20.
61. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic Exercise Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus: A Potential Link to Physical Disability. *Phys Ther.* 2004;84(7):655-64.
62. Keyser RE, Peralta L, Cade WT, Miller S, Anixt J. Functional aerobic impairment in adolescents seropositive for HIV: a quasiexperimental analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(11):1479-84.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV e aids / Ministério da Saúde. In: Departamento de DST Aids e Hepatites Virais, editor. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais.; 2012.
64. Fillipas S, Cherry CL, Cicuttini F, Smirneos L, Holland AE. The effects of exercise training on metabolic and morphological outcomes for people living with HIV: a systematic review of randomised controlled trials. *HIV Clin Trials.* 2010;11(5):270-82.
65. Gomes Neto M, Ogalha C, Andrade AM, Brites C. A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. *Biomed Res Int.* 2013;2013:319524.
66. O'Brien K, Nixon S, Tynan AM, Glazier R. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001796.
67. Schuelter-Trevisol F, Wolff FH, Alencastro PR, Grigoletti S, Ikeda ML, Brandao AB, et al. Physical activity: do patients infected with HIV

practice? How much? A systematic review. *Curr HIV Res.* 2012;10(6):487-97.

68. O'Brien K, Tynan AM, Nixon S, Glazier RH. Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care.* 2008;20(6):631-53.

69. Gomes-Neto M, Conceicao CS, Oliveira Carvalho V, Brites C. A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2013;68(8):1157-67.

70. Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DD, Weinberg GA, Friedman LB, Scott GB. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(3):313-9.

71. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:40.

72. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr.* 2005;146(6):732-7.

73. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010.

74. Hogstrom G, Nordstrom A, Nordstrom P. Aerobic fitness in late adolescence and the risk of early death: a prospective cohort study of 1.3 million Swedish men. *Int J Epidemiol.* 2016;45(4):1159-68.

75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV - 2009: Suplemento I: Imunizações, Diagnóstico da Infecção pelo HIV, Manejo da toxicidade à terapia antirretroviral e Diretrizes para o tratamento da tuberculose. In: Ministério da Saúde DdD, Aids e Hepatites Virais,, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010.

76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Histórias da luta contra a AIDS. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2015.
77. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34:207-17.
78. Lima LRA. Análise da composição corporal e parâmetros da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças e adolescentes. [Dissertação de Mestrado em Educação Física]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.
79. Teixeira DM. Imagem corporal e fatores associados em adolescentes vivendo com HIV. [Dissertação de Mestrado em Educação Física]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015.
80. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST AeHV. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano V - nº 1 - 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015. Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para a atenção integral a adolescentes e jovens vivendo com HIV/ Aids. In: Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Brasília 2013.
82. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
83. Morse CG, Maldarelli F. Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Strober W, Gottesman SRS, editors. *Immunology: Clinical Cases Studies and Disease Pathophysiology*. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009. p. 111-24.
84. Carvalho AP, Succi RCM. Aids. In: Lopez FA, Junior DC, editors. *Tratado de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria*. 1ª ed. Barueri - São Paulo: Editora Manole Ltda; 2007. p. 1101 - 14.

85. Tsoukas CM, Bernard NF. Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7(1):14-28.
86. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. AIDS e Outras Imunodeficiências. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, editors. *Imunologia de Kuby*. 6 edição. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 525-56.
87. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine*. 15th Edition. Paris: Flying Publisher; 2007. p. 59-86.
88. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;362(9396):1605-11.
89. Brasil/Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes: manual de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
90. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics.* 1999;104(5):e56.
91. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(19):1337-42.
92. Rubini N. Alterações imunológicas em crianças com infecção pelo HIV. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(3):147-8.
93. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva. 2013.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais. Mortalidade Geral. Mortalidade - 1996 a 2015, pela CID-10: B20-B24

Brasília: Departamento de Informática do SUS, Ministério da Saúde; 2017 [citado em 7 de julho]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br>.

95. Okie S. Fighting HIV – Lessons from Brazil [Perspective]. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1977 - 81.

96. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, 3rd, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001;345(21):1522-8.

97. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*. 2000;284(2):190-7.

98. Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira RdM. Efetividade da terapia anti-retroviral dupla e tríplice em crianças infectadas pelo HIV. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:260-5.

99. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e44454.

100. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1788-95.

101. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *MMWR* 43 (No. RR-12). 1994. p. 1 - 7.

102. Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002;109(2):E25.

103. Parchure RS, Kulkarni VV, Darak TS, Mhaskar R, Miladinovic B, Emmanuel PJ. Growth Patterns of HIV Infected Indian Children in

Response to ART: A Clinic Based Cohort Study. *Indian J Pediatr.* 2015;82(6):519-24.

104. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Koueta F, Aka A, et al. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):e159-68.

105. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol.* 2014;10(1):26-39.

106. WHO. Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Geneva: World Health Organization; 2006.

107. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS.* 2004;18(13):1753-68.

108. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Mastroianni CM, Silvestri G, Vullo V. Taming HIV-Related Inflammation with Physical Activity: A Matter of Timing. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30(10):936-44.

109. Brasil. Ministério da Saúde. Síndrome lipodistrófica em HIV. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: 2011. p. 18.

110. Werner MLF, Pone MVdS, Fonseca VM, Chaves CRMdM. Síndrome da lipodistrofia e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral de alta potência. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:27-32.

111. Palchetti CZ, Patin RV, Gouvea Ade F, Szejnfeld VL, Succi RC, Oliveira FL. Body composition and lipodystrophy in prepubertal HIV-infected children. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(1):1-6.

112. Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T, Marczyńska M, Viganò A, Thorne C. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(3):314-24.

113. Dapena M, Jimenez B, Noguera-Julian A, Soler-Palacin P, Fortuny C, Lahoz R, et al. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children:

future adults at risk for cardiovascular disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):529-35.

114. Palchetti CZ, Patin RV, Gouvêa AFTB, Szejnfeld VL, Succi RCM, Oliveira FLC. Body composition and lipodystrophy in prepubertal HIV-infected children. *Braz J Infect Dis.* 2013;17:01-6.

115. Alves C, Oliveira AC, Brites C. Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(4):342-8.

116. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):19033.

117. Alves MD, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:559-66.

118. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+-lymphocyte count and CD4+-lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27(1):30-4.

119. Miller TL, Orav EJ, Lipshultz SE, Arheart KL, Duggan C, Weinberg GA, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus-1. *J Pediatr.* 2008;153(4):491-7.

120. Jacobson DL, Patel K, Siberry GK, Van Dyke RB, DiMeglio LA, Geffner ME, et al. Body fat distribution in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children in the era of highly active antiretroviral therapy: outcomes from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1485-95.

121. Arpadi S, Shiau S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child.* 2013;98(4):258-64.

122. Cohen S, Innes S, Geelen SP, Wells JC, Smit C, Wolfs TF, et al. Long-Term Changes of Subcutaneous Fat Mass in HIV-Infected Children

on Antiretroviral Therapy: A Retrospective Analysis of Longitudinal Data from Two Pediatric HIV-Cohorts. *PLoS One*. 2015;10(7):e0120927.

123. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):787-96.

124. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

125. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:208-15.

126. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Meyer Iii WA, Hodge J, et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2008;122(1).

127. Fabiano V, Giacomet V, Vigano A, Bedogni G, Stucchi S, Cococcioni L, et al. Long-term body composition and metabolic changes in HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitors to efavirenz. *Eur J Pediatr*. 2013;172(8):1089-96.

128. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(5):392.

129. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):161-8.

130. Contri PV, Berchielli EM, Tremeschin MH, Negrini BV, Salomao RG, Monteiro JP. Nutritional status and lipid profile of HIV-positive children and adolescents using antiretroviral therapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(6):997-1002.

131. Bwakura-Dangarembizi M, Musiime V, Szubert AJ, Prendergast AJ, Gomo ZA, Thomason MJ, et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in HIV-infected African children after 3 years on first-line antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):e23-31.

132. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
133. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2129-38.
134. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. *Circulation.* 2004;110(25):e572-6.
135. Barr-Anderson DJ A, M, Whitt-Glover MC, Glenn BA, & Yancey AK. Integration of short bouts of physical activity into organizational routine: A systematic review of the literature. *Am J Prev Med.* 2011;40(1):76-93.
136. Rubin DA, Hackney AC. Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity. *Med Sport Sci.* 2010;55:43-55.
137. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1119-27.
138. Falcão MCBA, Zírpoli JC, Albuquerque VM, Markman Filho B, Araújo NAM, Falcão CA, et al. Associação dos biomarcadores com aterosclerose e risco para doença coronariana em portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99:971-8.
139. Baker JV, Duprez D. Biomarkers and HIV-associated cardiovascular disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):511-6.
140. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(1):80-6.
141. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013;39(4):633-45.

142. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
143. Lacerda HR, Falcao Mda C, de Albuquerque VM, Zirpoli JC, Miranda-Filho Dde B, de Albuquerque Mde F, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(5):385-93.
144. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation.* 2004;109(21):2617-25.
145. Farrugia PM, Lucariello R, Coppola JT. Human immunodeficiency virus and atherosclerosis. *Cardiol Rev.* 2009;17(5):211-5.
146. Twisk JWR. Physical activity and health. In: Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2007.
147. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):719-29.
148. Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Meyer WA, 3rd, Hodge J, et al. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(12):1118-22.
149. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, Falutz JM, Haffner SM, Hruz P, et al. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2008;118(2):e20-8.
150. Bouchard CE, Shephard RJ, Stephens TE, editors. Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement. International Consensus Symposium on Physical Activity, Fitness, and Health, 2nd, 1992, Toronto, ON, Canada; 1994: Human Kinetics Publishers.
151. Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth, maturation, and physical activity: Human Kinetics; 2004.

152. Armstrong N, Fawkner SG. Aerobic fitness. In: Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007.
153. Andersen LB, Riddoch C, Kriemler S, Hills AP. Physical activity and cardiovascular risk factors in children. *Br J Sports Med*. 2011;45(11):871-6.
154. Sallis JF, Patrick K. Physical activity guidelines for adolescents: consensus statement. *Pediatr Exerc Sci*. 1994;6:302-14.
155. Pate RR, Trost SM, Williams C. Critique of existing guidelines for physical activity in young people. In: Biddle S SJ, Cavill N., editor. *Young and active? Young people and health enhancing physical activity: evidence and implications*. London: Health Education Authority; 1998. p. 162-76.
156. Gutin B, Owens S. The influence of physical activity on cardiometabolic biomarkers in youths: a review. *Pediatr Exerc Sci*. 2011;23(2):169-85.
157. Blair SN, Clark DG, Cureton KJ, Powell KE. Exercise and fitness in childhood. Implications for a lifetime of health. In: Gisolfi C V LDR, editor. *Perspective in exercise science and sports medicine*. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 605–13.
158. Reichert FF, Baptista Menezes AM, Wells JC, Carvalho Dumith S, Hallal PC. Physical activity as a predictor of adolescent body fatness: a systematic review. *Sports Med*. 2009;39(4):279-94.
159. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2006;7(2):183-200.
160. Armstrong N, Welsman JR. Exercise metabolism. In: Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007.
161. Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. *Sports Med*. 2000;29(2):99-112.
162. LeBlanc AG, Janssen I. Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Can J Cardiol*. 2010;26(6):201-5.

163. Stoeckel K. Effects of exercise training on blood lipids and lipoproteins in children and adolescents. *J Sports Sci Med.* 2007;6(3):313-8.
164. Berman LJ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D. Physical activity is related to insulin sensitivity in children and adolescents, independent of adiposity: a review of the literature. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(5):395-408.
165. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjostrom M. Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):586-92.
166. Kim Y, Park H. Does Regular Exercise without Weight Loss Reduce Insulin Resistance in Children and Adolescents? *Int J Endocrinol.* 2013;2013:402592.
167. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 2006;36(5):443-58.
168. Majka DS, Chang RW, Vu TH, Palmas W, Geffken DF, Ouyang P, et al. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Prev Med.* 2009;36(1):56-62.
169. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149(1):139-50.
170. Syrenicz A, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A, Dawid G, Walczak M. Relation of low-grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(4):459-64.
171. Ischander M, Zaldivar F, Jr., Eliakim A, Nussbaum E, Dunton G, Leu SY, et al. Physical activity, growth, and inflammatory mediators in BMI-matched female adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(7):1131-8.
172. Owen CG, Nightingale CM, Rudnicka AR, Sattar N, Cook DG, Ekelund U, et al. Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-year-old UK children of white European, South Asian and black

African-Caribbean origin: the Child Heart And health Study in England (CHASE). *Diabetologia*. 2010;53(8):1620-30.

173. Harmse B, Kruger HS. Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: the PLAY study. *Cardiovasc J Afr*. 2010;21(6):316-22.

174. Parrett AL, Valentine RJ, Arngrimsson SA, Castelli DM, Evans EM. Adiposity, activity, fitness, and C-reactive protein in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):1981-6.

175. Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, Sjostrom M. Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1545-51.

176. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Warnberg J, Gomez-Martinez S, Veses A, Veiga OL, et al. Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: the AFINOS Study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1501-7.

177. Loprinzi P, Cardinal B, Crespo C, Brodowicz G, Andersen R, Sullivan E, et al. Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;23(2):164-70.

178. Martinez-Gomez D, Gomez-Martinez S, Ruiz JR, Diaz LE, Ortega FB, Widhalm K, et al. Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: the HELENA Study. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):260-7.

179. Thomas NE, Baker JS, Graham MR, Cooper SM, Davies B. C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *Br J Sports Med*. 2008;42(5):357-60.

180. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. *Diabetologia*. 2006;49(9):2078-85.

181. Steene-Johannessen J, Kolle E, Andersen LB, Anderssen SA. Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;45(4):714-21.
182. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L, Shea S. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics.* 2003;111(2):332-8.
183. Silva LR, Cavaglieri C, Lopes WA, Pizzi J, Coelho-e-Silva MJ, Leite N. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(1):47-55.
184. Thomas NE, Williams DR. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(5):543-56.
185. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457-65.
186. Bugge A, El-Naaman B, McMurray RG, Froberg K, Nielsen CH, Muller K, et al. Inflammatory markers and clustered cardiovascular disease risk factors in Danish adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(5-6):288-96.
187. Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Thorpe DE, Hackney AC. Vigorous physical activity and cytokines in adolescents. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(5):495-500.
188. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2014:726861.
189. Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE, Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. *Metabolism.* 2008;57(5):683-90.
190. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109 Suppl 1:S1-34.

191. Artero EG, Espana-Romero V, Jimenez-Pavon D, Martinez-Gomez D, Warnberg J, Gomez-Martinez S, et al. Muscular fitness, fatness and inflammatory biomarkers in adolescents. *Pediatr Obes.* 2014;9(5):391-400.
192. Buchan DS, Boddy LM, Young JD, Cooper SM, Noakes TD, Mahoney C, et al. Relationships between Cardiorespiratory and Muscular Fitness with Cardiometabolic Risk in Adolescents. *Res Sports Med.* 2015;23(3):227-39.
193. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50.
194. Leary SD, Ness AR, Smith GD, Mattocks C, Deere K, Blair SN, et al. Physical activity and blood pressure in childhood: findings from a population-based study. *Hypertension.* 2008;51(1):92-8.
195. Maximova K, O'Loughlin J, Paradis G, Hanley JA, Lynch J. Declines in physical activity and higher systolic blood pressure in adolescence. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9):1084-94.
196. Mark AE, Janssen I. Dose-response relation between physical activity and blood pressure in youth. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(6):1007-12.
197. Gidding SS, Barton BA, Dorgan JA, Kimm SY, Kwiterovich PO, Lasser NL, et al. Higher self-reported physical activity is associated with lower systolic blood pressure: the Dietary Intervention Study in Childhood (DISC). *Pediatrics.* 2006;118(6):2388-93.
198. Knowles G, Pallan M, Thomas GN, Ekelund U, Cheng KK, Barrett T, et al. Physical activity and blood pressure in primary school children: a longitudinal study. *Hypertension.* 2013;61(1):70-5.
199. Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation.* 2011;124(18):1956-63.
200. Lima MC, Barbosa MF, Diniz TA, Codogno JS, Freitas Junior IF, Fernandes RA. Early and current physical activity: relationship with intima-

media thickness and metabolic variables in adulthood. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(5):462-9.

201. Cayres SU, de Lira FS, Machado-Rodrigues AM, Freitas Junior IF, Barbosa MF, Fernandes RA. The mediating role of physical inactivity on the relationship between inflammation and artery thickness in prepubertal adolescents. *J Pediatr.* 2015;166(4):924-9.

202. Pahkala K, Laitinen TT, Heinonen OJ, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence. *Pediatrics.* 2013;132(1):e77-84.

203. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, Martins SS, Minderico CS, Fernhall B, et al. Intima-Media Thickness in 11- to 13-Year-Old Children: Variation Attributed to Sedentary Behavior, Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Waist Circumference. *J Phys Act Health.* 2015;12(5):610-7.

204. Poeta LS, Duarte MFS, Caramelli B, Jorge M, Giuliano ICB. Efeitos do exercício físico e da orientação nutricional no perfil de risco cardiovascular de crianças obesas. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:56-63.

205. Ried-Larsen M, Grontved A, Froberg K, Ekelund U, Andersen LB. Physical activity intensity and subclinical atherosclerosis in Danish adolescents: the European Youth Heart Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(3):e168-77.

206. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, Martins SS, Minderico CS, Fernhall B, et al. Intima-Media Thickness in 11-13 Years-Old Children: Variation Attributed to Sedentary Behavior, Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness and Waist Circumference. *J Phys Act Health.* 2014.

207. Ried-Larsen M, Grontved A, Moller NC, Larsen KT, Froberg K, Andersen LB. Associations between objectively measured physical activity intensity in childhood and measures of subclinical cardiovascular disease in adolescence: prospective observations from the European Youth Heart Study. *Br J Sports Med.* 2014;48(20):1502-7.

208. Palve KS, Pahkala K, Magnussen CG, Koivisto T, Juonala M, Kahonen M, et al. Association of physical activity in childhood and early

adulthood with carotid artery elasticity 21 years later: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000594.

209. Ramalho LC, Goncalves EM, de Carvalho WR, Guerra-Junior G, Centeville M, Aoki FH, et al. Abnormalities in body composition and nutritional status in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS.* 2011;22(8):453-6.

210. Tanaka LF, Latorre MRDO, Silva AM, Konstantyner TCRO, Peres SV, Marques HHS. Alta prevalência de sedentarismo em adolescentes que vivem com HIV/Aids. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:326-31.

211. Lima LRA, Silva RCR, Giuliano ICB, Sakuno T, Brincas SM, Carvalho AP. Bone mass in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2013;1(83):91-9.

212. Giuliano ICB. Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Estudo PERI [Tese de Doutorado em Medicina]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

213. Werner MLF. Alterações metabólicas e de distribuição da gordura corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de drogas antiretrovirais de alta potência [Dissertação de Mestrado em Pediatria]: Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ; 2005.

214. Cardoso ARdS. Força de prensão manual de crianças e adolescentes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana. [Dissertação de Mestrado em Educação Física] 2014.

215. American College of Sports Medicine. Exercise Physiology and HIV/AIDS. In: *Medicine*. ACoS, editor. ACSM's Resources for Clinical Exercise Physiology Musculoskeletal, Neuromuscular, Neoplastic, Immunologic and Hematologic Conditions. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 239-51.

216. Estrela AL. Efeito do exercício agudo nos níveis circulantes do hormônio de crescimento em pré-púberes HIV-1 positivos. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.

217. Gomes-Neto M, Conceicao CS, Carvalho VO, Brites C. A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on

physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68:1157-67.

218. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S, et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3860-9.

219. Dudgeon WD, Jaggars JR, Phillips KD, Durstine JL, Burgess SE, Lyerly GW, et al. Moderate-Intensity Exercise Improves Body Composition and Improves Physiological Markers of Stress in HIV-Infected Men. *ISRN AIDS*. 2012;2012:145127.

220. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15.

221. Miller TL. A hospital-based exercise program to improve body composition, strength, and abdominal adiposity in 2 HIV-infected children. *AIDS Read*. 2007;17(9):450.

222. Steele RM, Brage S, Corder K, Wareham NJ, Ekelund U. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome in youth. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):342-51.

223. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

224. United Nations Development Programme. Institute for Applied Economic Research. João Pinheiro Foundation. Atlas of Human Development in Brazil 2016 [citado em 11 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/>.

225. Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. *Crescimento, maturação e atividade física*: Phorte São Paulo; 2009.

226. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.

227. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006;113(15):1905-20.
228. de Lima LRA, Silva DAS, da Silva KS, Pelegrini A, de Carlos Back I, Petroski EL. Aerobic Fitness and Moderate to Vigorous Physical Activity in Children and Adolescents Living With HIV. *Pediatr Exerc Sci*. 2017:1-23.
229. Riddoch C, Edwards D, Page A, Froberg K, Anderssen SA, Wedderkopp N, et al. The European Youth Heart Study - Cardiovascular Disease Risk Factors in Children: Rationale, Aims, Study Design, and Validation of Methods. *J Phys Act Health*. 2005;2:115-29.
230. Corder K, Ekelund U, Steele RM, Wareham NJ, Brage S. Assessment of physical activity in youth. *J Appl Physiol*. 2008;105(3):977-87.
231. Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci*. 2008;26(14):1557-65.
232. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV e AIDS. In: Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Brasília. 2012. p. 86.
233. Barker AR, Williams CA, Jones AM, Armstrong N. Establishing maximal oxygen uptake in young people during a ramp cycle test to exhaustion. *Br J Sports Med*. 2011;45(6):498-503.
234. Utter AC, Robertson RJ, Nieman DC, Kang J. Children's OMNI Scale of Perceived Exertion: walking/running evaluation. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(1):139-44.
235. Adegboye AR, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Heitmann BL, Steene-Johannessen J, et al. Recommended aerobic fitness level for metabolic health in children and adolescents: a study of diagnostic accuracy. *Br J Sports Med*. 2011;45(9):722-8.

236. Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM. Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol.* 1997;70(835):719-27.
237. Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone.* 2006;38(6):935-42.
238. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(5):605-8.
239. Leonard CM, Roza MA, Barr RD, Webber CE. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Radiol.* 2009;39(2):148-54.
240. Ellis KJ, Shypailo RJ, Pratt JA, Pond WG. Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body-composition measurements in children. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(5):660-5.
241. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225-42.
242. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS ONE.* 2009;4(9):e7038.
243. Christofaro DGD, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira ARd. Validação do monitor de medida de pressão arterial Omron HEM 742 em adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:10-5.
244. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
245. Riafai N, Warnick GR, Dominiczack MH. Handbook of lipoprotein testing. Washington.1997.

246. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
247. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed ed: Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
248. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
249. Hopkins W. A new view of statistics. *Sportscience* [online]. 2017 [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <http://sportsci.org/resource/stats>
250. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-9.

ANEXOS

ANEXO 1. Questionário de Pesquisa



“SAÚDE POSITIVA DO ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO”

PROTOCOLO DE PESQUISA

Orientações gerais ao pesquisador e ao participante:

- ✓ Este questionário é aplicado na forma de entrevista, as questões são sobre o que o participante faz, conhece ou sente.
- ✓ Ninguém irá saber o que o participante respondeu, por isso, **busque a sinceridade** nas respostas.
- ✓ Não deixe questões em branco (sem resposta).

INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS

Nº de identificação: ____ Nº do prontuário: _____ Grupo do participante: ____ Data da avaliação: ____/____/____
 Nome: _____ Sexo: () Masculino () Feminino
 Idade: _____ Data de nascimento: ____/____/____ e-mail: _____
 Telefone (1): _____ Telefone (2): _____

1. Cor da pele: () Branca () Parda () Preta () Amarela () Indígena

2. Marque com um “X” no espaço correspondente à sua resposta em relação ao número de itens que tem na sua casa:

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Máquina de lavar					
Videocassete e/ou DVD					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)					

3. Quem é o responsável financeiro da sua família? _____

4. Qual a renda mensal da sua família (o valor atual do salário mínimo é R\$ 724,00)? Nº de pessoas na casa _____

- () Até 2 salários mínimos (≤ R\$ 1.448,00)
- () > 2 a 5 salários mínimos (> R\$ 1.448,00 a R\$ 3.620,00)
- () > 5 a 10 salários mínimos (> R\$ 3.620,00 a R\$ 7.240,00)
- () > 10 salários mínimos (> R\$ 7.240,00)
- () Não sei _____

5. Marque com um “X” a alternativa que corresponde ao grau de instrução do chefe da sua família:

- () Não estudou () Ensino médio incompleto (1 ao 3 ano)
- () Ensino fundamental 1 incompleto (1 a 4 série) () Ensino médio completo (1 ao 3 ano)
- () Ensino fundamental 1 completo (1 a 4 série) () Ensino superior incompleto
- () Ensino fundamental 2 incompleto (5 a 8 série) () Ensino superior completo
- () Ensino fundamental 2 completo (5 a 8 série)

ATIVIDADES FÍSICAS E COMPORTAMENTOS SEDENTÁRIOS

6. Qual a atividade de lazer de sua preferência? (MARCAR APENAS UMA OPÇÃO)

- () Atividades Físicas (esportes, danças, outros) () Jogar videogame
- () Jogos de mesa (dominó, cartas ou sinuca) () Usar o computador
- () Assistir TV () Conversar com os amigos
- () Atividades manuais (bordar, costurar, outros) () Outras atividades
- () Atividades culturais (cinema, teatro, apresentações)

7. Durante os **ÚLTIMOS 7 DIAS**, em quantos dias **você foi ativo fisicamente** por **pelo menos 60 minutos por dia**? (Considere o tempo que você gastou em qualquer tipo de atividade física que aumentou sua frequência cardíaca e fez com que sua respiração ficasse mais rápida por algum tempo).

- () Nenhum dia () 4 dias
 () 1 dia () 5 dias
 () 2 dias () 6 dias
 () 3 dias () 7 dias

8. Em uma semana típica (normal), em quantos dias **VOCÊ VAI E VOLTA A PÉ OU DE BICICLETA** para a escola?

- () Nenhum dia () 4 dias
 () 1 dia () 5 dias
 () 2 dias
 () 3 dias

9. Em geral, quantas horas por dia da **SEMANA** você assiste **TV**?

- () Eu não assisto TV em dias de semana () 3 horas por dia
 () Menos de 1 hora por dia () 4 horas por dia
 () 1 hora por dia () 5 ou mais horas por dia
 () 2 horas por dia

10. Em geral, quantas horas por dia do **FIM DE SEMANA** você assiste **TV**?

- () Eu não assisto TV em dias de fim de semana () 3 horas por dia
 () Menos de 1 hora por dia () 4 horas por dia
 () 1 hora por dia () 5 ou mais horas por dia
 () 2 horas por dia

11. Em geral quantas horas por dia da **SEMANA** você usa o **COMPUTADOR E/OU VÍDEO GAME**?

- () Eu não uso computador/videogames em dias de semana () 2 horas por dia
 () Menos de 1 hora por dia () 3 horas por dia
 () 1 hora por dia () 4 horas por dia
 () 5 ou mais horas por dia

12. Em um dia de **FIM DE SEMANA** normal, quantas horas você usa o **COMPUTADOR E/OU VÍDEOGAME**?

- () Eu não uso computador/videogames em dias de fim de semana
 () Menos de 1 hora por dia () 3 horas por dia
 () 1 hora por dia () 4 horas por dia
 () 2 horas por dia () 5 ou mais horas por dia

PAQ-C (Physical Activity Questionnaire for Older Children)

13. Você fez alguma das seguintes atividades nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**? Se sim, quantas vezes e qual a duração?

Atividades	Nenhuma	1-2	3-4	5-6	7 ou +	Duração (minutos)
Saltos	<input type="checkbox"/>					
Atividade física no parque ou playground	<input type="checkbox"/>					
Pique	<input type="checkbox"/>					
Caminhada	<input type="checkbox"/>					
Andar de bicicleta	<input type="checkbox"/>					
Correr ou trotar	<input type="checkbox"/>					
Ginástica aeróbica	<input type="checkbox"/>					
Natação	<input type="checkbox"/>					
Dança	<input type="checkbox"/>					
Andar de skate	<input type="checkbox"/>					
Futebol/futsal	<input type="checkbox"/>					
Voleibol	<input type="checkbox"/>					
Basquete	<input type="checkbox"/>					
"Caçador"	<input type="checkbox"/>					
Handebol	<input type="checkbox"/>					
Tênis	<input type="checkbox"/>					
Judô ou outras artes marciais	<input type="checkbox"/>					
Capoeira	<input type="checkbox"/>					
Outros: _____	<input type="checkbox"/>					

14. Nos últimos 7 dias, durante as aulas de Educação Física, o quanto você foi ativo (jogou intensamente, correu, saltou e arremessou)?

- | | | | |
|----------------------|-------|--------------------------|--------|
| Eu não faço as aulas | | <input type="checkbox"/> | |
| Raramente | | <input type="checkbox"/> | marque |
| Algumas vezes | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| Frequentemente | | <input type="checkbox"/> | uma |
| Sempre | | <input type="checkbox"/> | opção |

15. Nos últimos 7 dias, o que você fez na maior parte do RECREIO?

- | | | | |
|---|-------|--------------------------|--------|
| Ficou sentado (conversando, lendo, ou fazendo trabalho de casa) | | <input type="checkbox"/> | |
| Ficou em pé, parado ou andou | | <input type="checkbox"/> | marque |
| Correu ou jogou um pouco | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| Correu ou jogou um bocado | | <input type="checkbox"/> | uma |
| Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo | | <input type="checkbox"/> | opção |

16. Nos últimos 7 dias, o que você fez normalmente durante o horário do almoço (além de almoçar)?

- | | | | |
|---|-------|--------------------------|--------|
| Ficou sentado (conversando, lendo, ou fazendo trabalho de casa) | | <input type="checkbox"/> | |
| Ficou em pé, parado ou andou | | <input type="checkbox"/> | marque |
| Correu ou jogou um pouco | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| Correu ou jogou um bocado | | <input type="checkbox"/> | uma |
| Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo | | <input type="checkbox"/> | opção |

17. Nos últimos 7 dias, quantos dias da semana você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, LOGO DEPOIS DA ESCOLA?

- | | | | |
|--------------------------------|-------|--------------------------|--------|
| Nenhum dia | | <input type="checkbox"/> | |
| 1 vez na semana passada | | <input type="checkbox"/> | marque |
| 2 ou 3 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| 4 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | uma |
| 5 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | opção |

18. Nos últimos 7 dias, quantas vezes você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, A NOITE?

- | | | | |
|-----------------------------|-------|--------------------------|--------|
| Nenhum dia | | <input type="checkbox"/> | |
| 1 vez na semana passada | | <input type="checkbox"/> | marque |
| 2-3 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| 4-5 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | uma |
| 6-7 vezes na semana passada | | <input type="checkbox"/> | opção |

19. NO ÚLTIMO FINAL DE SEMANA quantas vezes você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo?

- | | | | |
|-----------------|-------|--------------------------|--------|
| Nenhum dia | | <input type="checkbox"/> | |
| 1 vez | | <input type="checkbox"/> | marque |
| 2-3 vezes | | <input type="checkbox"/> | apenas |
| 4-5 vezes | | <input type="checkbox"/> | uma |
| 6 ou mais vezes | | <input type="checkbox"/> | opção |

20. Qual das opções abaixo melhor representa você nos últimos 7 dias?

- | | | |
|---|--------------------------|--------|
| A) Todo ou quase todo o meu tempo livre eu utilizei fazendo coisas que envolvem pouco esforço físico (assistir TV, fazer trabalho de casa, jogar videogames) | <input type="checkbox"/> | marque |
| B) Eu pratiquei alguma atividade física (1-2 vezes na última semana) durante o meu tempo livre (ex. Praticou esporte, correu, nadou, andou de bicicleta, fez ginástica aeróbica). | <input type="checkbox"/> | apenas |
| C) Eu pratiquei atividade física no meu tempo livre (3-4 vezes na semana passada) | <input type="checkbox"/> | uma |
| D) Eu geralmente pratiquei atividade física no meu tempo livre (5-6 vezes na semana passada) | <input type="checkbox"/> | opção |
| E) Eu pratiquei atividade física regularmente no meu tempo livre na semana passada (7 ou mais vezes) | <input type="checkbox"/> | |

21. Comparando você com outras pessoas da mesma idade e sexo, como você se considera?

- Muito mais em forma
- Mais em forma marque
- Igualmente em forma apenas
- Menos em forma uma
- Completamente fora de forma opção

22. Você teve algum problema de saúde na semana passada que impediu que você fosse normalmente ativo?

- Sim
- Não

Se sim, o que impediu você de ser normalmente ativo? _____

23. Comparando você com outras pessoas da mesma idade e sexo, como você se classifica em função da sua atividade física nos últimos 7 dias?

- A) Eu fui **muito menos** ativo que os outros
- B) Eu fui um **pouco menos** ativo que os outros marque
- C) Eu fui **igualmente** ativo apenas
- D) Eu fui um **pouco mais** ativo que os outros uma
- E) Eu fui **muito mais** ativo que os outros opção

24. Marque a frequência em que você praticou atividade física (esporte, jogos, dança ou outra atividade física) na semana passada.

Dia da semana	Número de vezes				
	Nenhuma	Algumas	Poucas	Diversas	Muitas
Segunda-feira	<input type="checkbox"/>				
Terça-feira	<input type="checkbox"/>				
Quarta-feira	<input type="checkbox"/>				
Quinta-feira	<input type="checkbox"/>				
Sexta-feira	<input type="checkbox"/>				
Sábado	<input type="checkbox"/>				
Domingo	<input type="checkbox"/>				

PERCEÇÃO DE BEM-ESTAR E COMPORTAMENTOS DE SAÚDE

25. Em geral, você diria que sua **QUALIDADE DE VIDA** é:

- () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

26. Em geral, você diria que sua **SAÚDE** é:

- () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

27. Durante os últimos 30 dias, em **QUANTOS DIAS** você tomou pelo menos uma dose de bebida alcoólica? **Atenção: bebidas alcoólicas** incluem: cerveja, vinho, cachaça, rum, gim, vodca, uísque ou qualquer outra bebida destilada ou fermentada contendo álcool.

- () Nenhum dia () 10 a 19 dias
- () 1 ou 2 dias () 20 a 29 dias
- () 3 a 5 dias () Todos os 30 dias
- () 6 a 9 dias

28. Você **fuma cigarros**?

- () Não Fuma () 11 a 20 por dia
- () 1 a 10 por dia () 20 ou mais por dia

RISCOS E BENEFÍCIOS

29. Marque a resposta que melhor representa o quanto você **DISCORDA** ou **CONCORDA** com as seguintes afirmações:

EU ACHO QUE SE EU PRATICASSE (PRATICAR) ATIVIDADE FÍSICA NA MAIORIA DOS DIAS DA SEMANA...	Discordo muito	Discordo	Concordo	Concordo muito
A. ... melhoraria ou manteria minha forma física (aptidão física).				
B. ...eu faria novos(as) amigos(as).				
C. ...eu iria me sentir cansado(a).				
D. ...eu deixaria de fazer outras coisas que são importantes para mim.				
E. ...eu teria mais contato com os meus amigos.				
F. ...eu ficaria mais alegre, bem humorado.				
G. ...eu poderia ter alguma lesão (machucar).				
H. ...eu dormiria melhor.				
I. ...eu ajudaria a controlar o meu peso corporal..				
J. ... seria chato.				

AUTOEFICÁCIA

30. Marque a resposta que melhor representa o quanto você **DISCORDA** ou **CONCORDA** das seguintes afirmações:

EU ACHO QUE POSSO PRATICAR ATIVIDADE FÍSICA NA MAIORIA DOS DIAS DA SEMANA MESMO QUE...	Discordo muito	Discordo	Concordo	Concordo muito
K. ... eu esteja me sentindo cansado(a), estressado(a).				
L. ...eu tenha outras coisas mais interessantes para fazer.				
M. ...eu não tenha ninguém para ir comigo (falta de companhia).				
N. ...eu esteja sem vontade de praticar (desmotivado[a]).				
O. ...eu pudesse ficar em casa para assistir TV, jogar games, usar computador.				
P. ...meus amigos(as) me chamem para fazer outras coisas.				
Q. ...eu tenha que pagar alguma taxa, mensalidade para praticar.				
R. ...eu ache que não tenha habilidade para praticar atividade física.				
S. ...não tenha locais para praticar atividade física próximos a minha casa.				
T. ...eu não tenha ninguém para me ensinar como fazer (orientar).				
U. ...eu não tenha tempo para praticar atividade física				
V. ...o clima esteja ruim (frio, chuva, calor).				
W. ...mesmo quando tenho de acordar cedo.				
X. ...mesmo quando estou com preguiça.				

AUTOESTIMA

31. Leia cada frase com atenção e marque com um "X" a opção correspondente à sua resposta.

	Discordo Totalmente	Discordo	Concordo	Concordo Totalmente
A. Eu sinto que sou uma pessoa de valor, no mínimo, tanto quanto as outras pessoas.				
B. Eu acho que eu tenho várias boas qualidades.				
C. Levando tudo em conta, eu penso que eu sou um fracasso.				
D. Eu acho que sou capaz de fazer as coisas tão bem quanto a maioria das pessoas.				
E. Eu acho que eu não tenho muito do que me orgulhar.				
F. Eu tenho uma atitude positiva com relação a mim mesmo.				
G. No conjunto, eu estou satisfeito comigo				
H. Eu gostaria de poder ter mais respeito por mim mesmo.				
I. Às vezes eu me sinto inútil.				
J. Às vezes eu acho que não presto para nada.				

32. Você se sente **triste e deprimido**?

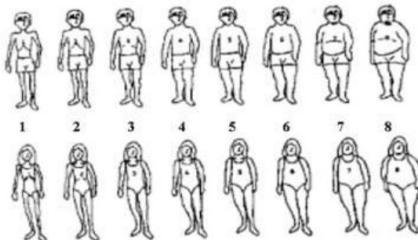
() Quase sempre () Com relativa frequência () Algumas vezes () Raramente () Quase nunca

33. Nos **ÚLTIMOS 12 MESES** você se **sentiu discriminado ou prejudicado** por causa de:

- A. Sua cor ou raça? () Não () Sim
 B. Sua religião ou culto? () Não () Sim
 C. Ser pobre ou ser rico? () Não () Sim
 D. Doença ou deficiência física? () Não () Sim
 E. Ser muito gordo? () Não () Sim
 F. Ser muito magro? () Não () Sim
 G. Pela forma de vestir? () Não () Sim
 H. Outros _____

IMAGEM CORPORAL

34. Observe as figuras abaixo e responda as perguntas marcando com um "X" no número que corresponde à sua resposta.



- a) Qual a figura que melhor representa a sua **aparência física atual**? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)
 b) Qual a figura que melhor representa a aparência que você **gostaria de ter**? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)
 c) Qual a figura que você considera ideal para o **sexo oposto**? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)

35. Classifique a sua satisfação com as partes corporais mencionadas abaixo, no momento de hoje.

Áreas Corporais	Muito Satisfeito	Moderadamente Satisfeito	Neutro	Moderadamente Insatisfeito	Muito Insatisfeito
Cor da pele					
Orelhas					
Tórax					
Perfil					
Peso					
Olhos					
Altura					
Tornozelo					
Cintura					
Braço					
Pernas					
Aparência geral					
Quadril					
Ombros					
Boca					
Pescoço					
Dentes					
Nariz					
Queixo					
Textura do cabelo					
Tipo corporal					
Cor dos cabelos					
Coxas					
Rosto					

36. Você já tentou alguma **iniciativa** para **mudar** o seu **peso corporal**?

() **PERDER** peso corporal

() **GANHAR** peso corporal

() **MANTER** peso corporal

() Eu **NÃO TOMEI INICIATIVA** para mudar o meu peso corporal

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Assinale com X a quantidade de alimento consumida habitualmente nos **últimos 6 meses**.

Alimento	Quantidade	FREQUÊNCIA DE CONSUMO						
		Nunca	- 1 X Mês	1 a 3 X Mês	1 X Sem	2 a 4 X Sem	1 X Dia	2 ou + X Dia
37. Batatinha tipo chips ou salgadinho	1 ½ pacote médio chips/ 1¼ pacote							
38. Guloseimas (balas, chicletes, paçoca, chocolate, brigadeiro, pudim...)	9 balas/ 1¼ tablete pequeno/ 3 brigadeiros/ ½ fatia pequena							
39. Sorvete de frutas	1¼ picolé							
40. Açúcar	2 colheres de sopa rasas							
41. Bolo simples/ bolo industrializado	2 fatias médias							
42. Achocolatado em Pó	2 a 3 colheres de sopa rasas							
43. Geleia/ glucose de milho/ doces em calda / doces caseiros/ doces em pasta ou em barra	2 colheres de sobremesa cheias/ 1 fatia média							
44. Sorvete de massa	3 bolas média							
45. Hot dog simples - pão, salsicha, molho de tomate e batata palha (ou vinagrete e ketchup ou mostarda ou maionese em substituição a 10g de batata palha)	1 unidade							
46. Salgados fritos (incluindo massa de pastel e torta de maçã frita)	1 pastel/ 2 coxinhas/ 2 quibes/ 4 bolinhas de queijo/ 1¼ unidade de torta de maçã							
47. Salgados assados (enrolado de presunto e queijo, pão de queijo, pão de batata)	1 unidade grande/ 2 pães de queijo médios							
48. Pizza	2 fatias médias							
49. Tortas salgadas com recheio (frango/ carne seca, presunto e queijo)	2¼ pedaços							
50. Salada de legumes com maionese	2 colheres de sopa cheias							
51. Esfirra de frango / frango com catupiry/ carne/ mussarela	1 unidade							
52. Sanduíches tipo fast food (Cheeseburger salad bacon/ X- Salada/ Cheeseburger/ cheese/frango/ X-Egg)	1 unidade							
53. Iogurte de frutas	1¼ pote							
54. Queijos gordurosos	2 fatias							
55. Leite Integral	1¼ copo de requeijão/ 1¼ caneca/ 2 xícaras de chá							
56. Requeijão tradicional	1 colher de sopa cheia							
57. Margarina	4 pontas de faca/ 1 colher de sopa rasa							
58. Maionese/ patê de frango/ patê de atum	1 colher de sobremesa cheia							
59. Azeite/ óleo	1 colher de sobremesa							
60. Arroz	1 prato fundo cheio/ 4 a 5 colheres de servir cheias							

61. Macarrão ao sugo/ alho e óleo/ miojo	1 prato fundo raso/ 2½ pegadores/ 1 unidade								
62. Batata cozida	1 unidade pequena/ 2 a 3 colheres de sopa cheia								
63. Milho	3 colheres de sopa cheias								
64. Batata frita/ mandioca frita/ polenta frita	5 colheres de sopa cheias/ 2 escumadeiras médias cheias								
65. Lasanha de presunto e queijo/ ravióli/ capeleti/ canelone de presunto de queijo)	2 escumadeiras médias cheias/ 4 escumadeiras médias cheias de ravióli/ 1 prato raso de capeleti/ 5 unidades de canelone								
66. Risoto de frango (arroz, frango, molho de tomate e ervilha) ou peixe	2½ escumadeiras médias cheias								
67. Macarrão à bolonhesa/ macarrão com frango e molho	1 prato fundo/ 2½ pegadores								
68. Biscoitos sem recheio	9 unidades								
69. Pães	1½ unidade/ 3 fatias								
70. Biscoitos com recheio	8 unidades/ 16 tipo wafer								
71. Tomate	4 a 5 fatias médias								
72. Abóbora cozida/ Cenoura crua/ Cenoura cozida	3 colheres de sopa rasas/ 4 colheres de sopa cheias (crua)								
73. Alface	3 folhas grandes								
74. Beterraba crua e cozida	2 colheres de sopa cheias/ 3 colheres de sopa (crua)								
75. Chuchu	4 colheres de sopa cheias								
76. Brócolis	1 prato de sobremesa cheio/ 4 ramos grandes								
77. Maçã	1 unidade média								
78. Manga, mamão	2 unidades pequenas/ 1 fatia pequena								
79. Laranja, tangerina	1 unidade grande								
80. Morango, abacaxi	10 unidades médias/ 1 fatia grande								
81. Banana	2 unidades médias								
82. Feijão	3 conchas médias rasas								
83. Carne de porco/ bovina frita	1 bife pequeno/ 2 fatias (assado)								
84. Embutidos (presunto, mortadela, salame)	3 fatias/ 8 fatias salame								
85. Frango/ peixe frito	1 filé médio								
86. Frango/ peixe grelhado ou assado ou cozido	1 filé pequeno/ 2 pedaços médios/ 2 coxas/ 1 sobrecoxa grande								
87. Carne de porco/ bovina grelhada ou assada ou cozida	1½ bife pequeno/ 5 colheres de sopa/ 4 cubos/ 1 fatia grande								
88. Ovo frito/ omelete/ mexido	1½ unidade/ 1 omelete pequeno/ 5 colheres de sopa rasas								
89. Linguiça frita/ salsicha	2 unidades								
90. Refrigerante tradicional	2 copos de requeijão								
91. Refrescos naturais com açúcar (limonada, laranjada, suco de maracujá)	½ copo de requeijão								
92. Sucos artificiais com açúcar (pré-adoçado)	2 copos de requeijão								

93. Suco industrializado com açúcar (caixinha)	1 copo americano								
94. Sucos naturais puros sem adição açúcar (incluindo com adoçante)	2 copos de requeijão								

95. Você costuma adicionar sal à comida já preparada para comer?

Sim Não Não sei

96. Você costuma comer a gordura visível da carne e/ou a pele do frango?

Sim Não Não sei

97. Quem prepara a sua comida? _____

98. Você faz uso de algum suplemento nutricional?

Sim Não Não sei

Se sim, qual? _____

ADESÃO AOS MEDICAMENTOS

99. Você toma remédios prescritos pelos médicos do Hospital Dia – HIJG?

Sim Não

100. Você costuma tomar seus remédios nos horários corretos?

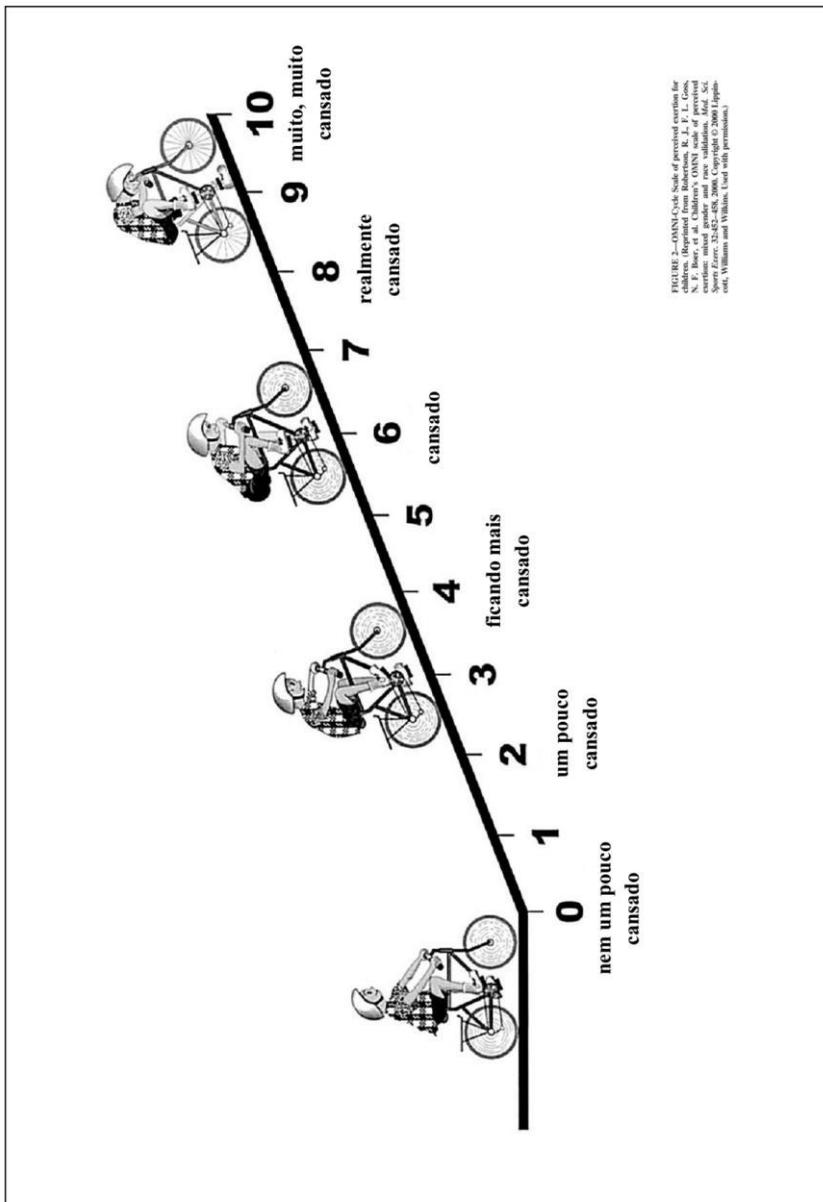
Sim Não

101. Você costuma esquecer-se de tomar seus remédios, frequentemente?

Sim Não

GRATO PELA SUA PARTICIPAÇÃO!

ANEXO 2. Escala OMNI de Esforço Percebido



ANEXO 3. Maturação Sexual

ESTÁGIOS DE MATURAÇÃO SEXUAL PRANCHAS DE TANNER

Estágios de desenvolvimento da genitália



Estágio 1

Genitália pré-puberal ou infantil.



Estágio 2

Aparece um afinamento e hipervascularização da bolsa escrotal, e aumento do volume testicular sem aumento do tamanho do pênis. (G2)



Estágio 3

Ocorre aumento da bolsa escrotal e do volume testicular, com aumento do comprimento do pênis. (G3)



Estágio 4

Maior aumento e hiperpigmentação da bolsa escrotal, maior volume testicular com aumento do pênis em comprimento e diâmetro, e desenvolvimento da glândula. (G4)



Estágio 5

Genitália adulta em tamanho e forma e volume testicular. (G5)

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



Estágio 1

Pelagem pré-puberal ou infantil, nenhum pelo pubiano. (P1)



Estágio 2

Ocorre o início do crescimento de alguns pelos finos, longos, escuros e lisos na linha medial ou na base do pênis. (P2)



Estágio 3

Aparecimento de maior quantidade de pelos, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



Estágio 4

Pelos escuros, espessos, encaracolados, do tipo adulto, mas ainda em menor quantidade na sua distribuição na região pubiana. (P4)



Estágio 5

Pelos do tipo adulto, em maior quantidade, cobrindo toda a região pubiana, e estendendo-se até a superfície interna das coxas. (P5)



Secretaria de
Atenção à Saúde

Ministério
da Saúde



AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE TANNER NA PUBERDADE

Na avaliação dos adolescentes, durante a puberdade, deve-se observar o aparecimento de pelos e o crescimento da genitália. A puberdade pode se iniciar dos 9 aos 14 anos e alguns aspectos devem ser observados, tais como:

- 1- A primeira manifestação da puberdade no sexo masculino é o aumento do volume testicular, em média aos 10 anos e 9 meses. O saco escrotal torna-se mais baixo e alongado, mais solto e enrugado e mede cerca de 3cc.
- 2- O crescimento peniano começa, em geral, um ano após o crescimento dos testículos.
- 3- O início da puberdade antes dos 09 anos também pode ser motivo de preocupação, pode-se tratar de uma puberdade precoce e, portanto, deve-se sempre referir o adolescente ao serviço de referência para melhor ser avaliado.
- 4- Desenvolvimento de genitália. Recomenda-se, que o profissional de saúde responsável pela avaliação do adolescente, quando não munido do orquídometro, proceda da seguinte forma:
 - a) faça a avaliação do peso e altura do adolescente.
 - b) mostre a prancha de estágios de Tanner ao adolescente e solicite ao mesmo que indique em que momento do seu desenvolvimento ele se encontra a partir do que foi visto.
 - c) faça a relação entre o peso e a altura e o estágio referido pelo adolescente.
 - d) o profissional poderá ainda, durante a entrevista, investigar possíveis alterações nas queixas e relatos do adolescente. Além de ser um método de avaliação seguro, permite ao adolescente a percepção de si e o autoconhecimento. Além de ser um método não invasivo.

* caso o profissional utilize o orquídometro de Prader ver: www.saude.gov.br
- 5- Observar que primeiro o pênis cresce em tamanho e depois em diâmetro. Quando o adolescente termina sua fase de crescimento, seu pênis atinge em média 12 cm e 15 cm quando ereto, podendo variar mais ou menos de 2 a 3 cm.
- 6- A idade da primeira ejaculação, conhecida como semenarca ou espermarca, ocorre em média aos 12 anos e 8 meses. Geralmente, acontece também a poluição noturna, ou seja, a ejaculação involuntária de sêmen quando o adolescente está dormindo. Trata-se de evento fisiológico normal, que deve ser orientado e tranquilizado pelo profissional de saúde.
- 7- Observar que pode aparecer o crescimento do broto mamário no menino, ginecomastia puberal (aumento do tecido mamário) verifica-se em grande parte dos adolescentes masculinos. É frequentemente bilateral, tem consistência firme e móvel e, às vezes, muito dolorosa.
- 8- Pode-se classificar a ginecomastia, de acordo com o diâmetro, em: grau I, de 1 a 2 cm; grau II, de 2 a 4 cm, e grau III, de 5 cm em diante. A conduta é tranquilizar o adolescente e observar por até três anos, onde cerca de 85% regredem espontaneamente. Se trazer grande sofrimento ao adolescente, encaminhar ao profissional de saúde para conduzir e avaliar a necessidade de uso de medicamento e/ou encaminhar ao cirurgião.
- 9- A ginecomastia de causa patológica (por drogas, endocrinopatias, tumores ou doenças crônicas), embora rara, deve ser pensado se ocorrer antes ou ao término da maturação sexual, devendo ser cuidadosamente avaliada e encaminhada para o serviço de referência.
- 10- É importante observar que deve-se considerar retardo puberal em meninos, a ausência de qualquer característica sexual secundária a partir dos 14 anos de idade.



Secretaria de
Atenção à Saúde

Ministério
da Saúde

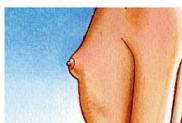


ESTÁGIOS DE MATURAÇÃO SEXUAL PRANCHAS DE TANNER

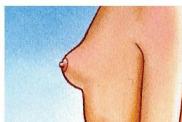
Estágios de desenvolvimento das mamas



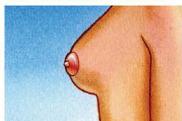
Estágio 1
Mamas infantis (M1)



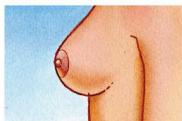
Estágio 2
O broto mamário forma-se com uma pequena saliência com elevação da mama e da papila e ocorre o aumento do diâmetro areolar. Melhor visualizar lateralmente. (M2)



Estágio 3
Maior aumento da areola e da papila sem separação do contorno da mama. (M3)



Estágio 4
Aumento continuado e projeção da areola e da papila formando uma segunda saliência acima do nível da mama. (M4)



Estágio 5
Mama com aspecto adulto, com retração da areola para o contorno da mama e projeção da papila. (M5)

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



Estágio 1
Ausência de pelos, ou pelagem natural. (P1)



Estágio 2
Pelos iniciam-se com uma pelagem fina, longa, um pouco mais escura, na linha central da região pubiana. (P2)



Estágio 3
Pelos em maior quantidade, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



Estágio 4
Pelos do tipo adulto, encaracolados, mais distribuídos, e ainda em pouca quantidade. (P4)



Estágio 5
Pelos tipo adulto, com maior distribuição na região pubiana, e na raiz da coxa. (P5)



Secretaria de
Atenção à Saúde

Ministério
da Saúde



AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE TANNER NA PUBERDADE

Na avaliação das adolescentes, durante a puberdade deve-se observar o aparecimento de mamas e pelos. A puberdade pode se iniciar dos 8 aos 13 anos e alguns aspectos devem ser considerados, tais como:

- 1- O broto mamário é o primeiro sinal puberal na menina, é chamado de telarca e pode apresentar-se unilateralmente sem significado patológico. Observar a adolescente, tranquilizá-la e reavaliar após seis meses, quando a outra mama já terá aparecido e os primeiros pelos pubianos também.
- 2- Caso a puberdade se inicie com o aparecimento de pelos pubianos e não com o broto mamário, deve-se encaminhar ao profissional de saúde, pois pode se tratar de uma puberdade de origem periférica e não central pelo estímulo hipofisário - gonadal podendo se tratar de uma causa patológica, devendo ser melhor investigada.
- 3- O início da puberdade antes dos 8 anos também pode ser motivo de preocupação e, portanto, deve-se sempre referir a adolescente ao profissional de saúde para que ele avalie junto ao endocrinologista se é uma puberdade precoce.
- 4- É frequente ocorrer um **corrimento vaginal claro nos 6 aos 12 meses que antecedem a primeira menstruação ou menarca**, fato marcante da puberdade feminina. Esclarecer a adolescente que é natural, pois trata-se do crescimento do tecido endometrial uterino e que deve-se apenas cuidar mais da higiene corporal.
- 5- Atentar que a idade média da menarca em nosso meio é de 12 anos e 4 meses, mas pode ocorrer entre 9 e 16 anos, observar comportamento do evento na família e acompanhar o processo de cada adolescente.
- 6- Os primeiros ciclos menstruais são geralmente anovulatórios e irregulares, podendo essa irregularidade permanecer por até 2 ou 3 anos.
- 7- O ciclo menstrual normal tem um intervalo que varia de 21 a 36 dias e uma duração entre 3 e 7 dias.
- 8- As adolescentes podem ainda crescer em média 4 a 6 cm nos 2 ou 3 anos após a menarca.
- 9- **É importante observar que se deve considerar retardo puberal** em meninas a ausência de qualquer característica sexual secundária **a partir dos 13 anos de idade**.



Secretaria de
Atenção à Saúde

Ministério
da Saúde



ANEXO 4. Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa

Página 1 de 24



Hospital Infantil Joana de Gusmão
Comitê de Ética em Pesquisa

Parecer Consubstanciado 017/2015

NOME DO PROJETO: Saúde Positiva da criança e adolescente: diagnóstico da aptidão física, de comportamentos saudáveis e do risco cardiometabólico – um estudo cas0-controle.	
PESQUISADOR COORDENADOR DA PESQUISA: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	
ORIENTADOR: Édio Luiz Petroski	
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG	
DATA DO PARECER: 20/10/15	REGISTRO NO CEP: 037/2015

Este Parecer refere-se à análise das respostas ao parecer com pendências anteriormente emitido por este CEP e datado de 16 de julho de 2015.

A. Quanto aos documentos solicitados:

1. Como a pesquisa prevê custos para o HIJG referentes à realização de exames complementares que não são requeridos na assistência dos participantes, solicita-se que seja apresentado o documento com a previsão dos gastos a serem custeados pelo HIJG (SUS) para análise da viabilidade do custeio.

R: Os exames de provas inflamatórias (interleucina-6; interleucina-18; fator de necrose tumoral-alfa), apesar de não serem rotineiramente solicitados na assistência dos pacientes que vivem com HIV, atendidos no Hospital-Dia, são requeridas e de interesse dos médicos do Ambulatório Hospital-Dia. Os custos dos demais exames complementares serão custeados pela pesquisa, que apesar de não ter financiamento no momento, estão sendo buscadas alternativas Na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), pelos pesquisadores que compõe a equipe.

Análise da resposta: justificativa aceita.

2. Solicita-se apresentar a concordância da escola onde serão recrutados os participantes do grupo controle.

R: Anexado.

Análise da resposta: pendência atendida.

B. Quanto ao Projeto de Pesquisa:

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina - Fone: (48) 32519092
Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e renovado em 30 de julho de 2014.
e-mail: ccephijg@saude.sc.gov.br

PARECER FINAL

APROVADO*

*O projeto de pesquisa teve seu parecer de Aprovado em reunião realizada por este CEP no dia 13/10/15, condicionado às seguintes solicitações:

1. Relatório mensal especificando:

- A etapa atual da pesquisa e suas eventuais intercorrências;
- Disponibilidade ou não de recursos para a etapa atual da pesquisa e o eventual comprometimento desta etapa.

2. Tendo em vista a afirmação: "O teste de esforço será realizado por um Profissional de Educação Física, contudo, o teste será executado sob supervisão direta de um médico do Hospital Dia / HIJG. Além disso, o **Setor de Emergência do Hospital** estará preparado para atender os casos graves de emergência [...] **Solicita-se apresentar ao CEP a concordância prévia do setor de emergência para realizar os atendimentos das ocorrências emergenciais que poderão advir durante a pesquisa.**

3. Observar as recomendações que foram inseridas nas análises das pendências previamente emitidas.


Jucélia Maria Guedert
Coordenadora do CEP-HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina - Fone: (48) 32519092
Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e
renovado em 30 de julho de 2014.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO EM UM ESTUDO CASO-CONTROLE

Pesquisador: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49691815.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.410.144

Apresentação do Projeto:

Trata do projeto de responsabilidade de Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, orientado por Edio Luiz Petroski, intitulado: SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO EM UM ESTUDO CASOCONTROLE, vinculado ao Departamento de Educação Física/UFSC. O objetivo deste projeto é analisar a aptidão física, os comportamentos saudáveis e o risco cardiometabólico de crianças e adolescentes que vivem com HIV e seus pares saudáveis.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste projeto é analisar a aptidão física, os comportamentos saudáveis e o risco cardiometabólico de crianças e adolescentes que vivem com HIV e seus pares saudáveis. A amostra será composta por crianças e adolescentes (8 a 15 anos) que vivem com HIV, em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e por escolares saudáveis de uma Escola Básica Municipal de São José, ambos da Grande Florianópolis – SC, Brasil. 156 participantes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da condução deste estudo podem incluir danos à dimensão física, psíquica, moral

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.410.144

intelectual, social e cultural como:

- 1) Desconforto físico na realização das medidas antropométricas;
- 2) Constrangimento social, psíquico, moral, intelectual e cultural ao responder as perguntas sobre atividade física, consumo alimentar, imagem corporal, e demais questões sobre comportamentos de saúde;
- 3) Dano físico como radiação, proveniente da radiografia punho-carpal e exame da DXA;
- 4) Dano físico expresso pela dor e hematoma, na coleta de sangue;
- 5) Dano físico, musculoesquelético e cardiovascular, pela realização dos testes de aptidão muscular e aeróbia. Para esses danos elencados anteriormente, abaixo são descritas as estratégias / ações no sentido de minimizar e conter a situação.

1) Para minimizar um possível desconforto nas medidas antropométricas: essa avaliação será realizada por dois pesquisadores treinados e certificados, em nível 1, pela International Society for the Advancement of Kinanthropometry. Essa capacitação é fundamental para além de obter medidas precisas, reduzir o risco de desconfortos físicos nas medidas antropométricas durante a avaliação;

2) Para minimizar um possível constrangimento social, psíquico, moral, intelectual e cultural advindo da entrevista: será oferecida uma explicação sobre o sigilo das informações – em documentos digitais criptografados, voluntariedade, anonimato – pela utilização de números identificadores em vez do nome do participante. Será informado que a entrevista poderá ser interrompida e encerrada a qualquer momento e uma assistência

psicológica será oferecida aos participantes;

3) Para minimizar a exposição à radiação: será utilizada a menor dose de radiação possível para o exame do raio-x punho-carpal, assim como o paciente receberá uma proteção para garantir que as partes do corpo que não estão sendo examinadas não recebam exposição. Quanto ao exame da DXA, apesar da medida ser de corpo inteiro, uma pequena quantidade de radiação é emitida e isto tem sido comparado a um dia de exposição aos raios do sol.

4) Para minimizar as possíveis complicações advindas da coleta de sangue: para o grupo caso, esse procedimento será realizado por uma enfermeira treinada para esta técnica, do laboratório de análises clínicas do HIJG (Laboratório Ciência), enquanto que para o grupo controle outra enfermeira treinada na técnica, ambas com experiência em coleta de sangue de crianças e adolescentes, atenderão todas as medidas de biossegurança necessárias. A formação de hematoma é a complicação mais comum da venopunção, caso isto seja identificado, as enfermeiras deverão retirar o torniquete e a agulha imediatamente, e em seguida, realizar

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.410.144

compressão local por um período de dois minutos, podendo utilizar compressas frias para atenuar a dor local. Os participantes do estudo receberão um lanche após a coleta de sangue.

5) Para minimizar um possível dano físico, músculo esquelético e cardiovascular, na realização dos testes físicos: anteriormente aos testes serão procuradas por evidências de risco cardiovascular e ostomioarticular, na anamnese, em prontuários e em contato com o corpo clínico do Hospital Dia HIJG. Caso sejam encontradas evidências em prontuários ou anamnese ou sobre condições de alto risco ou contraindicação do teste de esforço, o participante em questão não realizará a avaliação. Entre as indicações de término do teste reside sobre o monitoramento de sinais ou sintomas que podem indicar algo que comprometa o bem-estar do paciente, dessa forma, encerrando o teste. A frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e diastólica, a percepção de esforço subjetivo, podem oferecer informações importante sobre anormalidades cardiovasculares durante o incremento da intensidade de esforço. Entretanto, o risco de eventos cardíacos (infarto do miocárdio, fibrilação ventricular, outras arritmias e morte) seja extremamente pequeno (6 a cada 10.000 testes. Benefícios:

o estudo preconiza a constatação do estado de saúde de crianças e adolescentes soropositivos, com o intuito de compreender aspectos peculiares da infecção pelo HIV, como aqueles que podem impossibilitar maior participação social. Entretanto, é de interesse do estudo conhecer também os fatores que relacionados ao bom estado de saúde, para que, numa interpretação mais generalizada, isto possa ser estendido a todos que vivem com o HIV. A população, foco do estudo, que busca o acompanhamento clínico e o tratamento antirretroviral no Sistema Único de Saúde, em grande parte, não tem possui recursos financeiros para pagar por uma avaliação ampla e aprofundada do estado de saúde. Assim, o estudo aborda aqueles que têm a maiores necessidades e possibilita avaliações importantes da saúde, que tem um elevado custo e que muitas vezes são restritas ao campo da pesquisa. O estudo preconiza também o cuidado integral à saúde da criança e do adolescente com HIV de Florianópolis, tendo um retorno para os pacientes, com a divulgação dos resultados, diretamente e disponibilizando os resultados nos prontuários médicos. Dessa forma, o presente estudo pode contribuir para a sociedade e para o estado de saúde das crianças e adolescentes soropositivos da cidade, incentivando também as políticas de promoção da saúde para esta população.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.410.144

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As pendências foram atendidas.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que a proposta apresentada se encontra adequadamente fundamentada, contendo documentação e demais informações pertinentes à questão ética em conformidade com os termos da legislação que trata da participação de seres humanos em pesquisa, encaminhado voto favorável à Aprovação do Projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_559708.pdf	07/12/2015 19:42:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AJUSTADO_CEP_UFSC.pdf	07/12/2015 19:41:40	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
Outros	RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.doc	07/12/2015 19:40:41	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AJUSTADO_CEP_UFFC.pdf	06/12/2015 16:11:04	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_HIJG.pdf	30/09/2015 20:37:03	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_saude_positiva.pdf	30/09/2015 15:29:19	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_prefeitura_SAO_JOSE.pdf	30/09/2015 15:17:16	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceito
Cronograma	Cronograma_Saude_PositHIVA.pdf	30/09/2015	Luiz Rodrigo	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.410.144

Cronograma	Cronograma_Saude_PositHIVa.pdf	15:01:07	Augustemak de Lima	Aceitc
Orçamento	Orcamento_Saude_PositHIVa.pdf	30/09/2015 14:57:28	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceitc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Saude_PositHIVa_vCEPSH.pdf	30/09/2015 14:47:58	Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	Aceitc

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 15 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO 5. Anuência da Secretaria de Educação de São José

DECLARAÇÃO

Secretaria Municipal de Educação

Declaro para os devidos fins e efeitos legais que, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Secretaria Municipal de Educação, da cidade de São José / SC, tomei conhecimento do projeto de pesquisa: "SAÚDE POSITHIVA DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO EM UM ESTUDO CASO-CONTROLE", e cumprirei os termos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares, e como esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos.

São José, SC, 28/08/2015

ASSINATURA: *Alzira Isabel da Rosa*

Alzira Isabel da Rosa
Educação Física
CREF 000000361

NOME: *Alzira Isabel da Rosa*

CARGO: *Coordenadora da Área de Educação Física da Secretaria Municipal de Educação São José*

CARIMBO DO/A RESPONSÁVEL


Alzira Isabel da Rosa
Educação Física
CREF 000000361

ANEXO 6. Anuência do Hospital Infantil Joana de Gusmão

ANEXO 4 – Declaração assinada pela Direção do HIJG, autorizando a realização da pesquisa.

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que estou ciente da intenção do(s) pesquisadores Prof. Dr. Edio Luiz Petroski e Me. Luiz Rodrigo Augustemak de Lima de realizar a pesquisa intitulada: “Saúde Positiva da criança e adolescente: diagnóstico da aptidão física, de comportamentos saudáveis e do risco cardiometabólico – um estudo caso-controlé” neste Hospital. Esta instituição tem a infraestrutura necessária e está apta tanto para o desenvolvimento da pesquisa como para atender eventuais problemas dela resultantes.

A Direção do Hospital Infantil Joana de Gusmão é favorável à realização da pesquisa acima nomeada.

Carlos Schoeller
Diretor HIJG
Mat. 242.701-01-0

Dr. Carlos C. Dornelles Schoeller
Diretor Geral do Hospital Infantil Joana de Gusmão

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Pôster de divulgação



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA

Participe!!

SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE: UM DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO

Orientador: Edio L. Petroski. Coordenador: Luiz R. A. de Lima. Equipe de Pesquisa: Carlos A. S. Alves Junior., Davi M. Teixeira, João A. C. de Castro e Priscila C. Martins. Pesquisadores: Andréia Pelegrini, Aroldo P. de Carvalho, Diego A. S. Silva, Erasmo B. S. M. Trindade, Everson A. Nunes, Isabela C. Back, Kelly S. Silva, Yara M. F. Moreno

Por que participar do estudo?

✓ Crianças e adolescentes estão num processo de crescimento e desenvolvimento físico emocional e cognitivo que pode ser prejudicado por doenças e comportamentos não saudáveis. Dessa forma, é importante realizar um "diagnóstico de saúde", que seja amplo e aprofundado.

Qual o objetivo do estudo?

✓ Analisar os comportamentos de saúde e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares de crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia (Hospital Infantil).

Quem pode participar do estudo?

✓ Pacientes atendidos no Hospital Dia.
✓ Idade de 8 a 15 anos.

Há algum custo para participar?

✓ Não. A pesquisa não irá implicar em nenhum custo ao paciente e ao responsável.

Benefícios ao participar do estudo:

✓ Realizar, gratuitamente, exames sofisticados sobre a capacidade física, a saúde dos músculos e ossos, das gorduras e açúcares no sangue, de inflamação e de doença cardiovascular.
✓ Receber um aconselhamento e um relatório individual com os resultados (anexado também ao prontuário no Hospital Dia).

Quero participar! Como faço?

✓ Fale com alguém da equipe de saúde (enfermeiras ou médicos) do Hospital Dia.
✓ A equipe de pesquisa estará convidando os pacientes e responsáveis ao longo das consultas no Hospital Dia.

O que será estudado?

- ✓ Esforço físico
- ✓ Atividades físicas
- ✓ Comportamentos não saudáveis
- ✓ Consumo de alimentos
- ✓ Gordura corporal
- ✓ Saúde dos ossos e músculos
- ✓ Crescimento e desenvolvimento
- ✓ Gorduras e açúcar no sangue
- ✓ Saúde do coração e das artérias
- ✓ Qualidade de vida e bem estar



Como será realizada a pesquisa?

Hospital-Dia (HIJG)

- Recebimento do TCLE
- Entrevista (comportamentos saudáveis)
- Maturação biológica
- Orientação para uso dos acelerômetros

2º Encontro

- Coleta de sangue
- Desjejum
- Teste de força/resistência
- Teste de esforço em bicicleta

Hospital-Dia (HIJG)

Lab. Antropometria (UFSC)

- Composição Corporal (Antropometria, BIA, DEXA e Plestomografia)
- Avaliação cardiovascular (PA, EMIC e VDP)

1º Encontro

3º Encontro

Contatos:

Luiz (48) 9673-4467 (TIM)
João (48) 9962-0767 (VIVO)
Priscila (48) 8437-6267 (OI)
NuCIDH/UFSC (48) 3721-6342



APÊNDICE 2. Cartão do Participante

<p>Este estudo pretende realizar um “diagnóstico de saúde” de crianças e adolescentes em segmento no Hospital Infantil e de escolares de São José.</p> <p>Portanto, a saúde é o objeto de pesquisa e estamos abordando a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atividade Física e Aptidão Física; • Crescimento e Maturação Biológica • Composição Corporal; • Perfil lipídico, glicêmico e inflamatório; • Parâmetros Cardiovasculares; • Comportamentos de saudáveis (alimentação, percepção de saúde, da imagem corporal e de bem-estar). 	<p>Responsáveis pelo projeto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Profº Luiz Rodrigo A. de Lima Telefone: (48) 9673-4467 (TIM) ➢ Profº Carlos Alencar Telefone: (73) 9151-7181 (TIM) ➢ Profº João A. Chula de Castro Telefone: (48) 9962-0,767 (VIVO) ➢ Acad. Priscila C. Martins Telefone: (48) 8437-6267 (OI) <p>Coordenador: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima E-mail: augustemak@gmail.com</p> <p>Orientador: Profº Dr. Edio Luiz Petroski</p> <p>Realização: Núcleo de Pesquisa em Cineantropometria e Desempenho Humano / CDS / UFSC Telefone: (48) 3721-6342 http://nuclidh.ufsc.br/ e nuclidh@cds.ufsc.br</p>	 <p>Pesquisa “Saúde Positiva” Um diagnóstico da saúde de crianças e adolescentes</p> <p>Nome: _____</p> <p>ID: _____ Grupo: _____</p> <p>Idade: _____</p> <p>Data de Nascimento: ____/____/____</p> <p>Telefone: _____</p> <p>Bairro: _____</p> <p>E-mail: _____</p> <p>Responsável: _____</p> <p>Telefones: (1) _____ (2) _____</p>
---	---	--

(Etapa) Avaliações **Data** **Finalizado**

- (1) Questionários _____ () S () N
- (1) Maturação _____ () S () N
- (1) Atividade Física _____ () S () N
- (2) Coleta de sangue _____ () S () N
- (2) Aptidão Aeróbia _____ () S () N
- (2) Aptidão Muscular _____ () S () N
- (3) Antropometria _____ () S () N
- (3) Densitometria _____ () S () N
- (3) Pletismografia _____ () S () N
- (3) Bioimpedância _____ () S () N
- (3) Ultrassom _____ () S () N
- (3) Rigidez Arterial _____ () S () N
- (3) Pressão Arterial _____ () S () N

ORIENTAÇÕES PARA O USO DO ACCELERÔMETRO



Senhores pais ou responsáveis e participantes, por favor, sigam as recomendações quanto ao uso do acelerômetro, pois é fundamental para o sucesso desta pesquisa e do monitoramento da sua saúde.

- 1) O acelerômetro deve ser utilizado durante todo o dia, **EXCETO ao tomar banho, nadar e dormir.**
- 2) O acelerômetro deve ser colocado na cintura, com um elástico que vem junto ao aparelho. **Não é necessário apertar nenhum botão para ligá-lo.**
- 3) Nos momentos de **não uso dos acelerômetros**, por favor, anotar a hora de retirada e a atividade realizada, após isto, o acelerômetro deve ser colocado novamente, e anotado o horário.

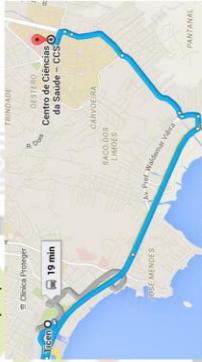


Qualquer dúvida, favor entrar em contato!

Mapa da Universidade Federal de Santa Catarina, com a indicação do Laboratório de Antropometria, no Centro de Ciências da Saúde (CCS).



Mapa do trajeto com saída do Terminal de Integração do Centro (TICEN) e com chegada ao Centro de Ciências da Saúde (CCS).



Linhas de Ônibus
 UFSC Semi Direto – Saída Sul
 UFSC Semi Direto – Saída Norte
 Volta ao Morro – Pantanal Sul
 Volta ao Morro – Pantanal Norte
 Titirí – UFSC

APÊNDICE 3. Protocolo de Pesquisa



“SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO”

PROTÓCOLO DE PESQUISA – MEDIDAS E AVALIAÇÕES

Protocolo nº _____					
ETAPA 1 (Hospital Dia – HIJG): ____/____/____					
Maturação Esquelética			Pressão Arterial		
Idade Óssea ____ anos			PAS (mmHg): _____	PAD (mmHg): _____	
Maturação Sexual					
Caracteres Sexuais Secundários (Estágios pubertários)					
Genital ()		Pelos Pubianos ()		Mamas ()	
ETAPA 2 (Hospital Dia – HIJG): ____/____/____					
Atividade Física Habitual (Acelerometria)					
Counts/min:		Passos/dia:		Mets/dia:	
Bouts/dia (10 min):		Minutos de AFMV:		Dias utilizados:	
Perfil Lipídico, Glicêmico e Inflamatório					
Fez coleta de sangue? () Sim () Não			Recebeu jejum? () Sim () Não		
Colesterol total (mg/dl): _____		Triglicerídeos (mg/dl): _____		HDL-c (mg/dl): _____	
Glicose (mg/dl): _____		Insulina(μU/ml): _____		LDL-c (mg/dl): _____	
Proteína C-reativa (mg/l): _____		TNF-α (pg/ml) _____		HOMA: _____	
Dímero-D (mg/ml): _____		Adiponectina (μg/ml): _____		Interleucina-6 (pg/ml): _____	
				Interleucina-18 (pg/ml): _____	
Aptidão Muscular					
Abdominal modificado (repetições): _____		Força de prensão manual (kg) _____		D: _____	E: _____
				D: _____	E: _____
ETAPA 3 (Laboratório de Antropometria – CCS/UFSC): ____/____/____					
Antropometria					
	1º Medida	2º Medida	3º Medida	OBS:	
Massa corporal (kg)					
Estatura (cm)					
Perímetro do pescoço					
Perímetro do braço relaxado (cm)					
Perímetro da cintura (cm)					
Perímetro do tórax					
Perímetro da panturrilha					
Perímetro do quadril					
Perímetro cefálico					
Dobra cutânea tricípital (mm)					
Dobra cutânea subescapular (mm)					
Dobra cutânea abdominal (mm)					
Dobra cutânea da panturrilha (mm)					

Análise de Impedância Biolétrica Multifrequencial (BIA)									
Jejum: () Sim () Não		Total		Membros superiores		Membros inferiores		Tronco	
Água intracelular (L):									
Água extracelular (L):									
Proteínas (kg):									
Conteúdo Mineral (g):									
Massa de gordura corporal (kg):									
Massa Muscular Esquelética (kg)									
Resistência:		Reatância:		Taxa Metabólica Basal:				OBS:	
Pletismografia									
Massa gorda (kg):		Densidade corporal (cm ³):				Massa livre de gordura (kg):			
Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA)									
		Gordura (kg)		MIGO (kg)		DMO (g/cm ²)		CMO (g)	
Membros Superiores		D:	E:	D:	E:	D:	E:	D:	E:
Membros Inferiores		D:	E:	D:	E:	D:	E:	D:	E:
Tronco									
Total									
Perfil Cardiovascular									
PAS	1º	3º	PAD	1º	3º	Velocidade de onda de pulso:			
	2º			2º		1º	2º		
Espessura médio-intimal da carótida:									
1º:		2º:		3º:		4º:		5º:	
OBS:									

Aptidão Aeróbia (teste em cicloergômetro)

PAS_{exp}: PAD_{exp}: FC_{exp}: VO_{2 exp}: VCO_{2 exp}: VE_{exp}: Q_{exp}: OMNI:
 PAS: PAD: FC_{máx}: VO_{2 plca}: VCO₂: VE: Q: OMNI:
 Tempo de teste: Watts (final):
 Contra indicação ao exercício? () Sim () Não Se, sim, Qual?

PROTOCOLO INCREMENTAL "RAMPA" (TANER ≤ ESTAGIO II) (cadência de 60 RPM)					
FASE	TOTAL	TESTE	ESCALA	PRESSÃO	
	MIN.	SEG.	WATTS	MINUTOS	OMNI
					PAS/PAD
REPOUSO	1 a 5		0		
AQUECIMENTO	6 a 10		40		
INTERVALO	11 a 15		0		
BASELINE	16 a 19		15		
		00:00:00	15		
TESTE	20	00:00:20	20	1	
		00:00:40	25		
		00:01:00	30		
TESTE	21	00:01:20	35	2	
		00:01:40	40		
		00:02:00	45		
TESTE	22	00:02:20	50	3	
		00:02:40	55		
		00:03:00	60		
TESTE	23	00:03:20	65	4	
		00:03:40	70		
		00:04:00	75		
TESTE	24	00:04:20	80	5	
		00:04:40	85		
		00:05:00	90		
TESTE	25	00:05:20	95	6	
		00:05:40	100		
		00:06:00	105		
TESTE	26	00:06:20	110	7	
		00:06:40	115		
		00:07:00	120		
TESTE	27	00:07:20	125	8	
		00:07:40	130		
		00:08:00	135		
TESTE	28	00:08:20	140	9	
		00:08:40	145		
		00:09:00	150		
TESTE	29	00:09:20	155	10	
		00:09:40	160		
		00:10:00	165		
TESTE	30	00:10:20	170	11	
		00:10:40	175		
		00:11:00	180		
TESTE	31	00:11:20	185	12	
		00:11:40	190		
		00:12:00	195		
TESTE	32	00:12:20	200	13	
		00:12:40	205		
		00:13:00	210		
TESTE	33	00:13:20	215	14	
		00:13:40	220		
		00:14:00	225		
TESTE	34	00:14:20	230	15	
		00:14:40	235		
RECUPERAÇÃO	35 a 39		LIVRE		

Observações:

PROTOCOLO INCREMENTAL "RAMPA" (TANER ≥ ESTAGIO III) (cadência de 60 RPM)					
FASE	TOTAL	TESTE	ESCALA	PRESSÃO	
	MIN.	SEG.	WATTS	MINUTOS	OMNI
					PAS/PAD
REPOUSO	1 a 5		0		
AQUECIMENTO	6 a 10		40		
INTERVALO	11 a 15		0		
BASELINE	16 a 19		15		
		00:00:00	15		
TESTE	20	00:00:15	20	1	
		00:00:30	25		
		00:00:45	30		
		00:01:00	35		
TESTE	21	00:01:15	40	2	
		00:01:30	45		
		00:01:45	50		
		00:02:00	55		
TESTE	22	00:02:15	60	3	
		00:02:30	65		
		00:02:45	70		
		00:03:00	75		
TESTE	23	00:03:15	80	4	
		00:03:30	85		
		00:03:45	90		
		00:04:00	95		
TESTE	24	00:04:15	100	5	
		00:04:30	105		
		00:04:45	110		
		00:05:00	115		
TESTE	25	00:05:15	120	6	
		00:05:30	125		
		00:05:45	130		
		00:06:00	135		
TESTE	26	00:06:15	140	7	
		00:06:30	145		
		00:06:45	150		
		00:07:00	155		
TESTE	27	00:07:15	160	8	
		00:07:30	165		
		00:07:45	170		
		00:08:00	175		
TESTE	28	00:08:15	180	9	
		00:08:30	185		
		00:08:45	190		
		00:09:00	195		
TESTE	29	00:09:15	200	10	
		00:09:30	205		
		00:09:45	210		
		00:10:00	215		
TESTE	30	00:10:15	220	11	
		00:10:30	225		
		00:10:45	230		
		00:11:00	235		
TESTE	31	00:11:15	240	12	
		00:11:30	245		
		00:11:45	250		
		00:12:00	255		
TESTE	32	00:12:15	260	13	
		00:12:30	265		
		00:12:45	270		
		00:13:00	275		
TESTE	33	00:13:15	280	14	
		00:13:30	285		
		00:13:45	290		
		00:14:00	295		
TESTE	34	00:14:15	300	15	
		00:14:30	305		
		00:14:45	310		
RECUPERAÇÃO	35 a 39		LIVRE		

RPM < 60? () OMNI 9? () QR≥1,0? () Hiperventilação e vermelhidão? () FCmáx±10bpm da prevista? ()

APÊNDICE 4. Termo de Consentimento e de Assentimento

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PAIS/RESPONSÁVEIS LEGAIS (GRUPO CASO)

Senhores Pais ou Responsáveis Legais:

Por favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Este termo tem o objetivo de solicitar a sua autorização para que seu(a) filho(a) participe da pesquisa **“SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO – UM ESTUDO CASO-CONTROLE”**. Essa pesquisa tem como coordenador o Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, orientado pelo Dr. Edio Luiz Petroski, professor no Centro de Desportos da Universidade Federal de Santa Catarina. Ela está sendo feita para uma tese de doutoramento e duas dissertações de mestrado.

A participação na pesquisa é de livre vontade e antes de assinar este termo, é importante que você entenda as informações presentes neste documento.

JUSTIFICATIVA: Os medicamentos antirretrovirais reduziram a mortalidade e a infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV, isto é indiscutível. Porém, o vírus e os medicamentos promovem alterações na gordura, nos músculos e nos ossos. Eles aumentam a quantidade de gorduras e açúcares no sangue, além de provocarem uma inflamação nos pacientes, que aumenta o risco de desenvolver doenças no coração e nas artérias. Todas estas alterações diminuem a qualidade de vida do paciente. Embora se saiba que uma boa capacidade física, atividade física e a alimentação estão relacionadas à saúde, são necessários mais estudos em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar a aptidão física, comportamentos de saúde e do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes que vivem com o HIV, em seguimento clínico em um hospital de referência, e seus pares saudáveis, da Grande Florianópolis, Santa Catarina.

PROCEDIMENTOS: A participação irá acontecerá em três encontros (dois no Hospital-Dia e um no Laboratório de Antropometria do CCS/USFC). Serão realizadas as seguintes atividades: a) entrevista, com base em um questionário sobre idade, sexo, nível econômico, consumo alimentar, atividade físicas, percepção da imagem corporal e qualidade de vida, consumo de álcool e tabaco e o estágio de maturação da criança ou adolescente; b) orientação para o uso do acelerômetro, esse aparelho mede a atividade física; ele é pequeno e ficará preso por um cinto na cintura, sendo utilizado o dia todo (de manhã até ir dormir) e retirado apenas para banho ou atividades na água, mas deve ser colocado depois; c) exame de raios-X da mão para avaliação da idade óssea; d) análise dos prontuários médicos do SAE Hospital Dia, para obter: o tempo e tipo dos medicamentos usados, carga viral e células do sistema imunológico, confirmação do HIV; e) coleta de 10 ml de sangue para exame laboratorial das gorduras, açúcares e da inflamação, para isto será necessário jejum de no mínimo 10 horas; f) avaliação da capacidade de esforço físico em bicicleta, em um teste de abdominal e em outro de prensão das mãos em um equipamento que mede a força. Nestes testes o participante será orientado a exercer a sua maior capacidade possível; g) exame da composição corporal (gorduras, músculos e ossos) por medidas corporais e exames mais avançados (pletismografia, densitometria óssea e bioimpedância), o participante estará com roupas confortáveis, pés descalços e imóveis; h) exames do coração e das artérias, como a pressão arterial, a rigidez e espessura das artérias. Para estes exames o participante deverá ficar deitado e imóvel por cerca de 10 minutos; i) um médico do Hospital-Dia também realizará uma avaliação da distribuição da gordura do corpo baseado na observação.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS: O participante poderá se sentir constrangido ao responder sobre atividade física, alimentação, percepção da imagem corporal e comportamentos de saúde, na entrevista. Poderá sentir desconforto na avaliação das medidas corporais. Poderá sentir dor e sofrer hematoma na coleta de sangue. Poderá ter algum dano muscular nos testes de capacidade física. Será exposto a uma pequena radiação nos exames de raios-X. Porém, em todos os exames, testes e avaliações serão tomados todos os cuidados para garantir a total segurança do participante. Para todos os possíveis danos e desconfortos citados serão tomadas as seguintes medidas preventivas: profissionais treinados irão realizar as medidas corporais; será garantido o anonimato e sigilo das informações obtidas; nos exames que emitem a radiação, apesar dela ser igual a um dia de sol, será exposto a

menor quantidade necessária e pelo menor tempo possível; uma enfermeira treinada irá coletar o sangue; todas as condições que contraindiquem o teste de esforço serão avaliadas nos prontuários, numa anamnese e em discussão com os médicos do Hospital-Dia. Mesmo assim, em caso de mal-estar ou qualquer problema por causa da participação no estudo, a equipe de pesquisadores irá dar todo suporte possível.

BENEFÍCIOS: As informações da pesquisa terão um benefício direto, pois permitirão que o(a) Senhor(a) e o (a) participante e os médicos do Hospital-Dia tenham conhecimento sobre todos os resultados individuais, possibilitando identificar se foram satisfatórios ou não para a saúde. Sabendo que o Hospital-Dia e o Hospital Infantil não possuem todos os equipamentos e recursos oferecidos neste estudo, a participação na pesquisa implica em uma avaliação complementar e aprofundada da saúde. Imediatamente após a última etapa, será oferecida uma orientação nutricional e de prática de atividade física individualizadas. Caso algum exame identifique anormalidades na saúde, os médicos do Hospital-Dia poderão tomar as medidas necessárias. Além disso, a participação no estudo contribuirá com importantes informações sobre educação para a saúde, que o participante poderá levar para toda a vida para melhorar a sua saúde. As informações obtidas poderão ajudar a criar programas e ações de saúde para a prevenção de diversos problemas de saúde.

Fica antes garantido que:

- 1) Seu(a) filho(a) somente irá participar da pesquisa com a sua autorização, a partir da entrega desse termo de consentimento livre e esclarecido contendo a sua assinatura;
- 2) Não haverá nenhum gasto aos acompanhantes e participantes e do estudo;
- 3) O nome do participante não será divulgado, garantindo o caráter confidencial das informações obtidas;
- 4) O(a) seu(a) filho(a) terá liberdade para recusar-se a participar da pesquisa e, após aceitar, também poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer tipo de penalização;
- 5) Os participantes e o Hospital-Dia terão acesso aos seus resultados individuais.

O Prof. Edio Luiz Petroski (orientador da pesquisa) estará disponível para esclarecer dúvidas em qualquer etapa da pesquisa, através do e-mail edio.petroski@ufsc.br (edio Luiz Petroski@gmail.com) ou pelo telefone (48) 3721-6348, caso haja interesse.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.



Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Antes de sua realização, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Esse Comitê é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo telefone (48) 32519092 ou pelo email: cephijq@saude.sc.gov.br. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

Senhores Pais:

Por Favor, tire todas as possíveis dúvidas antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo.

*Caso concordem na participação do estudo, rubrique todas as páginas do presente documento e assinie no local indicado na página de assinaturas. Deverão ser preenchidas e assinadas **duas (02) vias** do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, uma delas deverá ser entregue aos pesquisadores e uma via deve ficar com você, responsável pelo participante.*

Eu _____, responsável pelo(a) participante _____ li e entendi todas as informações deste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Meu consentimento para participação do (a) meu (minha) filho (a) na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
- () Meu consentimento para que seja realizada a coleta de sangue com meu (minha) filho (a);

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2015.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Contato: Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário – Trindade – Caixa Postal 476. CEP 88040-900 – Florianópolis, SC, Brasil. e-mail: edio.petroski@ufsc.br. Fone: (48) 3721 6348.

2ª VIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____, responsável pelo(a) participante _____ li e entendi todas as informações deste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Meu consentimento para participação do (a) meu (minha) filho (a) na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
- () Meu consentimento para que seja realizada a coleta de sangue com meu (minha) filho (a).

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2015.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PAIS/RESPONSÁVEIS LEGAIS
(GRUPO CONTROLE)

Senhores Pais ou Responsáveis Legais:

Por Favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Este termo tem o objetivo de solicitar a sua autorização para que seu(a) filho(a) participe da pesquisa **“SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO – UM ESTUDO CASO-CONTROLE”**. Essa pesquisa tem como coordenador o Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, orientado pelo Dr. Edio Luiz Petroski, professor no Centro de Desportos da Universidade Federal de Santa Catarina. Ela está sendo feita para uma tese de doutoramento e duas dissertações de mestrado.

A participação na pesquisa é de livre vontade e antes de assinar este termo, é importante que você entenda as informações presentes neste documento.

JUSTIFICATIVA: Os medicamentos antirretrovirais reduziram a mortalidade e a infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV, isto é indiscutível. Porém, o vírus e os medicamentos promovem alterações na gordura, nos músculos e nos ossos. Eles aumentam a quantidade de gorduras e açúcares no sangue, além de provocarem uma inflamação nos pacientes, que aumenta o risco de desenvolver doenças no coração e nas artérias. Todas estas alterações diminuem a qualidade de vida do paciente. Embora se saiba que uma boa capacidade física, atividade física e a alimentação estão relacionadas à saúde, são necessários mais estudos em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar a aptidão física, comportamentos de saúde e do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes que vivem com o HIV, em seguimento clínico em um hospital de referência, e **seus pares saudáveis**, da Grande Florianópolis, Santa Catarina.

PROCEDIMENTOS: A participação irá acontecerá em dois encontros (um na escola e outro no Laboratório de Antropometria do CCS/USFC). Serão realizadas as seguintes atividades: a) entrevista, com base em um questionário sobre idade, sexo, nível econômico, consumo alimentar, atividade físicas, percepção da imagem corporal e qualidade de vida, consumo de álcool e tabaco e o estágio de maturação da criança ou adolescente; b) orientação para o uso do acelerômetro, esse aparelho mede a atividade física; ele é pequeno e ficará preso por um cinto na cintura, sendo utilizado o dia todo (de manhã até ir dormir) e retirado apenas para banho ou atividades na água, mas deve ser colocado depois; c) coleta de 10 ml de sangue para exame laboratorial das gorduras, açúcares e da inflamação, para isto será necessário jejum de no mínimo 10 horas; d) avaliação da capacidade de esforço físico em bicicleta, em um teste de abdominal e em outro de prensão das mãos em um equipamento que mede a força. Nestes testes o participante será orientado a exercer a sua maior capacidade possível; e) exame da composição corporal (gorduras, músculos e ossos) por medidas corporais e exames mais avançados (pletismografia, densitometria óssea e bioimpedância), o participante estará com roupas confortáveis, pés descalços e imóveis; f) exames do coração e das artérias, como a pressão arterial, a rigidez e espessura das artérias. Para estes exames o participante deverá ficar deitado e imóvel por cerca de 10 minutos.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS: O participante poderá se sentir constrangido ao responder sobre atividade física, alimentação, percepção da imagem corporal e comportamentos de saúde, na entrevista. Poderá sentir desconforto na avaliação das medidas corporais. Poderá sentir dor e sofrer hematoma na coleta de sangue. Poderá ter algum dano muscular nos testes de capacidade física. Será exposto a uma pequena radiação nos exames de raios-X. Porém, em todos os exames, testes e avaliações serão tomados todos os cuidados para garantir a total segurança do participante. Para todos os possíveis danos e desconfortos citados serão tomadas as seguintes medidas preventivas: profissionais treinados irão realizar as medidas corporais; será garantido o anonimato e sigilo das informações obtidas; nos exames que emitem a radiação, apesar dela ser igual a um dia de sol, será exposto a menor quantidade necessária e pelo menor tempo possível; uma enfermeira treinada irá coletar o sangue; todas as

condições que contraindiquem o teste de esforço serão avaliadas nos prontuários, numa anamnese e em discussão com os médicos do Hospital-Dia. Mesmo assim, em caso de mal-estar ou qualquer problema por causa da participação no estudo, a equipe de pesquisadores irá dar todo suporte possível.

BENEFÍCIOS: As informações da pesquisa terão um benefício direto, pois permitirão que o(a) Senhor(a) e o (a) participante e os médicos do Hospital-Dia tenham conhecimento sobre todos os resultados individuais, possibilitando identificar se foram satisfatórios ou não para a saúde. Sabendo que o Hospital-Dia e o Hospital Infantil não possuem todos os equipamentos e recursos oferecidos neste estudo, a participação na pesquisa implica em uma avaliação complementar e aprofundada da saúde. Imediatamente após a última etapa, será oferecida uma orientação nutricional e de prática de atividade física individualizadas. Caso algum exame identifique anormalidades na saúde, os médicos do Hospital-Dia poderão tomar as medidas necessárias. Além disso, a participação no estudo contribuirá com importantes informações sobre educação para a saúde, que o participante poderá levar para toda a vida para melhorar a sua saúde. As informações obtidas poderão ajudar a criar programas e ações de saúde para a prevenção de diversos problemas de saúde.

Fica antes garantido que:

- 1) Seu(a) filho(a) somente irá participar da pesquisa com a sua autorização, a partir da entrega desse termo de consentimento livre e esclarecido contendo a sua assinatura;
- 2) Não haverá nenhum gasto aos acompanhantes e participantes e do estudo;
- 3) O nome do participante não será divulgado, garantindo o caráter confidencial das informações obtidas;
- 4) O(a) seu(a) filho(a) terá liberdade para recusar-se a participar da pesquisa e, após aceitar, também poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer tipo de penalização;
- 5) Os participantes e o Hospital-Dia terão acesso aos seus resultados individuais.

O Prof. Edio Luiz Petroski (orientador da pesquisa) estará disponível para esclarecer dúvidas em qualquer etapa da pesquisa, através do e-mail edio_petroski@ufsc.br (edio_luizpetroski@gmail.com) ou pelo telefone (48) 3721-6348, caso haja interesse.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.



Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Antes de sua realização, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Esse Comitê é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo telefone (48) 32519092 ou pelo email: cephijq@saude.sc.gov.br. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

Senhores Pais:

Por Favor, tire todas as possíveis dúvidas antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo.

*Caso concordem na participação do estudo, rubrique todas as páginas do presente documento e assinhe no local indicado na página de assinaturas. Deverão ser preenchidas e assinadas **duas (02) vias** do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, uma delas deverá ser entregue aos pesquisadores e uma via deve ficar com você, responsável pelo participante.*

Eu _____, responsável pelo(a) participante _____ li e entendi todas as informações deste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

() Meu consentimento para participação do (a) meu (minha) filho (a) na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;

() Meu consentimento para que seja realizada a coleta de sangue com meu (minha) filho (a);

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2016.

Agradeço a colaboração!

Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Contato: Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário – Trindade – Caixa Postal 476. CEP 88040-900 – Florianópolis, SC, Brasil. e-mail: edio.petroski@ufsc.br. Fone: (48) 3721 6348.

2ª VIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____, responsável pelo(a) participante _____ li e entendi todas as informações deste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

() Meu consentimento para participação do (a) meu (minha) filho (a) na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;

() Meu consentimento para que seja realizada a coleta de sangue com meu (minha) filho (a).

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2016.

Agradeço a colaboração!

Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

TERMO DE ASSENTIMENTO

Caro(a) Participante:

Por favor, leia atentamente as instruções abaixo antes de decidir se deseja participar do estudo. Se possível, discuta esse assunto com seus pais ou responsáveis para que seja uma decisão em conjunto.

Este termo tem o objetivo de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO – UM ESTUDO CASO-CONTROLE”**. Essa pesquisa tem como coordenador o Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, orientado pelo Dr. Edio Luiz Petroski, professor no Centro de Desportos da Universidade Federal de Santa Catarina. Ela está sendo feita para uma tese de doutoramento e duas dissertações de mestrado.

A participação na pesquisa é de livre vontade e antes de assinar este termo, é importante que você entenda as informações presentes neste documento.

JUSTIFICATIVA: Os medicamentos reduziram várias complicações à saúde, isto é indiscutível, porém, a doença e os medicamentos promovem alterações na gordura, nos músculos e nos ossos. Eles aumentam a quantidade de gorduras e açúcares no sangue, além de provocarem uma inflamação nos pacientes, que aumenta o risco de desenvolver doenças no coração e nas artérias. Todas estas alterações diminuem a qualidade de vida do paciente. Embora se saiba que uma boa capacidade física, atividade física e a alimentação estão relacionadas à saúde, são necessários mais estudos em crianças e adolescentes.

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar a aptidão física, comportamentos de saúde e do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes em seguimento clínico em um hospital de referência, e seus pares saudáveis, da Grande Florianópolis, Santa Catarina.

PROCEDIMENTOS: A participação irá acontecer em três encontros (dois no Hospital-Dia e um no Laboratório de Antropometria do CCS/USFC). Serão realizadas as seguintes atividades: a) entrevista, com base em um questionário sobre idade, sexo, nível econômico, consumo alimentar, atividade físicas, percepção da imagem corporal e qualidade de vida, consumo de álcool e tabaco e o estágio de desenvolvimento físico b) orientação para o uso do acelerômetro, esse aparelho mede a atividade física; ele é pequeno e ficará preso por um cinto na cintura, sendo utilizado o dia todo (de manhã até ir dormir) e retirado apenas para banho ou atividades na água, mas deve ser colocado depois; c) exame de raios-X da mão para avaliação da idade óssea; d) análise dos prontuários médicos do SAE Hospital Dia, para obter: o tempo e tipo dos medicamentos usados, células do sistema imunológico, confirmação da doença; e) coleta de 10 ml de sangue para exame laboratorial das gorduras, açúcares e da inflamação, para isto será necessário jejum de no mínimo 10 horas; f) avaliação da capacidade de esforço físico em bicicleta, em um teste de abdominal e em outro de preensão das mãos em um equipamento que mede a força. Nestes testes o participante será orientado a exercer a sua maior capacidade possível; g) exame da composição corporal (gorduras, músculos e ossos) por medidas corporais e exames mais avançados (pletismografia, densitometria óssea e bioimpedância), o participante estará com roupas confortáveis, pés descalços e imóveis; h) exames do coração e das artérias, como a pressão arterial, a rigidez e espessura das artérias. Para estes exames o participante deverá ficar deitado e imóvel por cerca de 10 minutos; i) um médico do Hospital-Dia também realizará uma avaliação da distribuição da gordura do corpo baseado na observação.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS: O participante poderá se sentir constrangido ao responder sobre atividade física, alimentação, percepção da imagem corporal e comportamentos de saúde, na entrevista. Poderá sentir desconforto na avaliação das medidas corporais. Poderá sentir dor e sofrer hematoma na coleta de sangue. Poderá ter algum dano muscular nos testes de capacidade física. Será exposto a uma pequena radiação nos exames de raios-X. Porém, em todos os exames, testes e avaliações serão tomados todos os cuidados para garantir a total segurança do participante. Para todos os possíveis danos e desconfortos citados serão tomadas as seguintes medidas preventivas: profissionais treinados irão realizar as medidas corporais; será garantido o anonimato e sigilo das informações obtidas; nos exames que emitem a radiação, apesar dela ser igual a um dia de sol, será exposto a menor quantidade necessária e pelo menor tempo possível; uma enfermeira treinada irá coletar o sangue; todas as condições que contraindiquem o teste de esforço serão avaliadas nos prontuários, numa anamnese e em discussão

com os médicos do Hospital-Dia. Mesmo assim, em caso de mal-estar ou qualquer problema por causa da participação no estudo, a equipe de pesquisadores irá dar todo suporte possível.

BENEFÍCIOS: As informações da pesquisa terão um benefício direto, pois permitirão que o(a) Senhor(a) e os médicos do Hospital-Dia tenham conhecimento sobre todos os resultados individuais, possibilitando identificar se foram satisfatórios ou não para a saúde. Sabendo que o Hospital-Dia e o Hospital Infantil não possuem todos os equipamentos e recursos oferecidos neste estudo, a participação na pesquisa implica em uma avaliação complementar e aprofundada da saúde. Imediatamente após a última etapa, será oferecida uma orientação nutricional e de prática de atividade física individualizadas. Caso algum exame identifique anormalidades na saúde, os médicos do Hospital-Dia poderão tomar as medidas necessárias. Além disso, a participação no estudo contribuirá com importantes informações sobre educação para a saúde, que o participante poderá levar para toda a vida para melhorar a sua saúde. As informações obtidas poderão ajudar a criar programas e ações de saúde para a prevenção de diversos problemas de saúde.

Fica antes garantido que:

- 1) Para sua participação na pesquisa, você deve entregar este termo assinado e também deve ter a autorização dos seus pais ou responsáveis legais;
- 2) Não haverá nenhum gasto aos acompanhantes e participantes e do estudo;
- 3) O seu nome não será divulgado, garantindo o caráter confidencial das informações obtidas;
- 4) Você terá liberdade para recusar-se a participar da pesquisa e, após aceitar, também poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer tipo de penalização;
- 5) Os participantes e o Hospital-Dia terão acesso aos seus resultados individuais.

O Prof. Edio Luiz Petroski (orientador da pesquisa) estará disponível para esclarecer dúvidas em qualquer etapa da pesquisa, através do e-mail edio.petroski@ufsc.br (edioluizpetroski@gmail.com) ou pelo telefone (48) 3721-6348, caso haja interesse.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.



Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Antes de sua realização, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Esse Comitê é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo telefone (48) 32519092 ou pelo email: cephijq@saude.sc.gov.br. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

Caro(a) participante:

*Por favor, tire todas as possíveis dúvidas antes de decidir se deseja participar do estudo. Caso concorde em participar do estudo, rubriche todas as páginas do presente documento e assine no local indicado na página de assinaturas. Deverão ser preenchidas e assinadas **duas (02) vias** do TERMO DE ASSENTIMENTO, uma delas deverá ser entregue aos pesquisadores e uma via deve ficar com você, responsável pelo participante.*

Eu _____ li e entendi todas as informações deste termo de assentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Concordo em participar na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
- () Meu assentimento para que seja realizada a coleta de sangue.

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2015.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Contato: Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário – Trindade – Caixa Postal 476. CEP 88040-900 – Florianópolis, SC, Brasil. e-mail: edio.petroski@ufsc.br. Fone: (48) 3721 6348.

2ª VIA DO TERMO DE ASSENTIMENTO

Eu _____ li e entendi todas as informações deste termo de assentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Concordo em participar na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
- () Meu assentimento para que seja realizada a coleta de sangue.

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2015.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

TERMO DE ASSENTIMENTO

Caro(a) Participante:

Por Favor, leia atentamente as instruções abaixo antes de decidir se deseja participar do estudo. Se possível, discuta esse assunto com seus pais ou responsáveis para que seja uma decisão em conjunto.

Este termo tem o objetivo de convidar-lo(a) para participar da pesquisa "**SAÚDE POSITIVA DA CRIANÇA E ADOLESCENTE: DIAGNÓSTICO DA APTIDÃO FÍSICA, DE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS E DO RISCO CARDIOMETABÓLICO – UM ESTUDO CASO-CONTROLE**". Essa pesquisa tem como coordenador o Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, orientado pelo Dr. Edio Luiz Petroski, professor no Centro de Desportos da Universidade Federal de Santa Catarina. Ela está sendo feita para uma tese de doutoramento e duas dissertações de mestrado.

A participação na pesquisa é de livre vontade e antes de assinar este termo, é importante que você entenda as informações presentes neste documento.

JUSTIFICATIVA: Os medicamentos antirretrovirais reduziram a mortalidade e a infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV, isto é indiscutível. Porém, o vírus e os medicamentos promovem alterações na gordura, nos músculos e nos ossos. Eles aumentam a quantidade de gorduras e açúcares no sangue, além de provocar uma inflamação nos pacientes, que aumenta o risco de desenvolver doenças no coração e nas artérias. Todas estas alterações diminuem a qualidade de vida do paciente. Embora se saiba que uma boa capacidade física, atividade física e a alimentação estão relacionadas à saúde, são necessários mais estudos em crianças e adolescentes que vivem com o HIV.

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar a aptidão física, comportamentos de saúde e do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes que vivem com o HIV, em seguimento clínico em um hospital de referência, e **seus pares saudáveis**, da Grande Florianópolis, Santa Catarina.

PROCEDIMENTOS: A participação irá acontecer em dois encontros (um na Escola e outro no Laboratório de Antropometria do CCS/USFC). Serão realizadas as seguintes atividades: a) entrevista, com base em um questionário sobre idade, sexo, nível econômico, consumo alimentar, atividade físicas, percepção da imagem corporal e qualidade de vida, consumo de álcool e tabaco e o estágio de maturação da criança ou adolescente; b) orientação para o uso do acelerômetro, esse aparelho mede a atividade física; ele é pequeno e ficará preso por um cinto na cintura, sendo utilizado o dia todo (de manhã até ir dormir) e retirado apenas para banho ou atividades na água, mas deve ser colocado depois; c) coleta de 10 ml de sangue para exame laboratorial das gorduras, açúcares e da inflamação, para isto será necessário jejum de no mínimo 10 horas; d) avaliação da capacidade de esforço físico em bicicleta, em um teste de abdominal e em outro de preensão das mãos em um equipamento que mede a força. Nestes testes o participante será orientado a exercer a sua maior capacidade possível; e) exame da composição corporal (gorduras, músculos e ossos) por medidas corporais e exames mais avançados (pletismografia, densitometria óssea e bioimpedância), o participante estará com roupas confortáveis, pés descalços e imóveis; f) exames do coração e das artérias, como a pressão arterial, a rigidez e espessura das artérias. Para estes exames o participante deverá ficar deitado e imóvel por cerca de 10 minutos.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS: O participante poderá se sentir constrangido ao responder sobre atividade física, alimentação, percepção da imagem corporal e comportamentos de saúde, na entrevista. Poderá sentir desconforto na avaliação das medidas corporais. Poderá sentir dor e sofrer hematoma na coleta de sangue. Poderá ter algum dano muscular nos testes de capacidade física. Será exposto a uma pequena radiação nos exames de raios-X. Porém, em todos os exames, testes e avaliações serão tomados todos os cuidados para garantir a total segurança do participante. Para todos os possíveis danos e desconfortos citados serão tomadas as seguintes medidas preventivas: profissionais treinados irão realizar as medidas corporais; será garantido o anonimato e sigilo das informações obtidas; nos exames que emitem a radiação, apesar dela ser igual a um dia de sol, será exposto a menor quantidade necessária e pelo menor tempo possível; uma enfermeira treinada irá coletar o sangue; todas as condições que contraindiquem o teste de esforço serão avaliadas nos prontuários, numa anamnese e em discussão com os médicos do Hospital-Dia. Mesmo assim, em caso de mal-estar ou qualquer problema por causa da participação no estudo, a equipe de pesquisadores irá dar todo suporte possível.

BENEFÍCIOS: As informações da pesquisa terão um benefício direto, pois permitirão que o(a) Senhor(a) e os médicos do Hospital-Dia tenham conhecimento sobre todos os resultados individuais, possibilitando identificar se foram satisfatórios ou não para a saúde. Sabendo que o Hospital-Dia e o Hospital Infantil não possuem todos os equipamentos e recursos oferecidos neste estudo, a participação na pesquisa implica em uma avaliação complementar e aprofundada da saúde. Imediatamente após a última etapa, será oferecida uma orientação nutricional e de prática de atividade física individualizadas. Caso algum exame identifique anormalidades na saúde, os médicos do Hospital-Dia poderão tomar as medidas necessárias. Além disso, a participação no estudo contribuirá com importantes informações sobre educação para a saúde, que o participante poderá levar para toda a vida para melhorar a sua saúde. As informações obtidas poderão ajudar a criar programas e ações de saúde para a prevenção de diversos problemas de saúde.

Fica antes garantido que:

- 1) Para sua participação na pesquisa, você deve entregar este termo assinado e também deve ter a autorização dos seus pais ou responsáveis legais;
- 2) Não haverá nenhum gasto aos acompanhantes e participantes e do estudo;
- 3) O seu nome não será divulgado, garantindo o caráter confidencial das informações obtidas;
- 4) Você terá liberdade para recusar-se a participar da pesquisa e, após aceitar, também poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer tipo de penalização;
- 5) Os participantes e o Hospital-Dia terão acesso aos seus resultados individuais.

O Prof. Edio Luiz Petroski (orientador da pesquisa) estará disponível para esclarecer dúvidas em qualquer etapa da pesquisa, através do e-mail edio.petroski@ufsc.br (edioluizpetroski@gmail.com) ou pelo telefone (48) 3721-6348, caso haja interesse.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.



Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Antes de sua realização, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Esse Comitê é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo telefone (48) 32519092 ou pelo email: cephjq@saude.sc.gov.br. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

Caro(a) participante:

*Por Favor, tire todas as possíveis dúvidas antes de decidir se deseja participar do estudo. Caso concorde em participar do estudo, rubrique todas as páginas do presente documento e assine no local indicado na página de assinaturas. Deverão ser preenchidas e assinadas **duas (02) vias** do TERMO DE ASSENTIMENTO, uma delas deverá ser entregue aos pesquisadores e uma via deve ficar com você, responsável pelo participante.*

Eu _____ li e entendi todas as informações deste termo de assentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Concordo em participar na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
() Meu assentimento para que seja realizada a coleta de sangue.

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2016.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

Contato: Edio Luiz Petroski

Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário – Trindade – Caixa Postal 476. CEP 88040-900 – Florianópolis, SC, Brasil. e-mail: edio.petroski@ufsc.br. Fone: (48) 3721 6348.

2ª VIA DO TERMO DE ASSENTIMENTO

Eu _____ li e entendi todas as informações deste termo de assentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento:

- () Concordo em participar na coleta de dados referente ao preenchimento dos questionários, realização dos testes físicos, medidas da composição corporal, do desenvolvimento físico e participação em todas as etapas de coleta;
() Meu assentimento para que seja realizada a coleta de sangue.

Assinatura (pais/responsável)

Assinatura (criança/adolescente)

Assinatura (pesquisador)

Florianópolis - SC, ____ de _____ de 2016.

Agradeço a colaboração!
Prof. Dr. Edio Luiz Petroski

APÊNDICE 5. Artigo aceito para publicação na *Pediatric Exercise Science*.

de Lima et al.

Aerobic Fitness and Physical Activity in HIV+

<https://doi.org/10.1123/pes.2017-0036>

Aerobic Fitness and Moderate to Vigorous Physical Activity in Children and Adolescents Living with HIV

Luiz Rodrigo Augustemak de Lima, Diego Augusto Santos Silva, and Kelly Samara da Silva

Federal University of Santa Catarina

Andreia Pelegrini

State University of Santa Catarina

Isabela de Carlos Back and Edio Luiz Petroski

Federal University of Santa Catarina

Aims: To examine aerobic fitness, total moderate to vigorous physical activity (MVPA) and also patterns in terms of MVPA between children and adolescents with human immunodeficiency virus (HIV) and controls, and to determine whether differences, if any, are associated with HIV, sex and highly active antiretroviral therapy (HAART). **Methods:** A cross-sectional analysis was carried out with 130 children and adolescents, aged between 8 and 15 years, divided into two groups (HIV group= 65 patients, control group= 65 healthy participants). Total MVPA was measured by accelerometers and 5 and 10-min bouts were estimated. The peak oxygen uptake (peak $\dot{V}O_2$) was measured by breath-by-breath respiratory exchange in an incremental cycle ergometer test. **Results:** HIV-positive participants had lower peak $\dot{V}O_2$ (39.2 ± 6.8 vs. 44.5 ± 9.1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), lower bouts of MVPA of 5-min (19.7 ± 16.6 vs. 26.6 ± 23.5) and 10-min (3.6 ± 3.9 vs. 5.8 ± 7.2), but similar total MVPA (49.5 ± 28.9 vs. 49.1 ± 30.6 $\text{min}\cdot\text{day}^{-1}$). HIV infection in untreated, nonprotease inhibitors (PI)-based HAART and PI-based HAART patients was associated with 8.5 (95%CI= $12.5-4.6$), 7.1 (95%CI= $10.6-3.6$) and 4.5 (95%CI= $7.0-2.0$) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ of peak $\dot{V}O_2$. **Conclusion:** Children and adolescents with HIV demonstrated lower aerobic fitness compared with the controls and the absence of HAART increased peak $\dot{V}O_2$ impairment. Lower bouts of MVPA were also observed in HIV group despite the similar values of total MVPA of controls.

Keywords: cardiorespiratory fitness, exercise, sports, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, youth

Children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus (HIV), by mother-to-child transmission experience the chronic effects of the HIV infection as well as the adverse effects of long-term exposure to highly active antiretroviral therapy (HAART), which places them at risk for morphological, metabolic

and cardiovascular abnormalities (15). Chronic conditions which affect health in childhood and adolescence, generally limit participation in physical activities and sports, as a consequence of real or perceived limitations imposed by the disease (33). This hypoactivity-deconditioning cycle leads to muscle deconditioning, which invariably causes a reduction in functional capacity (33). This predisposes pediatric HIV patients to metabolic and cardiovascular complications. However, the increasing levels of physical activity and aerobic fitness are associated with the metabolic, morphologic and cardiovascular health in childhood and adolescence (18) and protect from metabolic syndrome in adulthood (14).

The studies comparing physical activity of children with HIV with healthy controls have produced divergent results, while some found lower levels of physical activity (22,35), others showed similar values between groups (12,17). These divergences occur in part due to the differences in the measurement methods, which include

De Lima, Silva, and Petroski are with the Federal University of Santa Catarina, Research Center in Kinanthropometry and Human Performance, Sports Center, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. da Silva is with the Federal University of Santa Catarina, Research Center in Physical Activity and Health, Sports Center, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Pelegrini is with the State University of Santa Catarina, Center of Health and Sport Sciences, Florianópolis/SC, Brazil. Back is with the Federal University of Santa Catarina, Department of Pediatrics, Medical School, Florianópolis/SC, Brazil. Address author correspondence to Luiz Rodrigo Augustemak de Lima at rodrigo.augustemak@ufsc.br.

APÊNDICE 6. Artigo submetido à *PLOS One* para publicação.

27/06/2017

Submission Confirmation for PONE-D-17-23893 - [EMID:41ec78018b2e8c3a]

Assunto **Submission Confirmation for PONE-D-17-23893 - [EMID:41ec78018b2e8c3a]**
De PLOS ONE <em@editorialmanager.com>
Remetente <em.pone.0.541001.d13259f9@editorialmanager.com>
Para Luiz Rodrigo Augustemak de Lima <rodrigo.augustemak@ufsc.br>
Responder para PLOS ONE <plosone@plos.org>
Data 23.06.2017 05:11



PONE-D-17-23893

Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study
PLOS ONE

Dear Prof. Augustemak de Lima,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-17-23893.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <http://pone.edmgr.com/>. If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

We'd like to learn more about your experience with peer review. For journals that make them available, do you ever read the peer review history that accompanies a published journal article?

Yes, I have read publicly posted peer reviews. <http://surveys.plos.org/s3/pONEAuReadPosted?answer=YesRead>

I am familiar with publicly posted peer reviews, but have not read them. <http://surveys.plos.org/s3/pONEAuReadPosted?answer=YesFamiliar>

I have not seen publicly posted peer reviews before. <http://surveys.plos.org/s3/pONEAuReadPosted?answer=NeverSeen>

Thank you for your support of PLOS ONE.

Kind regards,
PLOS ONE

APÊNDICE 7. Artigo submetido à *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* para publicação.

13/07/2017

Scand J Med Sci Sports: SJMSS-O-566-17 has been submitted

Assunto **Scand J Med Sci Sports: SJMSS-O-566-17 has been submitted**
De Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports
<onbehalfof+SJMSSedoffice+wiley.com@manuscriptcentral.com>
Remetente <onbehalfof+SJMSSedoffice+wiley.com@manuscriptcentral.com>
Para <rodrigo.augustemak@ufsc.br>, <augustemak@gmail.com>
Cópia <rodrigo.augustemak@ufsc.br>, <augustemak@gmail.com>,
<isabela.c.back@gmail.com>, <everson.nunes@ufsc.br>,
<diego.augusto@ufsc.br>, <edioluizpetroski@gmail.com>
Responder para <SJMSSedoffice@wiley.com>
Data 13.07.2017 14:49



13-Jul-2017

Dear Professor Lima,

Your manuscript entitled "AEROBIC FITNESS AND PHYSICAL ACTIVITY ARE INVERSELY ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR RISK IN HIV+ CHILDREN AND ADOLESCENTS" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.

Your manuscript ID is SJMSS-O-566-17.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence.

The review process is usually completed within 10 weeks, but can take longer, depending on reviewer availability (e.g. during holiday periods or if an alternative reviewer needs to be approached). This time frame includes selecting and inviting reviewers, awaiting their response to the request, consideration of the reviews by the assigned Editor and, finally, the Senior Section Editor's decision and communication with the author. Please be patient during this process and it would be much appreciated if you would not email the Editorial Office to enquire about the status of your manuscript until a period of at least 10 weeks has lapsed. You can track the progress of your paper using the tracking facility in your Author Centre.

If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/sjms> and edit your user information as appropriate.

Please note that accepted papers, submitted after April 1 2014, will be published in our e-only section and not in print.

Please be aware that any accepted article which exceeds 6 printed pages will be charged. Excess pages must be paid for at a rate of GBP 165 per page. Review papers are as a rule not charged for excess pages, but should not exceed 10 printed pages. Papers will be invoiced upon publication. One printed page contains about 5,400 letters, space between words included (but not tables and figures).

Thank you for submitting your manuscript to the Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.

Yours sincerely,

Liz Caloi
Senior Editorial Assistant
Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports