

EFEITOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIV

Effects of antiretroviral therapy on heart rate variability and functional capacity in children's and adolescents with HIV

CARNEIRO C D L, DE BARROS B S, DA SILVA B G A, GONÇALVES A C B, OLIVEIRA D M S, PONTES L S, ROCHA L S O, ROCHA R S B, SOBRAL L L, SANTOS M C S. *Efeitos da terapia antirretroviral na variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade funcional de crianças e adolescentes com HIV*. *R. bras. Ci. e Mov* 2020; 28(3):261-271.

RESUMO: O uso da terapia antirretroviral pode causar alterações da função cardíaca e da capacidade funcional em indivíduos com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Objetivou-se analisar os efeitos da terapia antirretroviral na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e na capacidade funcional em crianças e adolescentes com HIV. Estudo do tipo analítico e transversal. Participaram do estudo 28 indivíduos com idades entre 6 e 13 anos, divididos em dois grupos: GHIV (indivíduos com HIV) e GC (indivíduos controle) e realizada coleta da VFC em repouso na posição supina e teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Para a comparação das variáveis foram realizados os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon. Foi adotado $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$). Ao comparar os grupos, foram observadas diferenças estatísticas significativas para as variáveis do domínio da frequência da VFC, onde se notam maiores valores da alta frequência no GHIV, da baixa frequência e da razão entre a baixa e alta frequência no GC. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos demais índices da VFC, bem como na distância percorrida e prevista no TC6. Crianças e adolescentes com HIV em uso da terapia antirretroviral apresentaram índices significativamente melhores da VFC no domínio da frequência quando comparados com indivíduos sem o vírus, porém ambos os grupos apresentam modulação autonômica geral semelhante. A capacidade funcional foi menor no GHIV, mas sem diferenças significantes.

Palavras-chave: Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Testes de Função Cardíaca; Teste de Esforço; Pediatria; HIV.

ABSTRACT: The use of antiretroviral therapy may cause changes in cardiac function and functional capacity in individuals with Human Immunodeficiency Virus (HIV). The aim of this study was to analyze the effects of antiretroviral therapy on heart rate variability (HRV) and functional capacity in children and adolescents with HIV. Analytic and cross-sectional study. Twenty eight individuals with ages between 6 and 13 years have participated, divided into two groups: GHIV (individuals with HIV) and CG (control individuals) and done HRV collection at rest in the supine position and 6-minute walk test (6MWT). Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used to compare the variables. It was adopted $\alpha = 5\%$ ($p < 0.05$). When comparing the groups, significant statistical differences were observed for the variables of the HRV frequency domain, where are noted higher values of the high frequency in GHIV, the low frequency and the ratio between the low and high frequency in the CG. No significant differences were found between the groups in the other HRV indexes, as well as in the roamed distance and predicted in the 6MWT. Children and adolescents with HIV in use of antiretroviral therapy had significantly better rates of HRV in the frequency domain when compared with individuals without the virus, but both groups had similar general autonomic modulation. Functional capacity was lower in GHIV, but without significant differences.

Key words: Highly Active Antiretroviral Therapy; Heart Function Tests; Exercise Test; Pediatrics; HIV.

Carlos Diego Lisboa
Cameiro¹
Brenison Souza de
Barros²
Bruno Giovanni Afonso
da Silva²
Ana Camila Baetas
Gonçalves³
Daniella Meneses
Seawright Oliveira³
Lucieny da Silva Pontes³
Larissa Salgado de
Oliveira Rocha³
Rodrigo Santiago Barbosa
Rocha³
Luciane Lobato Sobral³
Márcio Clementino de
Souza Santos³

¹ Universidade Federal do
Pará

² Universidade Federal de
São Paulo

³ Universidade do Estado
do Pará

Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) representa um grave problema de saúde pública. Apesar da quantidade de campanhas e ações acerca da prevenção e atenção aos indivíduos com o vírus, observa-se tendência de aumento do número de infectados, especialmente na população jovem¹.

Foi observado um aumento significativo na incidência de casos em crianças de 5 a 12 anos e nos menores de 05 anos, destacando a Região Norte por elevada taxa nesta última faixa etária em relação às demais regiões do Brasil. No período de 2005 a 2014 houve crescimento de casos de 2,6 para 4,4 por 100.000 habitantes nessa região².

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) tem sido fundamental para redução dos casos de transmissão vertical e morbimortalidade na população pediátrica com HIV. Entretanto, o aumento da expectativa de vida se contrapõe aos efeitos adversos vinculados ao uso prolongado da TARV, desenvolvendo anormalidades de ordem metabólica, como a Síndrome Lipodistrófica Associada ao HIV (SLHIV). A SLHIV é caracterizada por alterações como resistência à insulina, dislipidemia e anormalidades na distribuição da gordura corporal, elevando as chances de desenvolvimento de complicações cardiovasculares³.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) se mostra eficaz para a identificação de disfunções do sistema nervoso autônomo e predição da saúde cardiovascular. Alta variabilidade indica boa adaptação fisiológica, enquanto que baixa variabilidade representa mal funcionamento fisiológico⁴.

Alterações na capacidade funcional podem limitar a realização de atividades de vida diária, afinal a imunossupressão progressiva predispõe o indivíduo HIV positivo ao desenvolvimento de doenças oportunistas e progressiva perda de peso como uma das maiores complicações debilitantes. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é um teste de esforço submáximo que fornece informações sobre a tolerância do indivíduo na realização de exercícios, sendo, desta forma, utilizado na avaliação da capacidade funcional de indivíduos de diversas idades^{5,6}.

No Brasil, há poucos estudos discutindo os efeitos colaterais da TARV na população pediátrica⁷. A identificação precoce de alterações cardíacas e funcionais permite o estabelecimento de intervenção adequada para evitar complicações, melhorando a qualidade de vida de pessoas com HIV⁸.

A principal causa de morbimortalidade dos indivíduos com HIV refere-se às doenças que acometem os sistemas cardiovascular e pulmonar. A instituição da TARV constitui-se a principal via de prevenção contra essas possíveis alterações destes sistemas^{9,10}. Com base nestas informações, o objetivo desta pesquisa foi analisar os efeitos da terapia antirretroviral na VFC e a capacidade funcional em crianças e adolescentes com HIV.

Métodos

Estudo analítico e transversal, realizado no período de dezembro de 2015 a outubro de 2016, no Laboratório de Estudos do Movimento Humano com pacientes triados na Unidade de Referência Materno Infantil e Adolescente, em Belém-PA. Obteve aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Estado do Pará, sob parecer de número 1.363.351. Todas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos (Res. 466/12) do Conselho Nacional de Saúde foram obedecidas.

Os voluntários foram divididos em dois grupos: o GHIV foi composto por indivíduos com idade entre 6 e 13 anos, de ambos os gêneros, sem discriminação de etnia, classe social ou escolaridade, infectados por transmissão vertical, diagnóstico clínico/laboratorial de infecção pelo HIV e em uso da terapia antirretroviral há pelo menos um ano, enquanto que o GC foi composto por indivíduos sem HIV, com características etárias e antropométricas semelhantes as do GHIV.

Foram excluídos indivíduos com doenças oportunistas em atividade, obesos, asmáticos, com cardiopatia congênita, cirurgia ou traumatismo torácico e abdominal recente, não colaborativos aos testes, além de casos onde ocorreram falhas na coleta da VFC evidenciada durante sua análise. Para o GHIV foram excluídos também indivíduos que desconheciam a infecção pelo vírus.

Os responsáveis que aceitaram a participação do menor na pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Voluntários com 12 anos completos ou maiores de 12 anos assinaram também o Termo de Assentimento Informado Livre e Esclarecido.

Após a seleção, mensurou-se o peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) dos voluntários. Posteriormente, era realizada a coleta da VFC e o TC6.

A mensuração da altura, em metros (m), e do peso, em quilogramas (kg), era realizada por meio da balança antropométrica Filizola®. O IMC foi calculado pelo quociente da massa corporal, em kg, pela estatura, em m².

A coleta da Variabilidade da Frequência Cardíaca era realizada com o indivíduo em repouso na posição supina, durante 15 minutos, mantendo respiração espontânea, após um período de repouso de 10 minutos nesta posição. A captação era realizada por um monitor de frequência cardíaca modelo RS800CX (POLAR Electro OY®, Finlândia), através de uma cinta com o receptor, colocada ao nível do processo xifóide do indivíduo. Após a coleta, os dados foram transferidos para o programa Polar ProTrainer 5 e analisados no programa Kubios HRV (KUBIOS OY®, Finlândia).

Em relação ao comportamento da VFC foram analisados índices lineares, como a Média dos Intervalos RR e o Domínio da Frequência, representado pela Baixa Frequência (BF), Alta Frequência (AF) e a relação entre ambas (BF/AF), além de métodos não lineares, representados

pelos índices SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea dos intervalos RR), SD2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos) e Entropia de Shannon.

O TC6 foi baseado na padronização da American Thoracic Society¹¹, adaptando-o para as crianças (estímulo verbal realizado de 20 em 20 segundos). O cálculo da distância prevista para cada voluntário foi realizado conforme a fórmula proposta por Priesnitz¹².

Os dados obtidos foram armazenados no programa Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation®, EUA) e analisados pelo software Biostat 5.0 (Instituto MAMIRAUÁ®, Amazonas). Foi utilizado o teste de D'Agostino para avaliar a normalidade dos dados. Pelo fato dos mesmos apresentarem-se não paramétricos, a comparação das variáveis se deu pelos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon, seguido do Teste de Correlação Linear de Pearson para determinar a correlação entre as variáveis iRR e Distância Percorrida no TC6. Foi adotado $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$).

Resultados

A amostra do estudo foi de 28 indivíduos com idades entre 6 e 13 anos, sendo 16 (57,1%) do sexo masculino e 12 (42,9%) do sexo feminino. O GHIV foi composto por 13 indivíduos, sendo 9 (69,2%) do sexo masculino e 4 (30,8%) do sexo feminino. O GC foi composto por 15 indivíduos, sendo 7 (55,5%) do sexo masculino e 8 (44,5%) do sexo feminino. Os grupos não diferiram estatisticamente ($p > 0,05$) quanto às características antropométricas, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas da amostra.

Variáveis	GHIV (n=13)	GC (n=15)	P
Idade (anos)	9,69 $\pm$ 1,93	9,2 $\pm$ 1,89	0,25
Altura (m)	1,29 $\pm$ 0,12	1,34 $\pm$ 0,14	0,11
Peso (kg)	27,53 $\pm$ 7,48	33,23 $\pm$ 10,77	0,08
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	16,06 $\pm$ 1,49	17,41 $\pm$ 2,35	0,051

Dados Apresentados por Média $\pm$ Desvio Padrão.

Observa-se na tabela 2 que houve diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos para as variáveis do domínio da frequência, onde se notam maiores valores da BF e da razão BF/AF no GC, e da AF no GHIV. Foram encontrados valores similares das variáveis SD2 e ES entre os grupos.

Tabela 2. Comparação dos índices da VFC entre os grupos.

Variáveis	GHIV (n=13)	GC (n=15)	P
iRR (ms)	748,7 $\pm$ 118,1	706,6 $\pm$ 91,8	0,22
SDNN (ms)	50,67 $\pm$ 10,4	90,88 $\pm$ 13,5	0,03*
rMSSD (ms)	20,6 $\pm$ 8,5	35,4 $\pm$ 10,3	0,03*
pNN50 (%)	5,5 $\pm$ 2,4	7,5 $\pm$ 3,6	0,15
SDNNi (ms)	48,15 $\pm$ 12,3	50,12 $\pm$ 22,13	0,4
SDANN (ms)	70,2 $\pm$ 18,35	75,23 $\pm$ 15,17	0,4
LF (u.n)	41,2 $\pm$ 18,1	48,4 $\pm$ 12,03	0,046*
HF (u.n)	58,8 $\pm$ 18,1	51,6 $\pm$ 12,03	0,046*

LF/HF (ms²)	0,98 ± 1,08	1,08 ± 0,57	0,034*
SD1 (ms)	49,1 ± 43,07	33,7 ± 17,3	0,22
SD2 (ms)	67,1 ± 32,4	66,2 ± 27,4	0,46
ES	2,87 ± 0,3	2,84 ± 0,2	0,25

Dados apresentados por Média ± Desvio Padrão; iRR: Média dos Intervalos RR; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms); rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SDANN: desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms; SDNNi: média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expresso em ms; LF: Baixa Frequência; HF: Alta Frequência; U.N: Unidades Normalizadas; LF/HF: Razão da Baixa Frequência pela Alta Frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea dos intervalos RR; SD2: desvio padrão dos intervalos RR contínuos; ES: Entropia de Shannon. *Significância de $p < 0,05$.

Em relação ao TC6, a distância percorrida pelo GC foi maior quando comparado com o GHIV, porém não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos quanto às distâncias percorridas e previstas (tabela 3).

Tabela 3. Comparação das distâncias percorridas e previstas no TC6 pelos indivíduos do GHIV e GC.

Variáveis	GHIV (n=13)	GC (n=15)	P
Distância Percorrida (m)	502,1 ± 49,1	522 ± 57,4	0,12
Distância Prevista (m)	580,3 ± 37,7	577,3 ± 35,5	0,45

Dados apresentados por Média ± Desvio Padrão.

A correlação entre as médias de intervalos RR e a distância percorrida no TC6 não demonstrou significância estatística ($p > 0,05$), além de fraca correlação ($r = -0,004$) no GHIV. Por outro lado, houve diferença significativa ($p < 0,05$) e forte correlação ($r = 0,714$) no GC, conforme apresentadas nas figuras 1 e 2.

Figura 1. Correlação entre a média dos intervalos RR e a distância percorrida no TC6 no GHIV. r: coeficiente de correlação de Pearson.

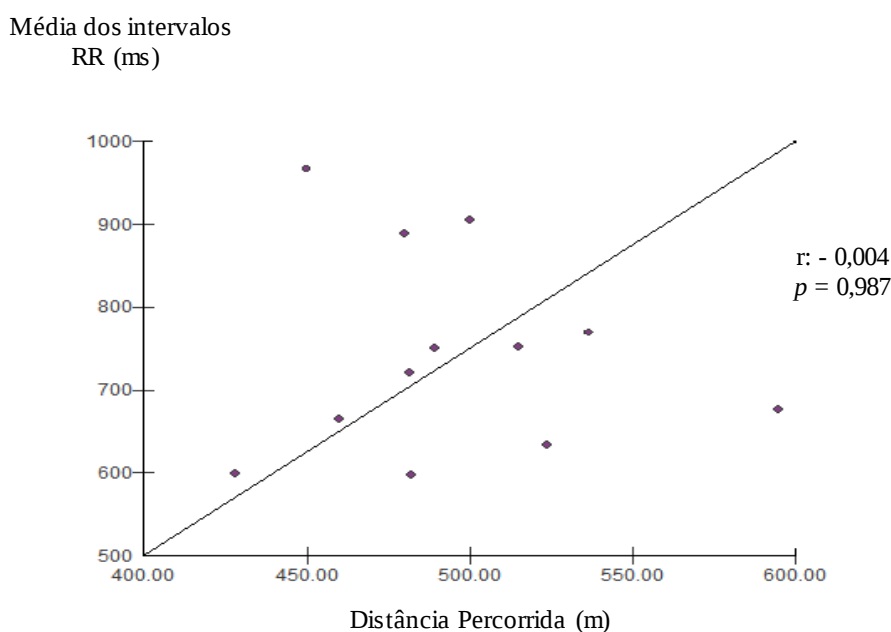
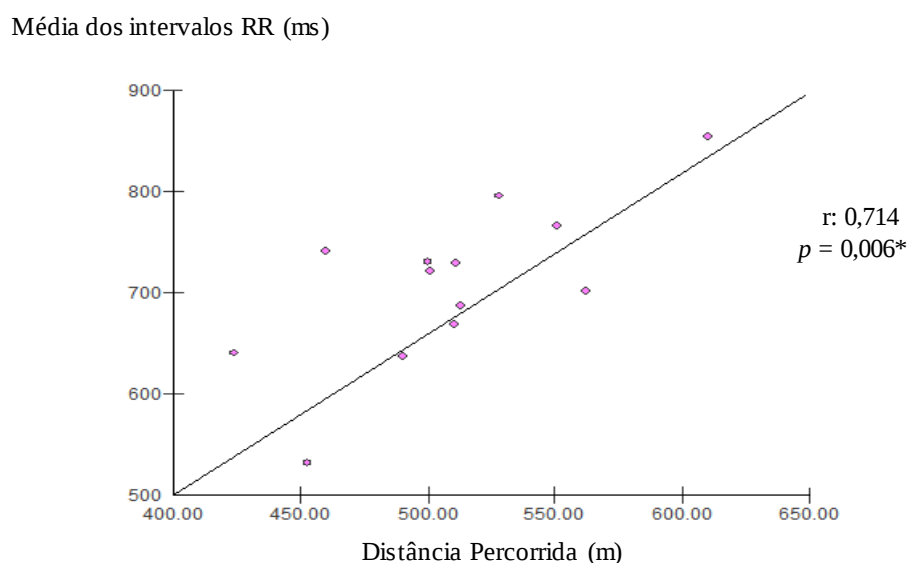


Figura 2. Correlação entre a média dos intervalos RR e a distância percorrida no TC6 no GC. iRR: r: coeficiente de correlação de Pearson; *Significância de $p < 0,05$.



Discussão

Alguns estudos^{7, 13} demonstraram que a infecção vertical pelo HIV repercute no crescimento da criança resultando em parâmetros antropométricos inferiores quando comparados com indivíduos sem o vírus. Apesar da utilização da TARV favorecer o incremento de peso e estatura, seu uso não é capaz de reverter os efeitos da doença sobre o crescimento, o que justifica a presença de achados antropométricos inferiores no GHIV em nosso estudo. Entretanto, não é possível excluir a possibilidade de que tal comprometimento seja devido à desnutrição alimentar, pois não foram avaliados dados referentes às condições nutricionais dos voluntários.

A avaliação da função cardíaca é importante, mesmo em indivíduos assintomáticos, tendo em vista que alterações cardiovasculares podem ocorrer devido associação das consequências do uso contínuo da TARV com anormalidades próprias da infecção pelo HIV^{14, 15}.

A investigação da saúde cardiovascular em indivíduos com HIV em uso de antirretrovirais ainda tem gerado resultados controversos. O estudo de Sainz¹⁶ analisou a função cardíaca de 64 indivíduos, com média de idade de 14 anos, infectados verticalmente pelo HIV em uso de TARV e comparou com um grupo de indivíduos HIV negativo, por meio da realização de ecocardiograma, não obtendo diferenças quanto a função cardíaca entre os grupos. Por outro lado, Idris¹⁷ verificou que crianças infectadas que utilizam a medicação têm paredes ventriculares mais espessas e câmaras cardíacas mais dilatadas quando comparadas com o grupo controle.

Em adultos, o estudo de Wongcharoen¹⁸ demonstrou valores inferiores para todos os índices lineares da VFC em pacientes com HIV comparados com o grupo controle, porém não foi encontrada correlação entre a função autonômica e o tempo de infecção ou tempo de uso da

medicação. Contudo, foi encontrada forte correlação inversa entre determinadas variáveis e a quantidade de triglicerídeos.

No GC, valores similares entre BF e AF evidenciam equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático. O predomínio da AF evidenciada no GHIV consiste em um bom indicador da saúde cardiovascular, pois, assim como a redução da relação BF/AF, evidencia predomínio da modulação parassimpática no coração¹⁹.

Na análise não linear, o melhor índice SD1 encontrado no GHIV reafirma a predominância desta atividade parassimpática. Valores similares entre os grupos dos índices SD2 e ES, os quais indicam, respectivamente, a variabilidade global do indivíduo e a complexidade da modulação autonômica¹⁹, evidenciam ausência de diferenças significantes na regulação cardiovascular geral dos indivíduos avaliados.

Estes resultados indicam um ponto positivo do uso da TARV na população pediátrica: a mesma não causa efeitos prejudiciais na VFC. Contudo, uma hipótese para não terem sido encontrados piores índices na VFC nas crianças do GHIV deve-se ao fato de que a maioria dos voluntários (12 indivíduos) deste grupo não tem a confirmação diagnóstica da SLHIV, o que nos leva a entender que boa parte desta amostra não apresenta alterações que constituam riscos cardiovasculares.

O uso do TC6 vem sendo utilizado para avaliação funcional de indivíduos, obtendo informações sobre o funcionamento de seus sistemas durante o exercício submáximo. Tal teste demonstra-se reprodutível, inclusive, para crianças²⁰.

Indivíduos infectados pelo HIV em uso da TARV apresentam redução de sua capacidade anaeróbica e aeróbica, repercutindo em redução da tolerância ao exercício. Tal declínio pode ser explicado por disfunções mitocondriais, menor massa muscular, deficiência de coordenação muscular, redução do nível de atividade física, dentre outros fatores^{21, 22}. Estas informações são ratificadas em neste estudo, no qual os indivíduos do GHIV percorreram menor distância no TC6 comparando com o predito e com o GC, porém sem diferenças significantes.

O exercício físico implica em alterações nos mecanismos reguladores autonômicos do sistema cardiovascular, onde se observa redução da atividade vagal e elevação da atividade simpática durante o esforço. Alterações neste regulamento refletem na tolerância do indivíduo frente ao exercício²³.

Neste estudo, no GC há significância estatística e forte correlação entre um dos índices da VFC com a distância percorrida no teste, algo não evidenciado no GHIV. Acredita-se que a medicação possa induzir uma menor adaptação da VFC durante o exercício físico, repercutindo assim na distância percorrida no teste.

Já foi demonstrado em diversos estudos^{14, 24, 25} que o treinamento físico pode ser um procedimento coadjuvante no tratamento por gerar benefícios, como melhora de parâmetros antropométricos e funcionais e redução de manifestações da SLHIV, repercutindo em minimização de possíveis complicações cardiovasculares e melhora da capacidade funcional.

O estudo apresenta algumas limitações. Não foi possível avaliação de indivíduos HIV positivos que não fazem uso da TARV, o que se mostraria útil para esclarecer se as alterações encontradas são decorrentes da infecção em si ou pelo uso da terapia. Também não foi realizada análise da quantidade de células TCD4, perfil lipídico e nível de atividade física dos voluntários. A escassez de pesquisas sobre o tema em pacientes pediátricos para comparação dos achados também pode ser considerada uma limitação.

Conclusão

Crianças e adolescentes com HIV submetidos à terapia antirretroviral apresentaram melhores índices da VFC no domínio da frequência quando comparados com indivíduos sem o vírus, com diferenças significantes nos índices BF, AF e BF/AF, porém ambos os grupos tiveram modulação autonômica geral semelhante. A capacidade funcional foi menor no grupo de indivíduos com o vírus, mas sem diferenças significantes.

Referências

1. Pereira BS, Costa MCO, Amaral MTR, Costa HS, Silva CAL, Sampaio VS. Fatores associados à infecção pelo HIV/AIDS entre adolescentes e adultos jovens matriculados em Centro de Testagem e Aconselhamento no Estado da Bahia, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(3): 747-758, 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico - AIDS e DST*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.98p.
3. Medeiros DC, Galvão HA, Melo JP, Medeiros RCSC, Silva TAL, Medeiros JA, et al. Somatótipo e imagem corporal em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Med Esporte*. 2016; 22(1):54-58.
4. Amaral MF, Silva ML, Pinto TR, Pessoa BP, Figueiredo PHS, Diniz GCLM. Comparação entre a Variabilidade da Frequência Cardíaca de Jovens Tabagistas e Não Tabagistas. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(6):450-256.

5. Esposito JG, Thomas SG, Kingdon L, Ezzat S. Anabolic growth hormone action improves submaximal measures of physical performance in patients with HIV-associated wasting: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289(3): 494-503.

6. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/ severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(3):250-257.

7. Dos Reis LC, de Carvalho Rondó PH, de Souza Marques HH, José Negri 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):1255-1261.

8. Passos AIM. Avaliação de parâmetros funcionais respiratórios em pacientes adultos infectados pelo HIV. [dissertação]. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2011.

9. Costa, C. Infecções Pulmonares na Aids. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Uerj.* Ano 9, 2010.

10. Jamal LF, Moherdaui F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(1):104-110.

11. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;16(6):111-117.

12. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference Values for the 6-min Walk Test in Healthy Children Aged 6–12 Years. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44(12):1174-1179.

13. Bassichetto KC, Bergamaschi DP, Frainer DE, Garcia VR, Trovões EA. Weight and height of people living with HIV/AIDS attended by the Brazilian National Health System. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(3):622-632.

14. Lazzaratto AR, Pereira FB, Harthmann AA, Bazzo KO, Vicenzi FL, Sprinz E. Treinamento físico no risco de doença isquêmica cardíaca em sujeitos HIV/AIDS em uso de TARV. *Rev Bras Med Esporte*. 2014; 20(3): 233-236.
15. Silva ML, Nassar SM, Silva AP, Ponce LL, Pires MM. Biventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiogram in children vertically infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):403-407.
16. Sainz, T, Álvarez-Fuente M, Fernández-Jiménez R, González-Tomé MI, de José MI, Ramos JT et al. Cardiac Function in Vertically HIV-infected Children and Adolescents in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5): 125-131.
17. Idris NS, Cheung MM, Grobbee DE, Burgner D, Kurniati N, Uiterwall CS. Cardiac Effects of Antiretroviral-Naïve versus Antiretroviral-Exposed HIV Infection in Children. *PLoS One*. 2016;11(1).
18. Wongcharoen W, Khienprasit K, Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Chattipakorn N. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(5):450-256.
19. Souza NM, Rossi RC, Vanderlei FM, Vitor ALR, Bernardo AFB, Gonçalves ACCR, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas. *Journal of Human Growth and Development* 2012; 23(2): 328-333.
20. Martins R, Gonçalves RM, Mayer AF, Schivinski CIS. Confiabilidade e reprodutibilidade do teste de caminhada de seis minutos em crianças saudáveis. *Fisioter Pesq*. 2014;21(3):279-284.
21. Ramos E, Gutierrez-Teissonniere S, Conde JG, Baez-Cordova JA, Guzman-Villar B, Lopategui-Corsino E, et al. Anaerobic Power and Muscle Strength in Human Immunodeficiency Virus-Positive Preadolescents. *PM R*. 2012;4(3):171-175.
22. Gomes Neto M, Conceição CS, Ogalha C, Brites C. Aerobic capacity and health-related quality of life in adults HIV-infected patients with and without lipodystrophy. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):76-80.

23. Alves LAA, de Oliveira JB, Alves RL, Figueiredo PHS, Peixoto MFD, Lima MMO. Comparação da modulação autonômica cardíaca durante esforço de fumantes e não fumantes. Rev Bras Med Esporte. 2015;21(6): 462-466.
24. Juchem GMV, Lazzarotto AR. Treinamento Físico na Síndrome Lipodistrófica: Revisão Sistemática. Rev Bras Med Esporte. 2010;16(4): 310-313.
25. Mendes EL, Andaki ACR, Amorim PRS, Natali AJ, Brito CJ, de Paula SO. Treinamento físico para indivíduos HIV positivo submetidos à HAART: efeitos sobre parâmetros antropométricos e funcionais. Rev Bras Med Esporte. 2013; 19 (1): 16-21.