

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Naiára Casarin

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NO BALANÇO AUTONÔMICO
CARDIOVASCULAR EM SUJEITOS COM HIV**

Santa Maria, RS
2017

Naiára Casarin

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NO BALANÇO AUTONÔMICO
CARDIOVASCULAR EM SUJEITOS COM HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Marcos Vargas da Silva

Santa Maria, RS, Brasil
2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Casarin, Naiára
INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NO BALANÇO AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM
SUJEITOS COM HIV / Naiára Casarin.- 2017.
40 p.; 30 cm

Orientador: Antônio Marcos Vargas da Silva
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2017

1. HIV 2. Carga Viral 3. Terapia Antirretroviral de
Alta Atividade 4. . Doenças do Sistema Nervoso Autônomo I.
Vargas da Silva, Antônio Marcos II. Título.

Naiára Casarin

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NO BALANÇO AUTONÔMICO
CARDIOVASCULAR EM SUJEITOS COM HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovado em 17 de agosto de 2017:

Antônio Marcos Vargas da Silva, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Fábio Lopes Pedro, Dr. (UNIFRA)

Luis Ulisses Signori, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2017

RESUMO

INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO BALANÇO AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM SUJEITOS COM HIV

AUTORA: Naiára Casarin

ORIENTADOR: Antônio Marcos Vargas da Silva

O uso da terapia antirretroviral (TARV) no Human Immunodeficiency Virus (HIV), está associado ao aumento do risco de desenvolver doença cardiovascular. A disfunção autonômica é relatada, levando ao desequilíbrio simpático e parassimpático e maior morbimortalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico e risco cardiovascular em sujeitos com HIV. Foram avaliados 60 pacientes com HIV, oriundos do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria e do Ambulatório Casa Treze de Maio, em Santa Maria/RS, subdivididos em três grupos: com TARV e carga viral não detectável (GTCV-; n=20); com TARV e carga viral detectável (GTCV+; n=20); sem TARV e carga viral detectável (GsTCV+; n=20). O controle autonômico cardiovascular foi avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo e da frequência, com um frequencímetro de pulso marca Polar modelo 810i. Foram utilizados os registros obtidos em respiração controlada (12 respirações por minuto; relação I:E=1/3), durante 10 minutos. O escore de risco de Framingham foi utilizado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares. Os resultados obtidos demonstram que grupos não diferiram quanto ao sexo, idade e índice de massa corporal. A carga viral foi menor no GTCV+ do que no GsTCV+. A contagem de T-CD4 foi maior no GTCV- do que nos demais. Na análise da VFC, a frequência cardíaca (FC) foi maior no GsTCV+ ($77,6 \pm 12,7$ bpm) do que no GTCV- ($66,2 \pm 11,9$ bpm; $p < 0,01$). A pontuação no Escore de Framingham e a probabilidade de risco cardiovascular não diferiram entre os grupos. Conclui-se que o uso de TARV e o melhor controle virológico atenuam a resposta de FC, o que sugere redução do trabalho cardíaco em repouso e pode repercutir em melhores desfechos clínicos em pacientes com HIV.

Palavras-Chave: HIV. Carga Viral. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

INFLUENCE OF VIROLOGICAL CONTROL AND ANTIRETROVIRAL THERAPY ON AUTONOMIC CARDIOVASCULAR BALANCE IN HIV SUBJECTS

AUTHOR: Naiára Casarin

ADVISOR: Antônio Marcos Vargas da Silva

The use of antiretroviral therapy (ART) in Human Immunodeficiency Virus (HIV) is associated with the increase of risks of developing cardiovascular disease. The autonomic dysfunction is reported and consequently resulting in sympathetic and parasympathetic imbalance and morbi-mortality growth. The objective of this study was to evaluate the effects of ART and virological control regarding autonomic balance and cardiovascular risks on HIV people. Sixty HIV patients were evaluated from the Infectious Diseases Clinic AT University Hospital of Santa Maria (HUSM) and Casa Treze of Maio Clinic at Santa Maria/RS, subdivided in three groups: ART and undetectable viral load (GTCV-; n=20); ART and detectable viral load (GTCV+; n=20); and without ART and detectable viral load (GsTCV+; n=20). The autonomic cardiovascular control was calculated taking into consideration the heart rate variability (HRV) in the control of time and frequency with a Polar heart rate monitor watch model 810i. The registers acquired in controlled respiration (12 breaths a minute; relation I:E=1/3) were used, during 10 minutes. The Framingham Risk Score was employed in order to evaluate the risks of cardiovascular events. The results demonstrate the groups did not differ regarding gender, age and body mass index. The viral load was smaller in GTCV+ rather than GsTCV+. The T-CD4 numeration was bigger in GTCV- rather than others. In the HRV analysis, the heart rate (HR) was bigger in GsTCV+ ($77,6 \pm 12,7$ bpm) than GTCV- ($66,2 \pm 11,9$ bpm; $p < 0,01$). The Framingham Risk Score and probability of cardiovascular risks did not differ among the groups. It is concluded that the use of ART and a better virological control reduce the HR response, which suggests a reduction of cardiac work in repose and it is able of deflecting in better clinic outcomes concerning HIV patients.

Keywords: HIV. Viral Load. Antiretroviral Therapy, Highly Active. Autonomic Nervous System Diseases.

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	6
2	ARTIGO CIENTÍFICO	12
2.1	Resumo	13
2.2	Abstract.....	13
2.3	Introdução.....	14
2.4	Métodos	14
2.5	Resultados.....	17
2.6	Discussão	18
2.7	Conclusão.....	21
2.8	Referências bibliográficas.....	21
3	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
	APÊNDICES.....	28
	Apêndice A – Termo de Consentimento livre e esclarecido.....	29
	Apêndice B – Ficha de avaliação.....	31
	ANEXOS	32
	Anexo A – Valores Predidos pela Sociedade Europeia de Cardiologia.....	33
	Anexo B – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	34
	Anexo C – Escore de risco cardiovascular de Framingham	35
	Anexo D – Normas para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia ..	36

APRESENTAÇÃO

Segundo dados de 160 países abrangidos pela UNAIDS, em 2015, foram registrados 2,1 milhões de novas infecções pelo vírus da Human Immunodeficiency Virus (HIV) em todo o mundo, totalizando 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV. Desde a primeira meta global em 2003, as mortes relacionadas com a Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) reduziram 43% (UNAIDS, 2016). No Brasil, de 1980 a junho de 2016, foram notificados 842.710 casos de AIDS e, anualmente, são registrados, em média, 41,1 mil casos nos últimos cinco anos. No ano de 2015, foram notificados 32.321 casos de infecção pelo HIV, com maior concentração de casos nas regiões Sudeste (40,4%) e Sul (22,5%). Foram identificados, até dezembro de 2015, 303.353 óbitos cuja causa básica foi a AIDS (BRASIL, 2016).

Com o aumento do uso da terapia antirretroviral (TARV), a cobertura global atingiu 46% no final de 2015, principalmente nos países mais afetados, como na África do Sul, que passou de 24% (2010) para 54%. Números estes que colocam o país no primeiro lugar em quantidade de pessoas em tratamento para o vírus HIV, cerca de 3,4 milhões (UNAIDS, 2016). A meta de tratamento até 2020, baseada em novas pesquisas sobre os melhores regimes de tratamento, diagnóstico, eficiência e eficácia, é 90% vivendo com HIV e sabendo do seu diagnóstico, 90% das pessoas com HIV positivo aceitarem realizar o tratamento e 90% das pessoas em TARV apresentarem carga viral indetectável (UNAIDS, 2016).

A TARV torna menos frequentes as manifestações clínicas decorrentes do HIV, aprazando o desenvolvimento da AIDS e melhora o prognóstico e qualidade de vida pela redução da carga viral, reconstituindo o sistema imunológico dos sujeitos com o vírus. A supressão viral, considerada valores inferiores a 50 cópias/mL, seguida do aumento da contagem de linfócitos T-CD4 são associados a diminuição do risco de novas infecções oportunistas e, conseqüentemente, redução da morbidade e mortalidade (WALENSKY et al., 2006).

Com a era da TARV, as pessoas com o vírus HIV vivem mais tempo e, com isso, apresentam maior risco de desenvolver doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares. Doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, índice aumentado de desenvolver disfunção autonômica e morte súbita, são alguns dos riscos relatados por estudos anteriores (BARNES; LACSON; BAHRAMI, 2017; STRIJDOM et al., 2017; UYSAL et al., 2017).

Os fatores de risco para desenvolver doença cardiovascular nos sujeitos com HIV em uso de TARV incluem a maior prevalência de hipertensão, diabetes, dislipidemia, hiperglicemia e lipodistrofia comparados com sujeitos sem HIV. Importante também ressaltar que os hábitos de vida como fumo, consumo excessivo de álcool e uso de drogas ilícitas, contribuem ainda mais para o desenvolvimento de doença cardiovascular (BLOOMFIELD; LEUNG, 2017; VOLPE et al., 2017). A fisiopatologia da doença cardiovascular associada ao HIV é decorrente da interação da inflamação, efeitos diretos da proteína do HIV, disfunção imune, efeito de drogas e desnutrição. Ocorre que a replicação viral do HIV, translocação microbiana e reinfecções levam a um ambiente pró-inflamatório acelerando a aterosclerose. Níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios interleucina (IL)-6 e D-dímero estão associados a taxas elevadas de infarto agudo do miocárdio, o que por sua vez, eleva a mortalidade por todas as causas em sujeitos infectados pelo HIV (BLOOMFIELD; LEUNG, 2017).

A fisiopatologia causadora da infecção do HIV associada ao risco de doenças cardiovascular se deve a uma combinação de ativação imune devido ao HIV e coinfeções, infecção direta no músculo liso e depleção profunda e irreversível nos linfócitos T, com translocação microbiana, acarreta um estado inflamatório crônico. Os linfócitos T reativos e macrófagos foram correlacionados com risco de doença cardiovascular e a mortalidade por todas as causas (SIEDNER, 2016). A dislipidemia e o risco cardiovascular aumentaram com o tempo nas pessoas que vivem com HIV e foram detectadas principalmente mudanças nos níveis de triglicerídeos, LDL e HDL, sendo que, os sujeitos que faziam uso de TARV apresentaram aumento de triglicerídeos e LDL, com diminuição do HDL. A infecção pelo HIV mostrou-se fator significativo no desenvolvimento de doença cardiovascular devida a resposta inflamatória persistente. Este estudo foi realizado comparando pacientes HIV que nunca usaram TARV, pacientes que já usaram TARV mas no momento da coleta não estavam fazendo uso e pacientes em uso contínuo de TARV (UYSAL et al., 2017).

A baixa contagem de T-CD4, a alta contagem de T-CD8 e carga viral > 50 cópias/mL são preditores independentes de risco de infarto do miocárdio nos indivíduos infectados pelo HIV (LANG et al., 2012). Há um aumento de 44% do risco de infarto do miocárdio no HIV comparados com soronegativos, independente dos fatores de risco tradicionais de doença cardiovascular, resultado esse devido a imunodeficiência associada ao HIV e maior duração da TARV (SILVERBERG et al., 2014). Lichtenstein

et al. (LICHTENSTEIN et al., 2010) também encontraram associação independente ao aumento do risco de eventos cardiovasculares com a menor contagem de T-CD4.

Em um estudo multicêntrico com 616 homens com HIV e 383 homens saudáveis, foi encontrada maior prevalência e extensão da aterosclerose coronária na angiografia coronariana nos homens com HIV. Além disso, a estenose da artéria coronária superior a 50% foi associada a baixa contagem de células T-CD4 e ao tratamento mais longo com TARV. Estes resultados que sugerem maiores riscos de eventos cardiovasculares (POST et al., 2014).

O escore de risco cardiovascular de Framingham vem sendo utilizado nesta população para avaliar o risco de evento cardiovascular em 10 anos. É relatado, em estudo anterior, aumento de 20% a 25% do risco de desenvolver evento cardiovascular nos sujeitos com HIV, através deste instrumento (BLOOMFIELD; LEUNG, 2017). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (BRASIL, 2013) recomenda a avaliação do risco cardiovascular por esse instrumento e que seja feita como rotina em todas as pessoas com o vírus HIV. Porém questiona-se a validade do instrumento para esta população, pelo fato do primeiro estudo, a Coorte Original, ter sido iniciada em 1948 em Massachusetts- EUA, antes da epidemia do HIV (1977) (DAWBER, MEADORS, MOORE, 1951; OPPENHEIMER, 2005).

O sistema nervoso autônomo (SNA) é uma estrutura reguladora que proporciona adaptação aos estímulos, através nervos aferentes e eferentes ao coração, pelo sistema simpático em todo o miocárdio e pelo sistema parassimpático para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular. É um dos responsáveis pelo controle do sistema cardiovascular, por isso da importância do equilíbrio entre sistema simpático e parassimpático (CHOW et al., 2011; VANDERLEI et al., 2009).

Alterações na frequência cardíaca, ou variabilidade da frequência cardíaca (VFC), demonstram a habilidade do coração em adaptar-se aos vários estímulos, tanto fisiológicos como do ambiente externo e, por isso, são normais e esperadas. Desse modo, a VFC demonstra as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, que pode ser usada para mensurar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, durante períodos curtos ou prolongados, tanto em indivíduos saudáveis como em portadores de patologias (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996; VANDERLEI et al., 2009). O aumento da atividade simpática vem acompanhado da síndrome metabólica, hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica, arritmia e

cardiomiopatia. Já a diminuição da ativação parassimpática tem sido observada com o envelhecimento e no comprometimento do barorreflexo e do quimiorreflexo (CHOW et al., 2011; VANDERLEI et al., 2009).

A Sociedade Europeia de Cardiologia (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996) elaborou um documento com os objetivos de padronizar a nomenclatura e desenvolver definições de termos, especificar métodos de medição padrão, definir correlatos fisiológicos e fisiopatológicos, descrever aplicações clínicas atualmente apropriadas e identificar áreas para pesquisa futura. Neste documento estão os valores preditos da VFC (ANEXO A).

A VFC pode ser analisada através de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência. Pelo cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos intervalos RR é analisado o domínio do tempo. O domínio da frequência é feito pela análise espectral dos intervalos RR ordenados. Os parâmetros no domínio do tempo abordam a magnitude da variabilidade e fornecem informações sobre a modulação global da VFC, refletindo geralmente mais a modulação parassimpática. As medidas do domínio da frequência fornecem informações sobre a quantidade de variabilidade ocorrida, em diferentes frequências, em função das oscilações periódicas da frequência cardíaca. Além disso, a discriminação entre atividade parassimpática e simpática pode ser inferida a partir da análise de domínio de frequência (CHOW et al., 2011; LOPES et al., 2014; MARÃES, 2010; VANDERLEI et al., 2009).

Em indivíduos saudáveis, a VFC é alta, aumento da atividade parassimpática, devido a boa adaptação do SNA em diferentes situações. Já a baixa VFC, aumento da atividade simpática, indica adaptação anormal e insuficiente do SNA, podendo inferir mau funcionamento fisiológico. Então, a avaliação da VFC permite analisar o controle neural cardíaco, tem a vantagem de ser uma técnica não invasiva e seletiva da função autonômica, além de ser um recurso metodológico simples e de fácil aplicação (CAMBRI et al., 2008; MAHESHWARI et al., 2016; VANDERLEI et al., 2009).

A disfunção autonômica está associada ao aumento do risco de desenvolver doença cardiovascular e mortalidade na população em geral, além de ser relacionada com a ocorrência de aterosclerose. Para investigar esta associação, foi realizado um estudo com 124 sujeitos com e sem doença cardiovascular prévia, através da avaliação da função autonômica, marcadores inflamatórios e grau de aterosclerose carotídea. Concluiu-se que a inflamação é mediadora da resposta à diminuição da VFC e ao aumento da aterosclerose (ULLERYD et al., 2017). Em uma coorte de 12.543 sujeitos

de meia idade, de ambos os sexos, raça branca e negra, em acompanhamento por 13 anos, foi descoberto que a VFC baixa em repouso foi associada independentemente ao maior risco de morte súbita cardíaca (MAHESHWARI et al., 2016).

É demonstrando na literatura que a disfunção autonômica pode ser um mecanismo subjacente a morte súbita nos sujeitos com HIV em uso de TARV. O HIV pode afetar a regulação vagal do coração levando a alteração na frequência cardíaca e na VFC. Foi encontrada menor VFC em estudo realizado com mulheres com HIV comparadas com mulheres sem o vírus, indicando aumento do tônus simpático (HEILMAN et al., 2013). Uma meta-análise da VFC no HIV em pacientes com TARV comparados com grupo não infectado confirmou redução na função autonômica e aumento da dominância simpática no grupo HIV, com menor modulação da frequência cardíaca e tônus vagal diminuído. O aumento da atividade simpática está associado com alta morbidade, inflamação e resposta prejudicada à TARV nos sujeitos com HIV (MCINTOSH, 2016).

Em apenas 12 semanas de TARV, foi verificado que os sujeitos com HIV apresentaram redução da resposta endotelial vascular e da VFC, indicando má saúde cardiovascular, sendo um dos possíveis mecanismos da relação entre a inflamação persistente e morte precoce. Foi observado que níveis mais altos de marcadores inflamatórios circulantes foram associados à redução da resposta endotelial vascular e à redução da VFC (BESTAWROS et al., 2015).

Um estudo com 16 sujeitos com HIV, em uso prolongado de TARV, comparados com 12 sujeitos saudáveis, avaliou a VFC e encontraram aumento da frequência cardíaca de repouso no grupo HIV, bem como uma diminuição em SDNN e RMSSD. O SDNN baixo indica uma diminuição geral na modulação parassimpática e simpática da frequência cardíaca. Já o RMSSD reflete o grau de modulação parassimpática da frequência cardíaca e, assim, o valor mais baixo encontrado indica influência parassimpática prejudicada na frequência cardíaca (LEBECH et al., 2007).

Apesar da prevalência de doença cardiovascular associada a TARV, a interrupção ou atraso da medicação é prejudicial, apresentando risco 70% maior de desenvolver doença cardiovascular em comparação com o tratamento contínuo (LACSON; BARNES; BAHRAMI, 2017). Importantes eventos cardiovasculares apresentaram frequência cinco vezes maior do que as infecções oportunistas em pessoas com interrupção do tratamento (SIEDNER, 2016).

Diante do referencial exposto, pretende-se, com este estudo, avaliar os efeitos da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico e risco cardiovascular em sujeitos com HIV que estejam ou não fazendo uso de terapia antirretroviral com ou sem supressão viral, para analisar os possíveis fatores que influenciam na VFC nesta população.

Esta dissertação foi estruturada em cinco partes. A primeira, destinada à introdução geral e à revisão de literatura; a segunda, ao artigo científico formatado conforme normas do periódico ao qual será submetido; a terceira, às conclusões do estudo; a quarta, ao referencial bibliográfico utilizado, e a quinta, aos apêndices e anexos do estudo. O artigo científico será apresentado segundo as normas do periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ANEXO C), classificado em Qualis B1, na área Interdisciplinar, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e com o Fator de Impacto 1,19 definido pela Thompson Reuters.

ARTIGO CIENTÍFICO**INFLUÊNCIA DO CONTROLE VIROLÓGICO E DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL
NO BALANÇO AUTÔNOMICO CARDIOVASCULAR EM SUJEITOS COM HIV****INFLUENCE OF VIROLOGICAL CONTROL AND ANTIRETROVIRAL THERAPY ON
AUTONOMIC CARDIOVASCULAR BALANCE IN HIV SUBJECTS****Balanço autonômico cardiovascular em sujeitos com HIV**

Descritores: HIV. Carga Viral. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo.

Keywords: HIV. Viral Load. Antiretroviral Therapy, Highly Active. Autonomic Nervous System Diseases.

RESUMO

Fundamento: A disfunção autonômica é relatada em pacientes com Human Immunodeficiency Virus (HIV), induzindo maiores taxas de morbimortalidade. No entanto, a influência da carga viral e da terapia antirretroviral (TARV) sobre o balanço autonômico cardiovascular carece de maior elucidação.

Objetivo: Avaliar a influência da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico e risco cardiovascular em sujeitos com HIV.

Método: Estudo transversal com 60 pacientes com HIV, subdivididos em três grupos: com TARV e carga viral não detectável (GTCV-; n=20), com TARV e carga viral detectável (GTCV+; n=20) e sem TARV e carga viral detectável (GsTCV+; n=20). O controle autonômico cardiovascular foi avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo e da frequência. O escore de risco de Framingham foi utilizado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares.

Resultado: Os grupos não diferiram quanto ao sexo, idade e índice de massa corporal. A carga viral foi menor no GTCV+ do que no GsTCV+. A contagem de T-CD4 foi maior no GTCV- do que nos demais. Na VFC, a frequência cardíaca foi maior no GsTCV+ (77,6±12,7 bpm) do que no GTCV- (66,2±11,9 bpm; p<0,01). As demais variáveis da VFC, a pontuação no Escore de Framingham e a probabilidade de risco cardiovascular não diferiram entre os grupos.

Conclusão: O uso de TARV e o melhor controle virológico atenuam a resposta de frequência cardíaca, o que sugere redução do trabalho cardíaco em repouso e pode repercutir em melhores desfechos clínicos em pacientes com HIV.

ABSTRACT

Background: The autonomic dysfunction is reported in Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients, instigating larger rates of morbi-mortality. However, the influence of virological load and antiretroviral therapy (ART) on autonomic cardiovascular balance lacks more clarification.

Objective: To evaluate the influence of ART and virological control concerning the autonomic balance and cardiovascular risks in HIV people.

Method: A cross-sectional study with 60 HIV patients, subdivided in three groups: ART and undetectable viral load (GTCV-; n=20); ART and detectable viral load (GTCV+; n=20); and without ART and detectable viral load (GsTCV+; n=20). The autonomic cardiovascular control was evaluated according to the heart rate variability (HRV), in the control of time and frequency. The Framingham Risk Score was used in order to calculate the risk of cardiovascular events.

Results: The groups did not differ regarding gender, age and body mass index. The viral load was smaller in GTCV+ rather than GsTCV+. The T-CD4 numeration was bigger in GTCV- rather than others. In the HRV analysis, the heart rate (HR) was bigger in GsTCV+ (77,6±12,7 bpm) than GTCV- (66,2±11,9 bpm; p<0,01). The other variable of HRV, Framingham Risk Score and the probability of cardiovascular risks did not differ among the groups.

Conclusion: The use of ART and a better virological control reduce the HR response, which suggests a reduction of cardiac work in repose and it is able of deflecting in better clinic outcomes concerning HIV patients.

Introdução

Estima-se que, no Brasil, o número de pessoas vivendo com o Human Immunodeficiency Virus (HIV) é de 830 mil e, segundo o Ministério da Saúde, 15 mil pessoas morrem anualmente devido a causas relacionadas com a Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). O país tem atualmente uma das maiores coberturas da terapia antirretroviral (TARV) entre os países de renda baixa e média, com 64% das pessoas que vivem com HIV em tratamento antirretroviral¹.

O uso da TARV vem sendo associada ao aumento de fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e síndromes metabólicas²⁻⁴. As doenças cardiovasculares são causa comum de morbidade e mortalidade nos indivíduos com o vírus HIV e a segunda causa de mortes não associadas à AIDS⁵. Aliado a isso, a disfunção autonômica vem sendo relatada como uma alteração nos pacientes com HIV em uso de TARV, levando ao desequilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática, que são essenciais para a homeostasia do sistema cardiorrespiratório⁶. O HIV altera o balanço autonômico, resultando no aumento da atividade simpática, associado com alta morbidade, inflamação e resposta prejudicada a TARV. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma avaliação não invasiva do ritmo cardíaco, utilizada como indicador de disfunção autonômica cardíaca, que vem sendo empregada para analisar o sistema nervoso autônomo nesta população⁷.

A prevalência de disfunção autonômica em pacientes com HIV ainda necessita de maiores investigações, especialmente para avaliar o impacto da TARV na modulação autonômica cardiovascular. Ainda, a influência da carga viral sobre o sistema nervoso autônomo carece de maior elucidação, tanto em pacientes com e sem TARV. Diante disso, o objetivo desta investigação foi avaliar os efeitos da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico cardiovascular e risco cardiovascular em sujeitos com HIV.

Métodos

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sob o protocolo número

30302414.0.0000.5346, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra por conveniência foi composta por sujeitos maiores de 18 anos, portadores do vírus HIV acompanhados no Ambulatório de Doenças Infecciosas (DI) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e no Ambulatório Casa Treze de Maio, do município de Santa Maria - RS, entre os meses de agosto de 2014 e abril de 2017. Os grupos foram pareados por sexo e idade e subdivididos em: sujeitos com HIV em TARV, com carga viral não detectável, ou seja, <50 cópias/ml (GTCV-); sujeitos com HIV em TARV, com carga viral detectável (GTCV+); sujeitos com HIV sem TARV com carga viral detectável (GsTCV+). Os pacientes em uso de TARV deveriam estar em tratamento há pelo menos três meses.

Foram excluídos os sujeitos com disfunção cognitiva que impedisse a realização das avaliações, portadores de marcapasso cardíaco, com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, doença de chagas, tuberculose, doença vascular periférica em membros inferiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatias periféricas, doença cerebrovascular e/ou músculo-esqueléticas crônicas. Também foram excluídos gestantes e sujeitos dependentes de álcool ou drogas ilícitas, em uso de medicamentos antiarrítmicas, betabloqueadores e/ou estatinas.

Conforme a agenda dos ambulatórios, os sujeitos foram contatados logo após a consulta médica de rotina e os que preenchessem os critérios de inclusão foram convidados a participar. Mediante a entrevista e a revisão dos prontuários, foram registrados os dados para triagem conforme os critérios de exclusão. Foram coletados os dados demográficos, antropométricos, sinais vitais e as seguintes informações clínicas: tempo de diagnóstico, tempo de uso de TARV, valor da última contagem de células T-CD4 e carga viral, níveis séricos de colesterol HDL e colesterol total e a prescrição de TARV.

Os sujeitos foram avaliados pelo escore de risco cardiovascular de Framingham, caracterizado por uma série de equações de predição desenvolvida a partir do estudo longitudinal *Framingham Heart Study*⁸. Categorias de risco são definidas como de baixo risco quando há $<5\%$ de probabilidade de eventos cardiovasculares em dez anos; de risco intermediário quando há $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ para homens e $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ para mulheres; e de alto risco quando há $> 20\%$ para homens e $> 10\%$ para mulheres no período de dez anos⁹. Para cálculo do escore de risco foi utilizada a última

dosagem do perfil lipídico do sujeito solicitado em consulta, além da anamnese com o indivíduo (idade, história de tabagismo, diabetes, pressão arterial tratada ou não).

O controle autonômico cardíaco foi avaliado pela VFC. A análise da decomposição espectral foi realizada pelos métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência. Para a análise no domínio do tempo, calculou-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. O índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representa as atividades simpática e parassimpática, expressando a VFC global. O Índice triangular representa as modulações do componente parassimpático do SNA sobre o sistema cardiovascular, bem como a VFC global¹⁰. Os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes¹¹.

No domínio da frequência, a densidade de potência espectral decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais: HF - componente de alta frequência (variação entre 0,15 a 0,4Hz) que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; LF - componente de baixa frequência (variação entre 0,04 e 0,15Hz) que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço autonômico sobre o coração¹¹. Os valores preditos pela Sociedade Europeia de Cardiologia foram utilizados como referência de normalidade¹⁰.

Os dados foram coletados por um frequencímetro de pulso da marca Polar modelo 810i, validado por Gamelin et al.¹². A aquisição do sinal elétrico (ECG taxa de amostragem-1 kHz) da série temporal de RR foi adquirida em intervalos contínuos. Antes do início dos registros, o voluntário permaneceu dez minutos deitado em decúbito dorsal, em repouso para estabilização cardíaca. Foram registrados dez minutos com respiração livre, seguidos de mais dez minutos de respiração controlada (12 respirações por minuto; relação I:E=1/3) sendo mantido silêncio absoluto durante toda a coleta. Os dados foram transferidos para um computador para calcular o parâmetro da VFC usando o software de análise KUBIOS HRV (Kuopio, Finlândia), analisando a área de maior estabilidade dos intervalos RR correspondentes a 5 min de gravações (contendo pelo menos 256 batidas consecutivas) durante a respiração controlada¹³.

Os dados foram analisados pelo GraphPadPrism versão 5.0. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal estão apresentados em média e desvio-padrão e os com distribuição assimétrica em mediana e percentis 25 e 75 (p25–p75). As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado. Os dados com distribuição normal foram tratados com ANOVA de uma via e *post hoc* de Newman-Keuls. Os dados assimétricos foram comparados pelos testes de Mann Whitney (variáveis obtidas em apenas dois grupos) e Kruskal-Wallis, seguido do *post hoc* de Dunn. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

As características demográficas e clínicas dos sujeitos estão apresentadas na Tabela 1, demonstrando que o tempo de diagnóstico foi menor no GsTCV+ do que nos GTCV- e GTCV+. A contagem de T-CD4 foi menor no GTCV+ do que no GTCV-. A carga viral foi maior no GsTCV+ do que no GTCV+. As demais características não diferiram entre os grupos.

Tabela 1 – Caracterização da amostra.

Variáveis	GTCV- (n=20)	GTCV+ (n=20)	GsTCV+ (n=20)	Valor de p
Sexo feminino (n)	12	10	9	0,999
Idade (anos)	37,3±9,1	35,5±9,9	35±11,4	0,744
IMC (kg/m ²)	26,1±4,4	25,6±5,9	25,2±4,1	0,820
FR (rpm)	16,5±3,7	17,8±5,2	16±4,1	0,399
PA Sistólica (mmHg)	121,8±9,6	124,5±20,1	131,5±14,5	0,082
PA Diastólica (mmHg)	79±9,7	76,3±18,1	82,8±9,1	0,334
Tempo de diagnóstico (meses)	104,7±69	103,7±72,7	25,5±55,1*†	0,000
Tempo de TARV (meses)	60(24,8-96)	36(7-120)	-	0,456
CV (cópias/ml)	ND	891,5(119,3–3527,5)	81739(23937,8-142285,8)†	0,000
T-CD4 (célis/mm ³)	700,1±243,3	498,8±289,6*	526,8±343	0,042
Escore de Framingham (pontos)	7,5(2,9-9)	4(2,8-7,3)	4(3-9)	0,682
Escore de Framingham (% de risco)	5,3(2,2-6,9)	2,7(2,2-5,9)	2,8(2,4-5,3)	0,882

Valores expressos em n, média ± DP ou mediana (P25-75); IMC - índice de massa corporal; FC - frequência cardíaca, FR - frequência respiratória; PA - pressão arterial; TARV - terapia antirretroviral; CV - carga viral; ND - não detectável.

*: diferença versus GTCV-.

†: diferença versus GTCV+.

Em relação a TARV, 55% dos sujeitos do GTCV- utilizaram a classe de antirretrovirais Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos (INTRs) + Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos (INNTRs), 40% INTRs + Inibidores da Protease e 5% utilizou INTRs. Já no GTCV+, 45% fez uso de INTRs + INNTRs, 40% INTRs + inibidores da Protease, 10% INTRs + INNTRs + Inibidores da Protease, 5% INTRs + INNTRs + inibidores da Protease + Inibidores da Integrase.

Através do escore de risco cardiovascular de Framingham os sujeitos do GTCV- foram classificados como baixo risco em 45% e risco intermediário em 55%. No GTCV+, 70% dos sujeitos foram classificados como baixo risco, 20% risco intermediário e 10% alto risco. No GsTCV+ 70% apresentaram baixo risco, 25% risco intermediário e apenas 5% apresentou alto risco de desenvolver evento cardiovascular.

A Tabela 2 demonstra que na análise da VFC, o GsTCV+ apresentou maior frequência cardíaca (FC) do que o GTCV-. As demais variáveis, tanto no domínio do tempo quanto da frequência, não diferiram entre os grupos. Porém, pode-se observar nos três grupos que, segundo os valores preditos na população saudável pela Sociedade Europeia de Cardiologia, a SDNN, Índice Triangular, TP, LF, HF e a relação LF/HF foram menores do que os valores preditos, enquanto o rMSSD, LF (n.u.), HF (n.u.) foram maiores.

Tabela 2 – Variabilidade da frequência cardíaca avaliada no domínio do tempo e da frequência nos três grupos.

	GTCV-	GTCV+	GsTCV+	Valor de p
Domínio do tempo				
HR (<i>bpm</i>)	66,2±11,9	70,6±9,1	77,6±12,7*	0,008
SDNN (<i>ms</i>)	46,4(32,5-75,7)	40,5(36,5-58,9)	53,1(27,3-69,9)	0,991
rMSSD (<i>ms</i>)	41,3(28,2-66,4)	37,1(23,7-63,1)	38,7(19,9-64,4)	0,865
pNN50 (%)	14,4(6,1-35,9)	12(2,8-48,5)	14,1(0,5-43,1)	0,908
Triangular Index	12,2(8,2-14,2)	10(8,6-15)	12,8(7,6-15,4)	0,942
Domínio da frequência				
TP (<i>ms</i> ²)	1926,5 (987,5-3571)	1460,5(957,3-3154)	2338(664,8-4242,8)	0,122
LF (<i>ms</i> ²)	292,5 (155-625)	367,5(170-638,8)	465,5(168,3-1067)	0,707
HF (<i>ms</i> ²)	859(166,3-1166)	398,5(284,8-2529,5)	833(238,3-1974,3)	0,967
LF (<i>n.u.</i>)	32,1(17,8-50,1)	31,5(20,4-53,5)	38(23,5-51)	0,818
HF (<i>n.u.</i>)	65,6±19,6	63,6±21,9	61,7±16,9	0,821
LF/HF ratio	0,5(0,2-1)	0,5(0,3-1,2)	0,6(0,3-1)	0,780

Valores expressos em média±DP e mediana (P 25-75). HR - frequência cardíaca média; SDNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD - raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50 - porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; TP - potência total; LF - potência na faixa de baixa frequência; HF - potência na faixa de alta frequência; LF (nu) - potência LF em unidades normalizadas; HF (nu) - potência HF em unidades normalizadas; LF/HF - razão entre as potências LF e HF.

*diferença versus GTCV-.

Discussão

O principal achado deste estudo demonstra que sujeitos que não fazem uso de TARV e que tem carga viral elevada apresentaram aumento da FC, na análise da VFC, comparados com sujeitos com carga viral indetectável e em uso de TARV. Não houve diferença no Escore de Framingham entre os grupos, o que demonstrou que o risco cardiovascular parece ser independente da carga viral e do uso de TARV em nossa amostra. Baseado na comparação entre os valores da VFC obtidos com os preditos pela Sociedade Europeia de Cardiologia, os três grupos apresentaram redução na variabilidade global da FC e disfunção do balanço autonômico cardiovascular.

Alguns relatos já demonstraram que pacientes com HIV em uso de TARV apresentam aumento da FC de repouso e diminuição em SDNN na comparação com sujeitos saudáveis^{14,15}, bem como redução da VFC global a curto prazo¹⁴. Os mesmos autores também referiram que isso pode ser explicado por uma inibição da atividade parassimpática em pacientes com HIV e em uso de TARV. A maior resposta da FC em repouso em sujeitos saudáveis associa-se a risco duas vezes maior de desenvolver doença cardiovascular, podendo chegar a três vezes maior em mulheres. Esta probabilidade de risco se assemelha ao decorrente do tabagismo, determinando que a FC de repouso elevada é um fator de risco independente para patologias¹⁶ e mortalidade cardiovasculares¹⁷. Dentre os principais mecanismos, destaca-se o desequilíbrio autonômico, que pode ocasionar elevação da FC e prejuízo global sobre a função cardiovascular, com o aumento da carga isquêmica e/ou por forças hemodinâmicas locais sobre o endotélio arterial, induzindo a progressão da aterosclerose¹⁷. Como a FC é determinante no consumo de oxigênio e na demanda energética pelo miocárdio, sua elevação reduz o tempo de perfusão coronariana diastólica e, com isso, pode desencadear eventos isquêmicos. Além disso, mostra-se como fator precipitante de eventos coronários, como nas síndromes coronarianas agudas, infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita¹⁸.

Os vários mecanismos associados ao HIV, como a viremia, inflamação e co-infecções combinadas a fatores de risco tradicionais, como dislipidemia e tabagismo, levam a maior risco de doença arterial coronariana, doença microvascular e disfunção autonômica. Essas alterações resultam em risco aumentado de insuficiência cardíaca e arritmias nesta população². Portanto, o nosso estudo sugere que a elevação da FC no grupo de pacientes sem TARV e com carga viral elevada pode demonstrar maior susceptibilidade destes aos múltiplos desfechos supracitados.

Estudo comparando sujeitos com carga viral detectável sem TARV e sujeitos soronegativos, constatou pela "Composite Autonomic Symptom Scale" (COMPASS), que 20% do grupo HIV apresentaram sintomas de disfunção autonômica, porém, com similaridade na VFC entre os grupos¹⁹. Em outra investigação, que corrobora com os nossos achados, não foram identificadas diferenças na VFC, no domínio do tempo e frequência, entre pacientes com carga viral detectável e indetectável⁶. Estes autores também relataram que pacientes com HIV, na comparação com soronegativos, tem diminuição da modulação parassimpática (componente HF) e aumento da relação LF/HF.

Em contraponto aos nossos achados, autores demonstraram que pacientes com HIV, com carga viral elevada e sem TARV comparados a sujeitos com TARV e a sujeitos soronegativos, apresentam redução do componente LF e da relação LF/HF, demonstrando desequilíbrio simpátovagal, indicativo de diminuição da modulação simpática induzindo à disfunção autonômica cardíaca²⁰. Esta discrepância de achados pode ser devido a estes pacientes já estarem com AIDS. Ressalta-se que este é um estudo isolado que contrariou outros relatos recentes^{6,7,19}, de aumento da atividade simpática no HIV.

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, os componentes SDNN < 50 ms ou o índice triangular < 15, na VFC, indicam alto risco para infarto do miocárdio. Pode-se observar que os três grupos analisados apresentaram índice triangular abaixo deste valor e que o SDNN foi superior a 50 ms apenas no GsTCV+. Isso pode demonstrar uma tendência de maior risco cardiovascular em nossos pacientes, o que pode ser reforçado pelo relato de FEINSTEIN et al.²¹, em que fatores específicos do HIV, como baixa contagem de células T-CD4 e carga viral elevada, por si só, já estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares. No entanto, os nossos resultados não relatam diferenças entre os três grupos quanto ao risco de eventos cardiovasculares pelo escore de Framingham, sugerindo que as diferenças na carga viral e contagem de T-CD4 não foram capazes de determinar o risco cardiovascular em nossa amostra. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela reduzida faixa etária e pela similaridade na idade, sexo e índice de massa corporal entre os grupos. Ainda, a exclusão de pacientes com diagnóstico de diversas comorbidades nos levou a avaliar uma amostra com menor comprometimento de saúde e melhor estabilidade clínica, o que pode ter atenuado a observação de maior risco cardiovascular.

No presente estudo, o menor tempo de diagnóstico no GsTCV+ já era esperado, já que possuem diagnóstico recente de HIV e ainda estão sem prescrição de TARV. Esta ausência de prescrição de TARV não deve ter influenciado os nossos achados de VFC, pois se sabe que a TARV, quanto instituída no início da doença, não contribui para mudanças a curto prazo na função autonômica²².

Na comparação entre grupos que usavam TARV, o GTCV- apresentou maior T-CD4 que o GTCV+, o que nos permite inferir que a carga viral parece ser determinante na contagem de T-CD4, mesmo com tempo de diagnóstico similar. A semelhança de T-CD4 entre o GsTCV+ e o GTCV+ pode ter sido decorrente de um menor tempo de diagnóstico no grupo sem TARV e, conseqüentemente, menor impacto do HIV no

sistema imune. Assim, mesmo sem a utilização da TARV, pacientes com diagnóstico recente ainda podem apresentar níveis de T-CD4 não tão reduzidos. Pacientes com alta carga viral apresentam maior comprometimento imunológico, o que pode ser explicado pela grande quantidade de vírus circulante, maior replicação viral e, conseqüentemente, maior destruição das T-CD4 ²³. Após a infecção aguda pelo HIV, há aumento progressivo da carga viral e da destruição do sistema de defesa, com diminuição de T-CD4 ²³. Relato recente também demonstrou menores taxas de mortalidade em sujeitos com carga viral indetectável comparados a outros com carga viral detectável, além de demonstrar que sujeitos com T-CD4 inferior a 500 céls/mm³ apresentam maior mortalidade por doenças cardiovasculares ²⁴.

Uma possível limitação de nosso estudo foi a impossibilidade de estabelecer um padrão de turno e horário para a avaliação da VFC, devido a rotina dos ambulatórios e disponibilidade dos pacientes; porém, houve similaridade entre os grupos quanto aos horários em que foram avaliados.

Conclusão

Este estudo demonstrou que pacientes com HIV, com carga viral elevada e sem TARV apresentam maior prevalência de frequência cardíaca de repouso elevada, na análise da VFC, expressando uma tendência de maior modulação simpática e disfunção autonômica cardiovascular. O risco cardiovascular se mostrou independente do uso de TARV e do controle virológico em nossos pacientes. A atenuação da FC no grupo com TARV e adequado controle virológico pode repercutir positivamente, mas a sua influência sobre desfechos clínicos deve ser testada em futuras investigações. Os nossos achados ressaltam a importância da avaliação do balanço autonômico em pacientes com HIV e, possivelmente, a sua incorporação na prática clínica serviria como ferramenta de grande valia na identificação e estratificação de risco cardiovascular nesta população.

Referências Bibliográficas

1. UNAIDS. Global AIDS update. World Heal Organ. 2016;
2. Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Reports*. 2017;19(20).
3. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation , Immune Activation , and

- Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017; 14(3): 93-100.
4. Muhammad FY, Gezawa ID, Uloko A, Yakasai AM, Habib AG, Iliyasu G. Metabolic syndrome among HIV infected patients: A comparative cross sectional study in northwestern Nigeria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;(2016):3–9.
 5. Guo F, Hsieh E, Lv W, Han Y, Xie J, Li Y, et al. Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease. *BMC Infect Dis.* 2017;17(287):1–10.
 6. Chow DC, Wood R, Choi J, Grandinetti A, Gerschenson M, Sriratanaviriyakul N, et al. Cardiovascular Autonomic Function in HIV-Infected Patients With Unsuppressed HIV Viremia. *HIV Clin Trials.* 2011;12(3):141–50.
 7. McIntosh RC. A meta-analysis of HIV and heart rate variability in the era of antiretroviral therapy. *Clin Auton Res.* 2016;26:287–94.
 8. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(1):68–78.
 9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4, supl.1):1–20.
 10. European Society of Cardiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:354–81.
 11. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDi de, Godoy MF de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicação clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205–17.
 12. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Med Sci Sport Exerc.* 2006;(2005):887–94.
 13. Nardi AT de, Hauck M, Franco OS, Martins CN, Silva AMV, Signori LU. Different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympatho-vagal balance. *ACTA Sci Heal Sci.* 2017;39:9–16.
 14. Lebech A-M, Kristoffersen US, Mehlsen J, Wiinberg N, Petersen CL, Hesse B, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(6):363–7.
 15. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer A, Lebech A. Decreased Heart Rate Variability in HIV Positive Patients Receiving Antiretroviral Therapy : Importance of Blood Glucose and Cholesterol. *PLoS One.* 2011;6(5):2–7.
 16. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010;159(4):612–619.
 17. Menown IBA, Davies S, Gupta S, Kalra PR, Lang CC, Morley C, et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: Where do we currently stand? *Cardiovasc Ther.* 2013;31(4):215–23.
 18. Hjalmarsen A. Heart rate : an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Hear J.* 2007;9:3–7.
 19. Compostella C, Compostella L, D'Elia R. The symptoms of autonomic dysfunction in HIV-positive Africans. *Clin Auton Res.* 2008;18(1):6–12.
 20. Correia D, Rodrigues RLAP, Molina RJ, Ferreira BDC, Colombari F, Barbosa CJDG, et al. Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in HIV-Infected and AIDS Patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(1):53–8.
 21. Feinstein MJ, Bogorodskaya M, Bloomfield GS, Vedanthan R, Siedner MJ, Kwan GF, et al. Cardiovascular Complications of HIV in Endemic Countries. *Curr*

- Cardiol Rep. 2016;18(113).
22. Chow D, Kocher M, Shikuma C, Parikh N, Grandinetti A, Naka- B, et al. Effects of Antiretroviral Therapy on Autonomic Function in Early HIV In- fection : A Preliminary Report. *Int J Med Sci.* 2012;9(5):397–405.
 23. Rezer JFP, Leal DBR, Fleck J. Carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e peroxidação lipídica em pacientes com sorologia reagente para anti-HIV. *Discip Sci.* 2013;14(2):137–43.
 24. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in Cardiovascular Disease Mortality among Persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1122–9.

CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico cardiovascular e risco cardiovascular em sujeitos com HIV. A amostra constituiu-se de 60 pacientes com HIV, subdivididos em três grupos, pacientes com TARV e carga viral indetectável (GTCV-), pacientes com TARV e carga viral detectável (GTCV+) e pacientes sem TARV (GsTCV+). Foram avaliados inicialmente no Ambulatório de Doenças Infecciosas (DI) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e, posteriormente, no Ambulatório Casa Treze de Maio, do município de Santa Maria - RS, devido a necessidade de ampliar a amostra, bem como a dificuldade encontrada pelos pesquisadores em conseguir os sujeitos para a avaliação, em decorrência dos critérios de exclusão (diabéticos, hipertensos, etilistas, gestantes) e não aceitação, por parte de alguns, em participar da pesquisa.

Em conclusão, este trabalho demonstrou tendência para maior modulação simpática nos sujeitos com carga viral elevada e sem TARV comparados com sujeitos em uso regular de TARV, indicando disfunção autonômica. A repercussão deste dado na prática clínica, pode favorecer a maior adesão a TARV e o início mais precoce da mesma, além de elucidar a importância da avaliação periódica da função autonômica cardiovascular, para proporcionar o tratamento adequado e individualizado, bem como conscientizar os pacientes da importância na mudança dos hábitos de vida, fatores modificáveis de risco cardiovascular.

Para dar continuidade a este estudo, nossa perspectiva é realizar avaliação comparando sujeitos com HIV a um grupo controle soronegativos, para analisar o balanço autonômico cardiovascular e risco cardiovascular, além de associar a outras variáveis como o nível de atividade física, marcadores inflamatórios e influência dos antirretrovirais na disfunção cardiovascular. Com isso, demonstrar os efeitos da adesão a TARV, contribuindo para a escolha da terapia mais indicada a necessidade do sujeito com HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES, R. P.; LACSON, J. C. A.; BAHRAMI, H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 19, n. 20, 2017.

BESTAWROS, M. et al. Increased systemic inflammation is associated with cardiac and vascular dysfunction over the first 12 weeks of antiretroviral therapy among undernourished, HIV-infected adult in Southern Africa. **Journal of AIDS & Clinical Research**, v. 6, n. 3, 2015.

BLOOMFIELD, G. S.; LEUNG, C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 1, p. 59–70, 2017.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**, p. 1–227, 2013.

BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. **Ministério da Saúde, secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**, v. 5, n. 1, 2016.

CAMBRI, L. T. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arquivos Sanny de Pesquisa em Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72–82, 2008.

CHOW, D. C. et al. Cardiovascular Autonomic Function in HIV-Infected Patients With Unsuppressed HIV Viremia. **HIV Clinical Trials**, v. 12, n. 3, p. 141–150, 2011.

DAWBERT, T. R., MEADORS, G. F., MOORE, F.E. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. **American Journal Public Health and the Nation's Health**, v.41, p. 279–81, 1951.

HEILMAN, K. J. et al. Atypical autonomic regulation, auditory processing, and affect recognition in women with HIV. **Biological Psychology**, v. 94, n. 1, p. 143–151, 2013.

LACSON, J. C. A.; BARNES, R. P.; BAHRAMI, H. Coronary Artery Disease in HIV-Infected Patients: Downside of Living Longer. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 19, n. 4, 2017.

LANG, S. et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 4, p. 600–607, 2012.

LEBECH, A.M. et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 27, n. 6, p. 363–367, 2007.

LICHTENSTEIN, K. A. et al. Low CD4 + T Cell Count Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the HIV Outpatient Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 4, p. 435–447, 2010.

LOPES, P. et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 4, p. 600–603, 2014.

MAHESHWARI, A. et al. Low heart rate variability in a 2-minute electrocardiogram recording is associated with an increased Risk of sudden cardiac death in the general population: The Atherosclerosis Risk in communities study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, p. 1–12, 2016.

MARÃES, V. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 3, n. 1, p. 33–42, 2010.

MCINTOSH, R. C. A meta-analysis of HIV and heart rate variability in the era of antiretroviral therapy. **Clinical Autonomic Research**, v. 26, p. 287–294, 2016.

OPPENHEIMER, G.M. Becoming the Framingham Study 1947-1950. **American Journal Public Health and the Nation's Health**, v. 95, p. 602–10, 2005.

POST, W. S. et al. Associations between HIV Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 7, p. 458–467, 2014.

SIEDNER, M. J. START or SMART? Timing of antiretroviral therapy initiation and cardiovascular risk for people with human immunodeficiency virus infection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2016.

SILVERBERG, M. J. et al. Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction Among HIV-Positive Individuals With Access to Care. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 65, n. 2, p. 160–166, 2014.

STRIJDOM, H. et al. Cardiovascular risk and endothelial function in people living with HIV / AIDS : design of the multi-site , longitudinal EndoAfrica study in the Western Cape Province of South Africa. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 41, p. 1–9, 2017.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.

ULLERYD, M. A. et al. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–12, 2017.

UNAIDS. Global AIDS update. **World Health Organization**, 2016.

UYVAL, S. et al. HIV pozitif hastalarda dislipidemi ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesi. **Türk Kardiyoloji Dernegi**, v. 45, n. 2, p. 145–152, 2017.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicação clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

VOLPE, M. et al. Cardiovascular disease in women with HIV-1 infection. **International Journal of Cardiology**, v. 15, n. 241, p. 50–56, 2017.

WALENSKY, R. P. et al. The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 1, p. 11–19, 2006.

Apêndices

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Influência da terapia antirretroviral no controle autonômico e na performance muscular respiratória em portadores de HIV.

Pesquisador Responsável: Prof^o. Dr. Antônio Marcos Vargas da Silva

Autora: Naiára Casarin

Telefone para contato: (55) 999320210

E-mail: nah.casarin@gmail.com

Instituição/Departamento: Universidade Federal de Santa Maria – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Mestrado Profissional em Ciências da Saúde

Local da coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e Casa Treze de Maio - SM

Eu Naiára Casarin, responsável pela pesquisa “Influência da terapia antirretroviral no controle autonômico e na *performance* muscular respiratória em portadores de HIV”, o convido a participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende analisar os efeitos do tratamento medicamento contra o vírus HIV, chamada de terapia antirretroviral (TARV), sobre o sistema cardiovascular e respiratório. Ou seja, pretende-se, com essa pesquisa, verificar se a TARV tem efeitos sobre o sistema do coração e do pulmão. Acreditamos que ela seja importante para conhecer os efeitos da TARV sobre estes sistemas e assim, promover saúde integral e de qualidade aos sujeitos com HIV, melhorando a capacidade físico-funcional e a qualidade de vida.

Estão sendo convidados a participar dessa pesquisa sujeitos portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e que estiverem tomando os medicamentos contra o HIV atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas do HUSM ou na Casa Treze de Maio - CTA, do município de Santa Maria - RS.

Para sua realização será feito o seguinte: O (a) senhor (a) será avaliado enquanto estiver esperando para a consulta com o médico através dos seguintes testes: teste da variação dos batimentos cardíacos com a colocação de uma fita elástica acima do umbigo, permanecendo durante 20 minutos na posição deitada e por mais 10 minutos na mesma posição com respirações controladas por um sinal sonoro (ao ouvir o sinal você irá respirar normalmente puxando o ar pelo nariz e soltando pela boca); teste de força e resistência muscular respiratória onde você terá que puxar e assoprar o ar em um bucal o mais forte que você puder; avaliação da sua condição física por meio de um questionário; serão anotados do seu prontuário no HUSM os seus dados relacionados à doença, exames e ao tratamento que vem fazendo desde o início. Antes de o senhor (a) realizar os testes, você receberá uma demonstração de como são feitos os mesmos e ainda, serão verificados os seus batimentos cardíacos, respirações por minuto, pressão arterial e temperatura corporal.

Os possíveis benefícios desse estudo são os de oferecer um diagnóstico sobre a força dos músculos da respiração, o risco de seu coração desenvolver alguma doença e o nível de atividade física que você está acostumado a realizar no dia a dia. A execução dos testes de avaliação oferece riscos mínimos, podendo causar algum desconforto emocional momentâneo quando você estiver respondendo ao questionário do nível de atividade física, realizando os testes de força e resistência muscular respiratória e da variação dos batimentos cardíacos. Asseguramos também que o senhor (a) não terá nenhum custo para participar desta pesquisa e que os dados coletados serão utilizados somente para este estudo, ficando armazenados nos computadores e armários dos pesquisadores na sala 1308 do Departamento de Fisioterapia e Reabilitação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - Avenida Roraima, 1000, prédio 26, CEP 97105-900 - Santa Maria/RS por um período de cinco anos sob a responsabilidade do professor orientador Antônio Marcos Vargas da Silva, sendo queimados após esse período.

Durante todo o período da pesquisa você terá a possibilidade de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento. Para isso, entre em contato com algum dos pesquisadores ou com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa, você terá direito à assistência gratuita que será prestada no Ambulatório DI do HUSM ou na Casa Treze de Maio – CTA.

Você tem garantida a possibilidade de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e poderão divulgadas, apenas, em eventos ou publicações, sem a identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Também serão utilizadas imagens.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica, também, garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

A privacidade do senhor (a) será respeitada, assim sendo, o nome e todos os dados que possam lhe identificar serão mantidos em sigilo. Ainda, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar se justificar e sem sofrer qualquer dano. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como lhe é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos sobre o estudo e suas consequências, caso tenha dúvidas. Esse termo de consentimento terá duas vias, sendo uma entregue ao senhor e a outra ficará com o responsável pela pesquisa.

Autorização

Eu, _____, após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro para que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade. Diante do exposto e de espontânea vontade, expressei minha concordância em participar deste estudo e assino este termo em duas vias, uma das quais foi-me entregue.

Santa Maria, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do responsável pelo estudo

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM - Cidade Universitária - Bairro Camobi, Av. Roraima, nº1000 - CEP: 97.105.900 Santa Maria – RS. Telefone: (55) 3220-9362 – Fax: (55)3220-8009 Email: comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br. Web: www.ufsm.br/cep

Apêndice B – Ficha de avaliação

I – IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Avaliação: ____/____/____
 Idade: _____ DN: _____ Sexo: _____ Same: _____
 Naturalidade: _____ Procedência: _____
 Raça: _____ Endereço/Bairro: _____ Telefone: _____
 Estado civil: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____
 Tempo de diagnóstico: _____ Tempo de medicação: _____
 Medicação em uso/TARV: _____
 Carga viral: _____ T-CD4: _____

História de eventos clínicos progressos:

II – EXAME FÍSICO

FC: ____ FR: ____ PA: ____ Borg: ____ SpO2: ____ Peso: ____ Altura: ____

III – AVALIAÇÕES

1. P_{lmáx}/PE_{máx}: _____ / _____

2. Escore de Framingham

Idade: _____

HDL-C: _____

CT: _____

PAS (não tratada): _____

PAS (tratada): _____

Fumo: () Sim () Não

Diabetes: () Sim () Não

Total: _____

() Risco Baixo: < 5%

() Risco Intermediário: ≥5% e ≤20% ♂; ≥ 5% e ≤ 10% ♀

() Risco Alto: > 20% ♂; > 10% ♀

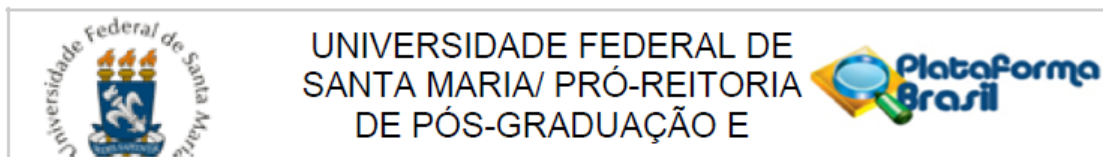
3. Variabilidade da Frequência Cardíaca:

Anexos

Anexo A – Valores Predidos pela Sociedade Europeia de Cardiologia

Variable	Units	Normal values (mean \pm SD)
Time domain analysis of nominal 24 h ^[181]		
SDNN	ms	141 \pm 39
SDANN	ms	127 \pm 35
RMSSD	ms	27 \pm 12
HRV triangular index		37 \pm 15
Spectral analysis of stationary supine 5-min recording		
total power	ms ²	3466 \pm 1018
LF	ms ²	1170 \pm 416
HF	ms ²	975 \pm 203
LF	n.u.	54 \pm 4
HF	n.u.	29 \pm 3
LF/HF ratio		1.5–2.0

Fonte: European Society of Cardiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal, v. 17, p. 354–381, 1996.

Anexo B – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO CONTROLE AUTÔNOMICO E NA PERFORMANCE MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM PORTADORES DE HIV

Pesquisador: Antonio Marcos Vargas da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30302414.0.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 689.487

Data da Relatoria: 08/07/2014

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador)

Anexo C – Escore de risco cardiovascular de Framingham

Tabela IV. Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global para mulheres

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59		< 120			
0	30-34	45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-139		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54			160+			
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
pontos							Total

Tabela V. Risco cardiovascular global em 10 anos: para mulheres

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	< 1	13	10,0
-1	1,0	14	11,7
0	1,2	15	13,7
1	1,5	16	15,9
2	1,7	17	18,5
3	2,0	18	21,6
4	2,4	19	24,8
5	2,8	20	28,5
6	3,3	21+	> 30
7	3,9		
8	4,5		
9	5,3		
10	6,3		
11	7,3		
12	8,6		

Tabela VI. Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global: para homens

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-139		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15+	75+						
pontos							Total

Tabela VII. Risco cardiovascular global em 10 anos: para homens

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	< 1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	> 30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Arquivos Brasileiros de Cardiologia; v. 101, n. 4, 2013.

Disponível em: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf

Anexo D – Normas para publicação na Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor Editorial, Editores Associados e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.7. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

3.8. Atualização Clínica: essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.9. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet e sistema, disponível no endereço:
<http://www.arquivosonline.com.br/2013/submissao>

5. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

6. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta de submissão ao editor.

7. Os textos e as tabelas devem ser editados em word e as figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp/
http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

8. Conflito de interesses: quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. Enviar a Declaração de Potencial Conflito de Interesses para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo. Acesse: http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito_de_interesse_abc_2013.pdf

9. Formulário de contribuição do autor: o autor correspondente deverá completar, assinar e enviar por e-mail (revista@cardiol.br – colocar no assunto número do artigo) os formulários, explicitando as contribuições de todos os participantes, que serão informadas no final do artigo. Acesse: http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario_contribuicao_abc_2013.pdf

10. Direitos Autorais: os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos, previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os coautores (preencher o formulário da página http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf e enviar para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo).

11. Ética

11.1. Os autores devem informar, no texto e/ou na ficha do artigo, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

11.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas.

11.3. Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com *Committee on Publication Ethics (COPE)*.

12. Ensaio clínico

12.1. O *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho relacionado à saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de atendimento, e outros.

12.2. O número de registo do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registo que satisfaça o ICMJE, ex. <http://clinicaltrials.gov/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html>.

12.3. Os ensaios clínicos devem seguir em sua apresentação as regras do CONSORT STATEMENT. Acesse <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

13. Citações bibliográficas: os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

14. Idioma: os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

14.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

14.2. Caso já exista a versão em inglês, tal versão deve ser enviada para agilizar a publicação.

14.3. As versões em inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

15. Avaliação pelos Pares (*peer review*): todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (*peer review*), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

15.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo.

15.2. Os revisores tecerão comentários gerais sobre o manuscrito e decidirão se esse trabalho deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações, ou rejeitado.

15.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

15.4. As sugestões de modificação dos revisores serão encaminhadas ao autor principal. O manuscrito adaptado às novas exigências será reencaminhado aos revisores para verificação.

15.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

15.6. Os autores têm o prazo de trinta dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A inobservância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

15.7. Sendo aceitos para revisão, os pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de 30 dias.

15.8. As decisões serão comunicadas por mensagem do Sistema de Envio de Artigos e e-mail.

15.9. As decisões dos editores não serão discutidas pessoalmente, nem por telefone. As réplicas deverão ser submetidas por escrito à revista.

15.10. Limites de texto: a contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve	Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	8	3	5	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	--	250	--	250	--	--	--	--
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1500	6500	1500	1500	2500	500	250	800
Nº máx. de referências	40	15	80	10	10	20	5	--	10
Nº máx. de	8	2	8	2	2	2	1	1	1

tabelas + figs + vídeo									
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

16. Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

16.1. Página de título

16.2. Texto

16.3. Agradecimentos

16.4. Legendas de figuras

16.5. Tabelas (com legendas para as siglas)

16.6. Referências

16.7. Primeira Página:

16.7.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

16.7.1 Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

16.8. Segunda Página:

16.8.1 Resumo (até 250 palavras): o resumo deve ser estruturado em cinco seções quando se tratar Artigo Original, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. No caso de Artigo de Revisão e Comunicação Breve, o resumo não é estruturado, respeitando o limite máximo de palavras.

Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

Obs.: Os Relatos de Caso não devem apresentar resumo.

16.9. Texto para Artigo Original: deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

16.9.1. Introdução:

16.9.1.1. Não ultrapasse 350 palavras.

16.9.1.2. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

16.9.2. Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

16.9.2.1. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

16.9.2.2. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

16.9.2.3. Justifique os métodos empregados e avalie possíveis limitações.

16.9.2.4. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

16.9.2.5. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

16.9.2.6. Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

16.9.3. Resultados: exibidos com clareza, subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

16.9.4. Discussão: relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

16.9.5. Conclusões

16.9.5.1. Ao final da sessão “Conclusões”, indique as fontes de financiamento do estudo.

17. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

17.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

17.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

18. Referências: os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

18.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto e apresentadas em sobrescrito.

18.2. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

18.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

18.5. As referências devem ser alinhadas à esquerda.

18.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

18.7. Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se houver mais de seis autores.

18.8. As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.

18.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).

18.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

19. Política de valorização: os editores estimulam a citação de artigos publicados nos Arquivos.

20. Tabelas: numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

21. Figuras: as figuras submetidas devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo e estar numeradas e ordenadas antes das Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

22. Imagens e vídeos: os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4 com codec h:264, com peso de até 20 megas, para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br> e nas revistas eletrônicas para versão tablet.

