

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO CARDIOVASCULAR E
CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM
PORTADORES DE HIV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gabriela Castro Kuinchtner

Santa Maria, RS, Brasil

2015

PPGCS/UFSM, RS

KUINCHTNER, Gabriela Castro

Mestre

2015

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO CARDIOVASCULAR E
CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM
PORTADORES DE HIV**

Gabriela Castro Kuinchtner

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

2015

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO CARDIOVASCULAR E CONTROLE
AUTÔNOMICO CARDÍACO EM PORTADORES DE HIV**

elaborada por
Gabriela Castro Kuinchtner

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Luis Ulisses Signori (UFMS)

Prof. Dra. Priscila Aikawa (FURG)

Santa Maria, 30 de julho de 2015.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO CARDIOVASCULAR E CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM PORTADORES DE HIV

AUTORA: GABRIELA CASTRO KUINCHTNER

ORIENTADOR: Prof. Dr. ANTÔNIO MARCOS VARGAS DA SILVA

Santa Maria, 30 de julho de 2015.

Introdução: o aumento do risco de doença cardiovascular tem sido demonstrado em sujeitos com infecção por HIV. A disfunção na regulação do sistema autônomo tem sido apontada como mecanismo subjacente a morte cardíaca nesse grupo de pacientes. Este estudo objetivou analisar a associação entre risco cardiovascular e controle autônomo cardíaco em portadores de HIV. **Métodos:** a amostra foi composta por 25 pacientes com HIV, de ambos os sexos, em uso de antirretrovirais e com carga viral não detectável, oriundos do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), entre agosto e dezembro de 2014. Pacientes com doença cardiovascular, metabólica, respiratória, neurológica ou renal foram excluídos. O risco cardiovascular foi avaliado pelo Escore de Framingham, utilizado para estimar a probabilidade de eventos cardiovasculares em dez anos. O controle autônomo cardíaco foi avaliado pela medida da variabilidade da frequência cardíaca, analisando-se as seguintes variáveis: 1) no domínio do tempo foram mensurados o SDNN, índice triangular (variabilidade global) e rMSSD (atividade parassimpática); 2) o domínio da frequência compreendeu os componentes de baixa frequência (LF; atividade simpática) e de alta frequência (HF; atividade parassimpática), ambos normalizados, e a relação LF/HF (balanço simpato-vagal). **Resultados:** a amostra (12 mulheres e 13 homens) apresentavam idade média de $48,7 \pm 10,9$ anos, índice de massa corporal de $25,7 \pm 5,1$ kg/m², frequência cardíaca de $72,1 \pm 13,4$ bpm, frequência respiratória de $16,3 \pm 3,8$ rpm, pressão arterial sistólica de $125,2 \pm 18,7$ mmHg e diastólica de $83,3 \pm 12,2$ mmHg. O tempo médio de diagnóstico da doença foi de $10,2 \pm 5,0$ anos, o tempo de medicação de $7,2 \pm 4,2$ anos e a contagem de CD4 de $628,6 \pm 223,8$ mm³ de sangue. A pontuação obtida no Escore de Framingham foi de $9,5 \pm 5,1$ e o risco de eventos cardiovasculares foi de $9,5 \pm 7,9\%$, sendo 7 pacientes classificados como baixo risco, 14 como risco intermediário e 4 como alto risco cardiovascular. A pontuação do Escore de Framingham apresentou correlação com o tempo de medicação ($r = 0,53$), com o componente LFnu ($r = 0,45$) e com a relação LF/HF ($r = 0,44$), mas correlacionou-se inversamente com o SDNN ($r = -0,43$), rMSSD ($r = -0,47$) e com o índice triangular ($r = -0,49$). O risco de eventos cardiovasculares esteve correlacionado positivamente com o tempo de medicação ($r = 0,54$), com o componente LFnu ($r = 0,45$) e com a relação LF/HF ($r = 0,45$), porém, apresentou correlação negativa com o SDNN ($r = -0,40$), rMSSD ($r = -0,43$) e com o índice triangular ($r = -0,48$). **Conclusão:** Pacientes portadores de HIV, classificados em diferentes faixas do Escore de Framingham, apresentam associação entre o risco cardiovascular e o aumento da atividade simpática, redução da atividade parassimpática e do balanço simpato-vagal. Isso demonstra que, mesmo em pacientes com carga viral não detectável, as disfunções autonômicas cardiovasculares podem estar associadas ao risco cardiovascular em dez anos. Estes achados apontam para a importância de avaliações rotineiras do sistema nervoso autônomo cardiovascular nesta população.

Descritores: HIV. AIDS. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo. Doenças Cardiovasculares. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK AND CARDIAC AUTONOMIC CONTROL IN HIV PATIENTS

AUTHOR: GABRIELA CASTRO KUINCHTNER
ADVISOR: ANTÔNIO MARCOS VARGAS DA SILVA

Santa Maria, July 30th, 2015.

Introduction: The increase of cardiovascular disease risk has been demonstrated in subjects with HIV infection. The dysfunction in the regulation of the autonomic system has been identified as a mechanism underlying to cardiac death in this group of patients. This study aimed to analyze the association between cardiovascular risk and cardiac autonomic control in patients with HIV. **Methods:** The sample consisted of 25 patients with HIV, of both genders, in use of antiretroviral therapy and with undetectable viral load, treated on the of Infectious Diseases Ambulatory, from the University Hospital of Santa Maria (HUSM), between August and December of 2014. Patients with cardiovascular disease, metabolic, respiratory, neurological or kidney were excluded. The cardiovascular risk was assessed by Framingham score, used to estimate the probability of cardiovascular events in ten years. The cardiac autonomic control was assessed by measuring the heart rate variability, analyzing the following variables: 1) in the time domain were measured SDNN, triangular index (overall variability) and rMSSD (parasympathetic activity); 2) in the frequency domain understood the low frequency components (LF; sympathetic activity) and high frequency (HF; parasympathetic activity), both normalized, and the LF/HF ratio (sympatho-vagal balance). **Results:** The sample (12 women and 13 men) had a mean age of 48.7 ± 10.9 years, body mass index of 25.7 ± 5.1 kg/m², heart rate of 72.1 ± 13.4 bpm, respiratory rate of 16.3 ± 3.8 bpm, systolic blood pressure of 125.2 ± 18.7 mmHg and diastolic 83.3 ± 12.2 mmHg. The average time since diagnosis of the disease was 10.2 ± 5.0 years, the medication time of 7.2 ± 4.2 years and the CD4 count of 628.6 ± 223.8 mm³ of blood. The score obtained in the Framingham score was 9.5 ± 5.1 and the risk of cardiovascular events was $9.5 \pm 7.9\%$, with 7 patients classified as low risk, 14 as intermediate risk and 4 as high cardiovascular risk. The Framingham score presented a correlation with the medication time ($r=0.53$), with the LFnu component ($r=0.45$) and with the ratio LF/HF ($r=0.44$), but it was inversely correlated with SDNN ($r=-0.43$), rMSSD ($r=-0.47$) and with the triangular index ($r=-0.49$). The risk of cardiovascular events was positively correlated with the medication time ($r=0.54$), with the LFnu component ($r=0.45$) and with the ratio LF/HF ($r=0.45$), but had negative correlation with SDNN ($r=-0.40$), rMSSD ($r=-0.43$) and the triangular index ($r=-0.48$). **Conclusion:** Patients with HIV classified into different bands of Framingham score, presented association between cardiovascular risk and increased sympathetic activity, decreased parasympathetic activity and sympatho-vagal balance. This demonstrates that even in patients with undetectable viral load, cardiovascular autonomic dysfunctions may be associated with cardiovascular risk in ten years. These findings point to the importance of routine assessments of cardiovascular autonomic nervous system in this population.

Descriptors: HIV. AIDS. Autonomic Nervous System Diseases. Cardiovascular Diseases. Risk Factors.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	07
ARTIGO CIENTÍFICO	11
Resumo	11
Abstract	11
Introdução	12
Métodos	13
Resultados	16
Discussão	21
Conclusão	24
Referências bibliográficas	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	32
Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	33
Anexo B – Escore de risco cardiovascular de Framingham	34
Anexo C – Normas para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	36

INTRODUÇÃO

Estimativas apontam que havia 35 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo em 2012 contabilizando, no mesmo ano, 2,3 milhões de novas infecções pelo vírus. Desde 2001 tem sido registrada redução de 33% no número de novas infecções por HIV quando, naquele ano, a taxa era de 3,4 milhões (UNAIDS, 2013). O número de mortes por AIDS também está em declínio com 1,6 milhões de mortes em 2012, abaixo dos 2,3 milhões em 2005 (UNAIDS, 2013). A África Subsaariana continua sendo a mais severamente afetada, com quase um em cada 20 adultos (4,9%) com HIV e responsável por 69% das pessoas que vivem com HIV em todo o mundo. Depois da África Subsaariana, as regiões mais afetadas são o Caribe, Europa Oriental e Ásia Central, onde 1,0% dos adultos viviam com HIV em 2011 (UNAIDS, 2012).

No Brasil, segundo dados do Boletim Epidemiológico HIV e DST do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), 734 mil brasileiros viviam com HIV em 2014, correspondendo a uma taxa de prevalência de 0,4% na população geral e 0,6% na população de 15 a 49 anos, sendo 0,7% em homens e 0,4% em mulheres. Até junho de 2014, foram registrados no país 757.042 casos de AIDS e uma taxa de incidência de 20,5 casos por 100 mil habitantes. Desde o início da epidemia de AIDS até dezembro de 2013, foram identificados 278.306 óbitos tendo como causa básica a AIDS. Avaliando o coeficiente de mortalidade padronizado, observa-se uma tendência de queda nos últimos dez anos para o Brasil como um todo, o qual passou de 6,1 óbitos para cada 100 mil habitantes em 2004 para 5,7 em 2013, representando uma queda de 6,6% (BRASIL, 2014).

O acesso universal e gratuito à Terapia Antirretroviral (TARV), implantado no Brasil desde 1996 (BRASIL, 1996), causou importante redução na morbimortalidade por AIDS (FAZITO-REZENDE et. al., 2010), com aumento da sobrevivência de pessoas vivendo com HIV/AIDS (MATIDA et. al., 2008). Além do impacto clínico favorável, o início precoce da TARV vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV (BRASIL, 2013). Nessa perspectiva, em dezembro de 2013, o Brasil tornou-se o primeiro país em desenvolvimento e o terceiro do mundo a recomendar o início imediato da TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS,

independentemente da contagem de células T-CD4, com o objetivo de reduzir a transmissibilidade do HIV, considerando a motivação do paciente (BRASIL, 2013). A implementação do tratamento como prevenção tem sido reconhecida como uma das mais importantes medidas de saúde pública para o controle da transmissão do HIV (HULL, LANGE, MONTANER, 2014). Conforme dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), no ano de 2013, estimava-se que 355 mil brasileiros faziam uso da TARV, sendo que 255 mil possuíam carga viral indetectável (inferior a 40 cópias/mL).

Desde a introdução da TARV, a expectativa de vida de portadores de HIV tem aumentado, transformando a infecção por HIV de uma condição fatal a uma doença de manejo crônico. Combinações de agentes antirretrovirais de diferentes classes têm demonstrado eficácia em retardar a progressão viral, além de ser a principal estratégia de tratamento para o HIV. No entanto, o uso de terapias múltiplas aumentou consideravelmente a carga de tratamento, bem como o risco de efeitos colaterais (MBADA et. al., 2013).

Embora os benefícios da terapia antirretroviral tenham revolucionado o cuidado de pacientes infectados pelo HIV, o tratamento é frequente associado a alterações metabólicas importantes, principalmente no perfil lipídico e glicêmico, sendo associado a riscos elevados de eventos cardiovasculares. São vários os fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular, os quais podem ser induzidos ou potencializados pelo uso da TARV. Estes incluem aumentos nos níveis séricos de colesterol total e triglicérides e diminuição na tolerância à glicose associada ao aumento da resistência à insulina (ZHOU et. al., 2015; WONGCHAROEN et. al., 2013; DAD STUDY, 2003). Sujeitos infectados pelo HIV têm aumento do risco relativo de doença cardíaca coronariana, infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica, quando comparada com a da população não infectada pelo HIV (ZHOU et. al., 2015).

De fato, muitos esquemas antirretrovirais induzem efeitos gastrointestinais, como distensão abdominal, náuseas e diarreia; fadiga; dor de cabeça; anemia; lipodistrofia; perda de força muscular (RASO et. al., 2013); disfunções pulmonares associadas a infecções oportunistas (PASSOS et. al., 2012), deterioração da função endotelial (GUARALDI et. al., 2013), progressão da aterosclerose (WESTHORPE et. al., 2013),

aumento do risco de infarto do miocárdio e morte súbita (PEDERSEN et. al., 2013), aumento dos fatores de risco de doença cardiovascular (TADEWOS et. al., 2012) e disfunção autonômica (WONGCHAROEN et. al., 2013).

Prejuízo na regulação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) tem sido referenciado como fator preditor de risco aumentado de eventos cardíacos e morte súbita em pacientes com doença cardíaca, bem como, em pessoas aparentemente saudáveis (ASKGAARD et. al., 2011). Em portadores de HIV, a disfunção na regulação do SNA tem sido relatada em diversos estudos (BESTAWROS et. al., 2015; WONGCHAROEN et. al., 2013; FIORENTINI et. al., 2012; ASKGAARD et. al., 2011). O SNA é a estrutura regulatória responsável por integrar e controlar as funções fisiológicas do organismo e pela homeostase com o meio externo. O equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática é crucial para o funcionamento adequado do sistema cardiovascular. O aumento da ativação simpática está associado à síndrome metabólica, hipertensão, doença cardíaca isquêmica, arritmia e cardiomiopatia, ao passo que a diminuição da ativação parassimpática é atrelada ao envelhecimento e ao dano no controle do barreflexo e quimiorreflexo (CHOW et. al., 2011).

Sujeitos infectados pelo HIV têm maior prevalência de disfunção autonômica em comparação com a população em geral (CHOW et. al., 2011). O mecanismo pelo qual a disfunção ocorre nessa população parece ainda duvidoso. Porém, estudos mencionam a disfunção autonômica como mecanismo subjacente a morte cardíaca súbita em portadores de HIV/AIDS (POKORNY et. al., 2011; LEBECH et. al., 2007). Vários marcadores têm sido utilizados para identificar a disfunção na regulação do SNA, incluindo a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e recuperação lenta da frequência cardíaca de repouso após exercício físico.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) representa um dos mais promissores marcadores de disfunção do controle autonômico. A derivação aparentemente fácil desta medida popularizou seu uso (TASK FORCE, 1996). A mensuração da VFC permite analisar o controle neural cardíaco durante períodos curtos ou prolongados em condições fisiológicas e patológicas. Tem a vantagem de possibilitar uma avaliação não invasiva e seletiva da função autonômica, além de ser um recurso metodológico simples e de fácil aplicação (CAMBRI et. al., 2008).

Devido a duração do ciclo cardíaco, medida pelo tempo transcorrido entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma (intervalo RR), não ser constante, a VFC é definida pela variação entre os intervalos RR sucessivos. A análise da flutuação da FC é uma prerrogativa para a observação da integridade do SNA (CAMBRI et. al., 2008).

A diminuição da VFC representa um importante indicador do estado de saúde e fator prognóstico de morbimortalidade cardiovascular havendo indícios de que essa redução esteja relacionada à disfunção autonômica cardíaca inerente ao aumento da atividade simpática ou a diminuição da atividade vagal (DE SÁ et. al., 2013; CHOW et. al., 2011).

A VFC pode ser avaliada por dois métodos: pelo cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos intervalos RR (domínio do tempo) e pela análise espectral dos intervalos RR ordenados (domínio da frequência). 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 freqüências, 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).

Diante do referencial exposto, pretende-se, com este estudo, analisar a associação entre risco cardiovascular e controle autonômico cardíaco em portadores de HIV.

A presente pesquisa foi estruturada em cinco partes. A primeira, destinada à introdução geral e à revisão de literatura; a segunda, ao artigo científico elaborado a partir dos resultados encontrados; a terceira, às conclusões do estudo; a quarta, ao referencial bibliográfico utilizado, e a quinta, aos anexos do estudo.

O artigo científico será apresentado segundo as normas dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

ARTIGO CIENTÍFICO

Associação entre Risco Cardiovascular e Controle Autonômico Cardíaco em Portadores de HIV

Association between Cardiovascular Risk and Cardiac Autonomic Control in HIV Patients

Gabriela Castro Kuinchtner¹, Geovana de Almeida Righi², Reinaldo Agne Ritzel³, Antônio Marcos Vargas da Silva⁴

Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)¹, Santa Maria, RS; Faculdade de Fisioterapia da UFSM²; Serviço de Infectologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) da UFSM³; Departamento de Fisioterapia e Reabilitação da UFSM⁴, Santa Maria, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre portadores de HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV). A disfunção na regulação do sistema autônomo tem sido relatada em pacientes com HIV/AIDS em resposta à TARV.

Objetivo: Analisar a associação entre risco cardiovascular e controle autonômico cardíaco em portadores de HIV.

Métodos: Estudo transversal com 25 sujeitos portadores de HIV, de ambos os sexos, em tratamento antirretroviral e com carga viral indetectável. O risco cardiovascular foi avaliado pelo Escore de Framingham. O controle autonômico cardíaco foi avaliado pela medida da variabilidade da frequência cardíaca, analisando as variáveis no domínio do tempo e da frequência.

Resultados: A pontuação obtida no Escore de Framingham foi de $9,5 \pm 5,1$ e o risco de eventos cardiovasculares foi de $9,5 \pm 7,9\%$. A pontuação do Escore de Framingham apresentou correlação com o tempo de medicação ($r = 0,53$), com o componente LFnu ($r = 0,45$) e com a relação LF/HF ($r = 0,44$), mas correlacionou-se inversamente com o SDNN ($r = -0,43$), rMSSD ($r = -0,47$) e com o índice triangular ($r = -0,49$). O risco de eventos cardiovasculares esteve correlacionado positivamente com o tempo de medicação ($r = 0,54$), com o componente LFnu ($r = 0,45$) e com a relação LF/HF ($r = 0,45$), porém, apresentou correlação negativa com o SDNN ($r = -0,40$), rMSSD ($r = -0,43$) e com o índice triangular ($r = -0,48$).

Conclusão: Estes achados demonstram que mesmo em pacientes com carga viral não detectável, a disfunção autonômica cardíaca pode estar associada ao risco cardiovascular em dez anos.

Descritores: HIV. AIDS. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo. Doenças Cardiovasculares. Fatores de Risco.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of death among people living with HIV using antiretroviral therapy (ART). The dysfunction in the regulation of the autonomic system has been reported in patients with HIV/AIDS in response to ART.

Objective: To analyze the association between cardiovascular risk and cardiac autonomic control in patients with HIV.

Methods: Cross-sectional study of 25 subjects with HIV, of both genders, in antiretroviral treatment and with undetectable viral load. The cardiovascular risk was assessed by Framingham score, used to estimate the probability of cardiovascular events in ten years. The cardiac autonomic control was assessed by measuring the heart rate variability, analyzing the variables in the time domains and frequency.

Results: The score obtained in the Framingham score was 9.5 ± 5.1 and the risk of cardiovascular events was $9.5 \pm 7.9\%$. The Framingham score presented a correlation with the medication time ($r = 0.53$), with the LFnu component ($r = 0.45$) and the ratio LF/HF ($r = 0.44$), but it was inversely correlated with SDNN ($r = -0.43$), rMSSD ($r = -0.47$) and the triangular index ($r = -0.49$). The risk of cardiovascular events was positively correlated with the medication time ($r = 0.54$), with the LFnu component ($r = 0.45$) and the ratio LF/HF ($r = 0.45$), but had negative correlation with SDNN ($r = -0.40$), rMSSD ($r = -0.43$) and the triangular index ($r = -0.48$).

Conclusion: These findings demonstrate that even in patients with undetectable viral load, the cardiac autonomic dysfunction may be associated with cardiovascular risk in ten years. In this way, we emphasize the importance of routine assessments of cardiovascular autonomic nervous system in this population.

Descriptors: HIV. AIDS. Autonomic Nervous System Diseases. Cardiovascular Diseases. Risk Factors.

Introdução

A infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) e a epidemia da *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) constituem um dos grandes problemas de saúde pública no plano mundial¹. No Brasil, segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde², 734 mil brasileiros viviam com HIV em 2014, sendo registrados no ano anterior, aproximadamente 5,7 óbitos para cada 100 mil habitantes por doenças relacionadas à AIDS². O advento da terapia antirretroviral (TARV) permitiu maior controle da doença que de uma condição progressiva e fatal passou a ser considerada tratável e crônica. Porém, o controle da replicação viral trouxe consigo inúmeros efeitos adversos, incluindo nesse cenário o aumento do risco de doenças cardiovasculares^{3,4}.

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre portadores de HIV em uso de terapia antirretroviral combinada⁵. Mesmo que a taxa de mortalidade por AIDS tenha diminuído drasticamente após o desenvolvimento da TARV, aumento dos índices de morte cardiovascular tem sido encontrado em pacientes infectados pelo HIV. Isso decorre, pelo menos em parte, pelo elevado risco de doença cardíaca coronária, infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica em comparação com a população não infectada⁶. Parada cardíaca súbita contribui para a maioria das mortes por problemas cardíacos em portadores de HIV, com uma taxa de quatro vezes maior que o esperado na população em geral com fatores de risco similares⁷. Para tal, tem sido sugerido que a disfunção autonômica pode ser o mecanismo subjacente a morte cardíaca súbita neste grupo de pacientes⁸.

A disfunção na regulação do sistema autônomo tem sido relatada em pacientes com HIV/AIDS. A prevalência de disfunção autonômica parece ser particularmente elevada em pacientes com doença avançada ou em sujeitos não tratados⁹. Entretanto, a supressão viral, por meio da terapia medicamentosa eficaz, e os distúrbios metabólicos induzidos por antirretrovirais podem ter um efeito prejudicial sobre a função autonômica¹. Pacientes em uso de TARV têm aumento da frequência cardíaca de repouso e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo, indicando disfunção parassimpática¹⁰.

O escore de risco de Framingham tem sido utilizado como ferramenta para avaliação do risco de doenças cardiovasculares em pacientes HIV⁶. O escore é amplamente aplicado, bem reconhecido e validado para estimar o risco absoluto de desenvolvimento de evento cardiovascular (doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial obstrutiva periférica, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca) em um período de dez anos¹¹.

Com o impacto da TARV no perfil metabólico e, conseqüentemente, no risco de eventos cardiovasculares, surgiram muitos estudos associando a infecção pelo HIV com a doença cardiovascular e seus fatores de risco. Porém, até o momento e ao nosso conhecimento, não está clara a associação entre risco cardiovascular, avaliado pelo Escore de Framingham, e as diferentes variáveis que refletem o controle autonômico em portadores de HIV sem falha virológica. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi analisar a associação entre risco cardiovascular e controle autonômico cardíaco em portadores de HIV.

Métodos

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), posteriormente à aprovação no Gabinete de Projetos do Centro de Ciências da Saúde/UFSM e Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), 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.

Foram incluídos 25 sujeitos por meio de uma amostra de conveniência, de ambos os sexos e maiores de 18 anos, portadores do vírus HIV, acompanhados no Ambulatório de Doenças Infecciosas (DI) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), entre os meses de agosto a dezembro 2014. Foram incluídos apenas sujeitos com HIV/AIDS em terapia antirretroviral (TARV) com carga viral não detectável. Os critérios de exclusão foram: disfunção cognitiva que impedisse a realização das

avaliações, incapacidade para entender o termo de consentimento livre e esclarecido, sujeitos HIV/AIDS em TARV há menos de seis meses, sujeitos com insuficiência cardíaca congestiva, portadores de marcapasso cardíaco, diabetes mellitus, doença de chagas, tuberculose, desnutrição, dependentes de álcool; sujeitos em uso de drogas antiarrítmicas, beta-bloqueadores e estatinas; sujeitos com alteração vascular periférica em membros inferiores, como trombose venosa profunda ou tromboangiite obliterante; sujeitos com comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatias periféricas, doença cerebrovascular e/ou músculo-esqueléticas crônicas; gestantes.

Conforme a agenda do ambulatório, 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, esquema de terapia antirretroviral.

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*¹¹. 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 anos¹². Para cálculo do escore de risco foi utilizada a última dosagem do perfil lipídico do sujeito solicitado em consulta com o infectologista, além da anamnese com o indivíduo (idade, história de tabagismo, diabetes, pressão arterial tratada ou não).

O controle autonômico cardíaco foi avaliado pelo teste da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A análise da decomposição espectral da potência da VFC foi realizada pelos métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência. Para a análise da VFC no domínio do tempo, assim denominada por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), foram medidos os intervalos RR normais

(batimentos sinusais) em determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculou-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. O índice SDNN corresponde ao desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo. Os índices rMSSD e pNN50 são, respectivamente, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo e porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms. O índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representa as atividades simpática e parassimpática, expressando a VFC global¹³. Os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes^{9,14,15}. O índice triangular foi calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, o qual mostra, no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos intervalos RR e, no eixo vertical (eixo y), a frequência com que cada um deles ocorreu. O Índice triangular representa as modulações do componente parassimpático do SNA sobre o sistema cardiovascular, bem como a VFC global¹³.

Na análise da VFC 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 coração. Os índices LHnu e HFnu são valores das potências LF e HF em unidades normalizadas. A normalização dos dados da análise espectral é utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de muito baixa frequência (VLF). Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100¹⁵.

A medida da VFC foi realizada com um frequencímetro de pulso da marca Polar modelo 810i, validado por Gamelin e cols¹⁶, sendo a aquisição do sinal eletrocardiográfico (ECG taxa amostral - 1 kHz) das séries temporais dos intervalos RR obtida por intervalo contínuo. Antes do início dos registros, o voluntário permaneceu 10 minutos deitado em repouso. Os registros foram realizados na posição de decúbito dorsal em repouso, durante 10 minutos, e na mesma posição com respiração controlada (12 respirações por minuto; relação I:E=1/3), durante mais 10 minutos. O decúbito dorsal permitiu apenas apoio cervical em travesseiro uniforme para todos os sujeitos da pesquisa. Durante o período de avaliação da VFC foi solicitado que o sujeito permanecesse em silêncio.

Os dados foram analisados por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.0. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal estão apresentados em médias e desvio-padrão. A associação entre variáveis independentes e variáveis dependentes foi testada por meio do cálculo do Coeficiente de Correlação de Pearson, sendo a intensidade das correlações avaliada qualitativamente conforme proposto por Callegari-Jacques¹⁷. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Dentre os 25 sujeitos estudados, 52% eram mulheres, com a média do IMC classificada em sobrepeso. Uma vez que se espera que pacientes em TARV consigam um controle virológico ideal, apresentando pesquisa laboratorial com níveis indetectáveis do vírus, a contagem de células T-CD4 apresentou valor médio condizente com controle imunológico satisfatório. As características demográficas e clínicas dos sujeitos estão apresentadas na Tabela 1. Na Tabela 2 estão apresentados os dados da VFC no domínio do tempo e da frequência.

Tabela 1 – Caracterização dos sujeitos

Variáveis	
Gênero (M/F)	12/13
Idade (anos)	48,7±10,9
IMC (kg/m ²)	25,7±5,1
FC (bpm)	72,1±13,4
FR (rpm)	16,3±3,8
PAS (mmHg)	125,2±18,7
PAD (mmHg)	83,2±12,2
Tempo diagnóstico (anos)	10,2±5,0
Tempo TARV (anos)	7,2±4,2
T-CD4 (células)	628,6±223,8
HDL-C (mg/dl)	47,6±11,4
Colesterol total (mg/dl)	195,4±46,9
Escore de Framingham (pontos)	9,5±5,1
Escore de Framingham (% de risco)	9,5±7,9
Categorias de risco de Framingham (n):	
Baixo	7
Intermediário	14
Alto	4

Valores expressos em n ou média±desvio padrão. M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TARV: terapia antirretroviral; T-CD4: células T-CD4; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol.

Tabela 2 – Variabilidade da frequência cardíaca analisada no domínio do tempo e da frequência.

Domínio do Tempo	
FC média (bpm)	66,2±12,5
SDNN (ms)	40,2±25,9
rMSSD (ms)	35,3±24,4
pNN50 (%)	15,8±18,6
Índice triangular	9,4±4,3

Domínio da Frequência	
TP (ms ²)	2151,7±2818,8
LF (ms ²)	311,6±375,7
HF (ms ²)	827,2±1152,2
LF (nu)	35,2±18,9
HF (nu)	64,6±18,9
LF/HF	0,7±0,6

Valores expressos em média±desvio padrão. FC: frequência cardíaca; 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.

Foram identificadas correlações regulares entre a pontuação do escore de Framingham com o SDNN ($r = -0,43$; $p = 0,031$), rMSSD ($r = -0,47$; $p = 0,018$), índice triangular ($r = -0,49$; $p = 0,013$), LFnu ($r = 0,45$; $p = 0,026$), HFnu ($r = -0,45$; $p = 0,023$) e LF/HF ($r = 0,44$; $p = 0,027$). A Figura 1 apresenta as correlações do percentual de risco cardiovascular com o SDNN, rMSSD e índice triangular, todas classificadas como regulares. Também foram identificadas correlações regulares do percentual de risco cardiovascular com o LFnu, HFnu e a razão LF/HF, que estão plotadas na Figura 2.

Como esperado, a idade também se correlacionou positivamente com a pontuação do escore de Framingham ($r = 0,70$; $p < 0,001$) e com o percentual de risco cardiovascular ($r = 0,63$; $p = 0,001$), ambas classificadas como forte. O tempo de medicação apresentou correlações regulares com o escore absoluto de Framingham ($r = 0,53$; $p = 0,006$) e com o percentual de risco cardiovascular ($r = 0,54$; $p = 0,005$).

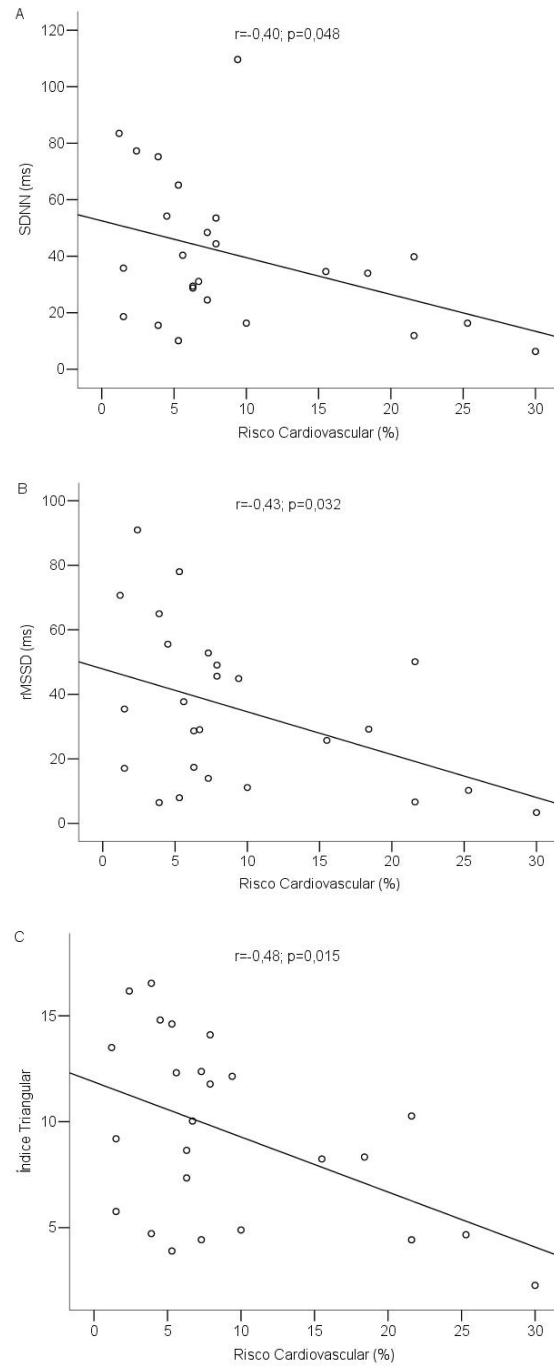


Figura 1: Correlações entre o percentual de risco cardiovascular e o SDNN (A), rMSSD (B) e índice triangular (C).

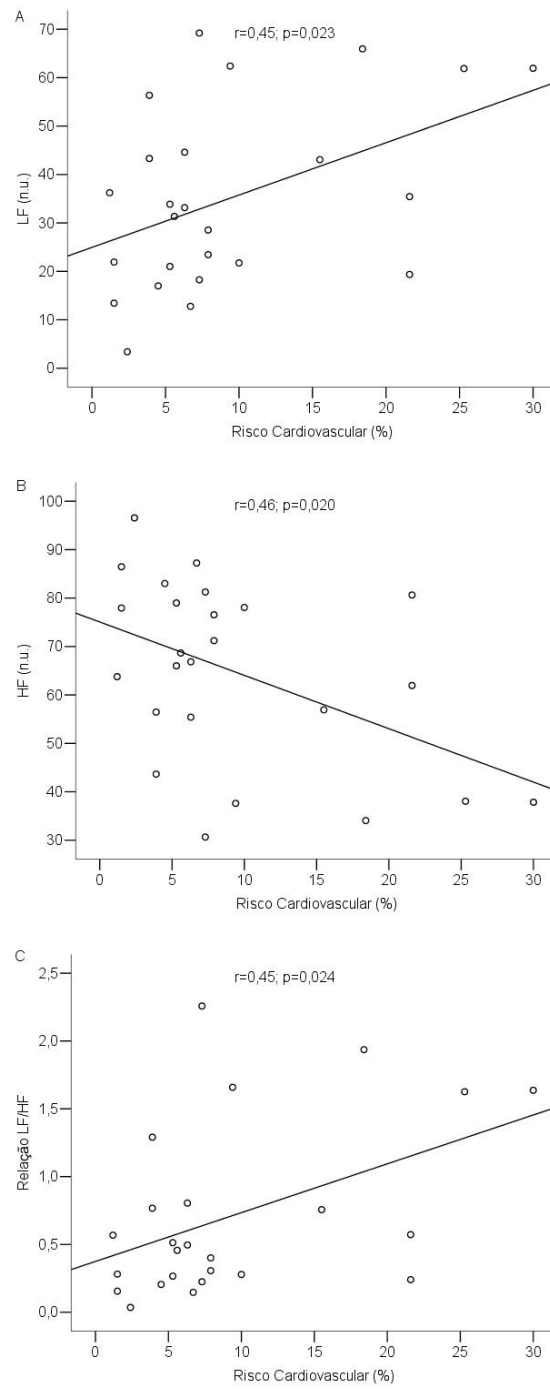


Figura 2: Correlações entre o percentual de risco cardiovascular e os componentes LFnu (A), HFnu (B) e relação LF/HF (C).

Discussão

Os principais achados desse estudo demonstram a associação entre controle autonômico e o risco cardiovascular pelo Escore de Framingham em portadores do vírus HIV, com carga viral não detectável, observada pelas correlações positivas do risco cardiovascular com atividade simpática e balanço simpato-vagal e pela correlação negativa com a atividade parassimpática. Além destas, houve correlação direta entre a probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular em 10 anos com o tempo de TARV.

Estudos prévios têm evidenciado a ocorrência de disfunção na regulação do sistema nervoso autônomo, avaliada pela técnica da variabilidade da frequência cardíaca, em portadores de HIV^{1,14,18-20}. Acréscimo na frequência cardíaca de repouso, aumento do componente simpático, redução da atividade parassimpática e diminuição na VFC parecem ser mecanismos associados à disfunção na regulação autonômica em sujeitos infectados com o HIV^{1,9,18,21,22}. A redução na VFC reflete prejuízo no tônus autonômico, conferindo maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade²³. Em tese, um aumento na frequência cardíaca de repouso pode ser devido à diminuição do tônus parassimpático e/ou ao aumento do tônus simpático^{9,10}. Em uma análise comparativa entre os nossos dados e os valores de referência propostos pelo *Task Force*¹³, os nossos pacientes apresentaram em média uma redução da atividade parassimpática, aumento da atividade simpática e prejuízo no balanço simpato-vagal.

A influência da TARV sobre o controle autonômico tem sido investigada em portadores de HIV, embora os índices de morbidade e mortalidade por AIDS tenham diminuído drasticamente após o desenvolvimento da mesma^{6,14,20,24}. O presente estudo identificou disfunção autonômica cardíaca mesmo com a utilização da TARV por todos os pacientes e com valores satisfatórios de controle virológico. Isso corrobora com o achado de Askgaard e cols¹⁴, que demonstrou disfunção autonômica em 97 sujeitos infectados pelo HIV, em tratamento antirretroviral, mesmo com carga viral indetectável.

O escore de Framingham tem sido utilizado nessa população a fim de avaliar a probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular em virtude dos efeitos

potencializadores da infecção pelo HIV e do uso da terapia medicamentosa^{6,25}. Nossos achados demonstraram que o baixo risco de evento cardiovascular esteve presente em sete pacientes, ao passo que 14 deles apresentaram risco intermediário e quatro foram identificados com alto risco cardiovascular em um período de dez anos. Ao analisarem as alterações metabólicas e o risco de doença cardiovascular, também avaliado pelo escore de Framingham, em portadores de HIV com e sem TARV, Zhou e cols⁶ observaram que a maioria dos pacientes (97%) apresentou baixo risco de doença cardiovascular. No entanto, estes autores analisaram uma amostra da população africana e com IMC considerado normal, o que pode explicar as discrepâncias em relação aos nossos resultados.

Os nossos achados demonstram correlação positiva do risco cardiovascular com a atividade simpática (LFnu) e com o balanço simpato-vagal (LF/HF), porém, apresentou correlação negativa com a atividade autonômica global (SDNN e índice triangular) e com a atividade parassimpática (HFnu e rMSSD). Jelinek e cols²⁶ associaram as diferentes estratificações do escore de risco de Framingham com as medidas da função autonômica avaliada pela VFC em uma população rural. O estudo demonstrou que o índice SDNN diminuiu de forma constante com o aumento do risco para DCV. Os resultados mostraram ainda que o baixo, intermediário e elevado risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham estavam associados a uma diminuição na atividade global do SNA, a um prejuízo no balanço simpato-vagal e a um aumento no tônus simpático²⁶. Analisando a associação entre as medidas da VFC e o escore de risco cardiovascular de Framingham em adultos saudáveis, Yoo e cols²⁷ demonstraram que o risco cardiovascular foi correlacionado negativamente com o SDNN, rMSSD e HF e positivamente com LFnu e LF/HF, embora a magnitude das correlações tenham sido de moderada a fraca²⁷.

Vários estudos têm demonstrado associação entre fatores de risco cardiovascular e controle autonômico em pacientes com HIV em TARV. Assim, foram relatadas correlação inversa do colesterol total e colesterol LDL com o índice rMSSD¹⁴, de níveis séricos de triglicérides com o componente HF¹, de níveis séricos de proteína C reativa e do marcador de necrose tumoral com o índice triangular, rMSSD e componente HF¹⁸. Ainda, a idade avançada, aumento na razão colesterol

total/colesterol HDL e no índice de massa corporal e a presença de diabetes também estão associadas com a diminuição dos índices SDNN e rMSSD em pacientes infectados por HIV⁹. Pop-Busui e cols²⁸ demonstraram associação entre o prejuízo na regulação do SNA e o aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares em sujeitos com diabetes tipo 2. Outros relatos também mencionaram a correlação entre a VFC e doença cardiovascular²⁹, doença renal³⁰, diabetes^{28,31} e depressão³².

Variáveis da VFC de curto prazo, incluindo rMSSD e HF, são consideradas primordialmente por refletirem os efeitos da atividade vagal na função autonômica cardíaca^{1,22}. Por outro lado, o componente SDNN é uma medida da modulação parassimpática e simpática combinada, sendo considerado uma estimativa da atividade global do SNA⁹. Já o componente de baixa frequência LF representa a atividade predominantemente simpática na função autonômica e a relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço autonômico sobre o coração^{13,15,27}.

Nosso estudo também demonstrou que portadores de HIV em uso de TARV a mais tempo possuem maior probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular em 10 anos. Conforme Kramer e cols³³, embora associada à melhoria na qualidade de vida de portadores de HIV, a TARV acarreta alterações cardiovasculares importantes nesse grupo de pacientes, relacionadas tanto ao aumento da sobrevida quanto à toxicidade da terapia. O tempo acumulado de exposição a várias classes de medicamentos antirretrovirais parece ser relevante para predizer o risco futuro de doença cardiovascular. A associação entre a duração da TARV e o aumento do risco de evento cardiovascular foi comprovada por Friis-Moller e cols³⁴, com um risco relativo ajustado de 1,16 por ano de exposição à terapia.

A avaliação da VFC, adotada em nosso estudo apenas em portadores de HIV em TARV, impossibilitou esclarecermos se a associação entre risco cardiovascular e controle autonômico foi secundária à TARV ou à infecção pelo HIV. Além disso, nosso estudo incluiu apenas portadores de HIV com supressão virológica, não relatando a associação entre risco cardiovascular e controle autonômico em sujeitos infectados pelo HIV com controle virológico insatisfatório.

Conclusão

Nosso estudo demonstrou que em pacientes infectados por HIV, mesmo com carga viral não detectável e em uso de TARV, as disfunções autonômicas cardiovasculares estão associadas ao risco cardiovascular em dez anos. O Escore de Framingham esteve associado com o aumento da atividade simpática e com o prejuízo no balanço simpato-vagal. O risco cardiovascular também esteve correlacionado com a redução da atividade autonômica global e parassimpática. Dessa forma, sugere-se que os índices de VFC, particularmente SDNN, rMSSD, índice triangular, LF, HF e razão LF/HF podem ser parâmetros úteis para a avaliação do risco de doença cardiovascular em pacientes infectados por HIV sem falha virológica.

Referências Bibliográficas

1. Wongcharoen W, Khienprasit K, Phrommintikul A, Sukonthasam A, Chattipakom N. heart rate variability and heart rate turbulence in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013; 18(5): 50–456.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano III - nº 1, 2014.
3. Asztalos BF, Matera R, Horvath KV, Horan M, Tani M, Polak JF, Skinner S, Wanke CA. Cardiovascular disease-risk markers in HIV patients. *J AIDS Clin Res.* 2014; 5(7): 1-21.
4. Kroll AF, Sprinz E, Leal SC, Labrêa MG, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56(2): 137-141.
5. Furuya-Kanamori L, Kelly MD, McJenzie SJ. Risk of cardiovascular disease in HIV-positive Queensland men receiving combined antiretroviral therapy. *Sexual Health.* 2015; 12(4): 348–352.
6. Zhou DT, Kodogo V, Chokuona KFV, Gomo E, Oektedalen O, Stray-Pedersen B. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk profiles of patients attending an HIV

- treatment clinic in Harare, Zimbabwe. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*. 2015; 7: 145–155.
7. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(21): 1891–1896.
 8. Pokorny J, Stanek V, Vrana M. Sudden cardiac death thirty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited. *Physiol Res*. 2011; 60(5): 715–728.
 9. Soliman EZ, Roediger MP, Duprez DA, Knobel H, Elion R, Neaton JD. Protease inhibitors and cardiac autonomic function in HIV-infected patients: a cross-sectional analysis from the strategies for management of antiretroviral therapy (SMART) Trial. *BMJ Open*. 2013; 3(3):e002523.
 10. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, Wilnberg N, Petersen CL, Hesse B, Gerstoft J, Kjaer A. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007; 27(6): 363–367.
 11. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 53(1): 68–78.
 12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4): 1-36.
 13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996; 17: 354–381.
 14. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer J, Lebech A. Decreased heart rate variability in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy: importance of blood glucose and cholesterol. *PLoS One*. 2011; 6(5): e20196.
 15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24(2): 205-217.
 16. Gamelin FX, Berthoin NS, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(5): 887-893.
 17. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed. 2003.

18. Bestawros M, Chidumayo T, Blevins M, Canipe A, Bala J, Kelly P, Filteau S, Shepherd B, Heimbürger DC, Koethe JR. Increased systemic inflammation is associated with cardiac and vascular dysfunction over the first 12 weeks of antiretroviral therapy among undernourished, HIV-infected adults in Southern Africa. *J AIDS Clin Res.* 2015; 6(3): 431-455.
19. Fiorentini A, Petrosillo N, Distefano A, Cicalini S, Borgognoni L, Boumis E, Tubani L, Chinello P. QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012; 12(12): 1-6.
20. Chow DC, Wood R, Choi J, Grandinei A, Gerschenson M, Sriratanaviriyakul N, Nakamoto B, Shikuma C, Low P. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV Clin Trials.* 2011; 12(3): 141-150.
21. Heilman KJ, Harden ER, Weber KM, Cohen M, Porges SW. Atypical autonomic regulation, auditory processing, and affect recognition in women with HIV. *Biol Psychol.* 2013; 94(1): 143-151.
22. Borges J, Soares P, Farinatti P. Autonomic modulation following exercise is impaired in HIV patients. *Int J Sports Med.* 2012; 33(4): 320-324.
23. Shah SA, Kambur T, Chan C, Herrington DM, Liu K. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2013; 112(4): 533-540.
24. Muhammad S, Sani MU, Okeahialam BN. Cardiovascular disease risk factors among HIV-infected Nigerians receiving highly active antiretroviral therapy. *Niger Med J.* 2013; 54(3): 185-190.
25. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Cox CE, Skinner S. Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2006; 184(1): 72-77.
26. Jelinek HF, Imam HM, Ai-Aubaidy H, Khandoker AH. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the Framingham risk score in a rural population. *Front Physiol.* 2013; 26(4): 186-214.
27. Yoo CS, Lee K, Yi SH, Kim J, Kim MH. Association of heart rate variability with the Framingham risk score in healthy adults. *Korean J Fam Med.* 2011; 32(6): 334-340.
28. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1578-1584.

29. Matthews S, Jelinek HF, Vafaeiafraz S, McLachlan CS. Heart rate stability and decreased parasympathetic heart rate variability in healthy young adults during perceived stress. *Int J Cardiol.* 2012; 156(3): 337–338.
30. Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues R R, Metos JPS, Lugon JR. Variabilidade RR ao esforço correlaciona-se com déficit funcional aeróbico em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol.* 2015; (ahead); 0-0.
31. Sun Y, Song X, Han Y, Ji Y, Gao S, Shang Y, Lu S, Zhu T, Huang W. Size-fractionated ultrafine particles and black carbon associated with autonomic dysfunction in subjects with diabetes or impaired glucose tolerance in Shanghai, China. *Part Fibre Toxicol.* 2015; 12(1): 8-18.
32. Lich CMM, Naarding P, Penninx BWJH, Vandermast RC, DeGeus EJC, ComijsH. The association between depressive disorder and cardiac autonomic control in adults 60 years and older. *Psychosom Med.* 2015; 77(3): 279-291.
33. Kramer AS, Lazzatotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(5): 561-568.
34. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AA, El-Sadr W. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl Med.* 2007; 356(17): 1723-1735.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo possibilitou uma maior elucidação entre o risco de eventos cardiovasculares e o controle autonômico em portadores de HIV em tratamento antirretroviral e com controle virológico satisfatório. Nossos achados apontam para a importância de avaliações rotineiras do sistema nervoso autonômico cardiovascular, acarretando na melhora da assistência em saúde e, conseqüentemente, na redução dos custos com o tratamento. A avaliação da regulação do sistema autônomo, em função do aumento do risco cardiovascular em portadores de HIV parece ser uma estratégia precursora de ações de promoção e prevenção de saúde, ao associar recursos de avaliação do risco cardiovascular e do controle autonômico, viabilizando, dessa forma, um cuidado integral ao portador de HIV/AIDS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASKGAARD, G.; KRISTOFFERSEN, U. S.; MEHLSSEN, J.; KRONBORG, G.; KJAER, J.; LEBECH, A. **Decreased Heart Rate Variability in HIV Positive Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Importance of Blood Glucose and Cholesterol.** PLoS ONE; v. 6, n. 5, p. e20196, 2011.

BESTAWROS, M.; CHIDUMAYO, T.; BLEVINS, M.; CANIPE, A.; BALA, J.; KELLY, P.; FILTEAU, S.; SHEPHERD, B.; HEIMBURGER, D. C.; KOETHE, J. R. **Increased systemic inflammation is associated with cardiac and vascular dysfunction over the first 12 weeks of antiretroviral therapy among undernourished, HIV-infected adults in Southern Africa.** J AIDS Clin Res.; v. 6, n. 3, p. 431-455, 2015.

BRASIL. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.313 de 13 de novembro de 1996. **Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.** Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST.** Ano III - nº 1, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília, 2013.

CAMBRI, L. T.; FRONCHETTI, L.; OLIVEIRA, F. R.; GEVAERD, M. S. **Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico.** Arq Sanny Pesq Saúde; v.1, n.1, p.72-82, 2008.

CHOW, D. C.; WOOD, R.; CHOI, J.; GRANDINEI, A.; GERSCHENSON, M.; SRIRATANAVIRIYAKUL, N.; NAKAMOTO, B.; SHIKUMA, C.; LOW, P. **Cardiovagal Autonomic Function in HIV-Infected Patients with Unsuppressed HIV Viremia.** HIV Clin Trials.; v. 12, n. 3, p. 141–150, 2011.

DAD STUDY: FRIIS-MOLLER, N.; WEBER, R.; REISS, P.; THIÉBAUT, R.; KIRK, O.; MONFORTE, A. D.; PRADIER, C.; MORFELDT, L.; MATEU, S.; LAW, M.; EL-SADR, W.; WIT, S.; SABIN, C. A.; PHILLIPS, A. N.; LUNDGREN, J. D. **Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.** AIDS; v. 17, n. 8, p.1179–1193, 2003.

DE SÁ, J. C. F.; COSTA, E. C.; DA SILVA, E.; AZEVEDO, G. D. **Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos.** Rev Bras Ginecol Obstet.; v. 35, n. 9, p. 421-6, 2013.

FAZITO-REZENDE, E. L. L.; VASCONCELOS, A. M. N.; PEREIRA, M. G. **Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil.** Braz. J. Infect. Dis., v. 14, n. 6, p. 558-563, 2010.

FIORENTINI, A.; PETROSILLO, N.; DI STEFANO, A.; CICALINI, S.; BORGOGNONI, L.; BOUMIS, E.; TUBANI, L.; CHINELLO, P. **QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording.** BMC Cardiovascular Disorders; v. 124, n. 12, p. 1-6, 2012.

GUARALDI, G.; ZONA, S.; COSSARIZZA, A.; VERNACOTOLA, L.; CARLI, F.; LATTANZI, A.; BEGHETTO, B.; ORLANDO, G.; DE BIASI, S.; TERMINI, R.; GARAU, M. **Randomized trial to evaluate cardiometabolic and endothelial function in patients with plasma HIV-1 RNA suppression switching to darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues.** HIV Clin Trials; v. 14, n. 4, p. 140-8, 2013.

HULL, M.; LANGE, J.; MONTANER, J. S. G. **Treatment as Prevention - Where Next?** Current HIV/AIDS Reports, v. 11, n. 4, p. 496-504, 2014.

LEBECH, A. M.; KRISTOFFERSEN, U. S.; MEHLSSEN, J.; WIINBERG, N.; PETERSEN, C. L.; HESSE, B.; GERSTOF, J.; KJAER, A. **Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability.** Clin Physiol Funct Imaging.; v. 27, n. 6, p. 363-367, 2007.

MATIDA, L. H.; RAMOS-JR, A. N.; MARQUES, H. H. S.; DELLA NEGRA, M.; SUCCI, R. C. M.; HEARST, N. **Ampliação da sobrevivência de crianças com aids: uma resposta brasileira sustentável.** In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico AIDS DST, Brasília, Ano V, n. 1, 2008.

MBADA, C. E.; ONAYEMI, O.; OGUNMOYOLR, Y.; JOHNSON, O. E.; AKOSILE, C. O. **Health-related quality of life and physical functioning in people living with HIV/AIDS: a case-control design.** Health and Quality of Life Outcomes; v. 106, n. 11, p. 1-8, 2013.

PASSOS, A. I. M.; COUTO, E. R.; REZENDE, S. M.; MORETTI, M. L. **Evaluation of Functional Respiratory Parameters in AIDS Patients Assisted in the Infectious Diseases Ambulatory Care Clinic of a Tertiary Care University Hospital in Brazil.** Respiratory Care; v. 57, n. 4, 2012.

PEDERSEN, K. K.; PEDERSEN, M.; TROSEID, M.; GAARDBO, J. C.; LUND, T. T.; THOMSEN, C.; GERSTOFT, J.; KVALE, D.; NIELSEN, S. D. **Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction.** J Acquir Immune Defic Syndr.; v. 64, n. 5, p. 425-33, 2013.

POKORNY, J.; STANEK, V.; VRANA, M. **Sudden cardiac death thirty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited.** *Physiol Res.*; v. 60, n.5, p. 715–728, 2011.

RASO, V.; SHEPHARD, R. J.; CASSEB, J.; DUARTE, A. J. S.; SILVA, P. R. S.; GREVE, J.M.D. **Association between muscle strength and the cardiopulmonary status of individuals living with HIV/AIDS.** *Clinics*; v. 68, n. 3, p. 359-364, 2013.

TADEWOS, A.; ADDIS, Z.; AMBACHEW, H.; BANERJEE, S. **Prevalence of dyslipidemia among HIV infected patients using first-line highly active antiretroviral therapy in Southern Ethiopia: a cross-sectional comparative group study.** *AIDS Research and Therapy*; v. 31, n. 9, p. 1-8, 2012.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.** *European Heart Journal*; v. 17, p. 354–381, 1996.

UNAIDS. **Report on the Global AIDS Epidemic.** 2012.

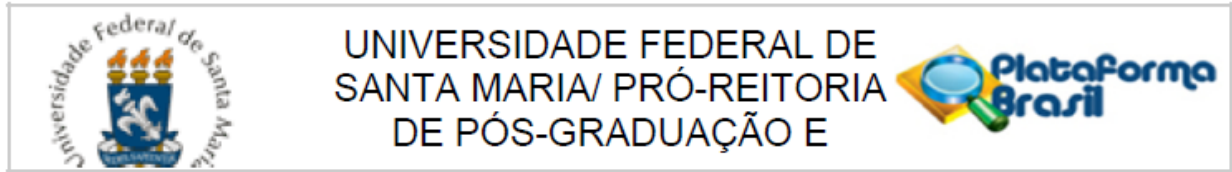
UNAIDS. **Report on the Global AIDS Epidemic;** 2013.

ZHOU, D. T.; KODOGO, V.; CHOKUONA, K. F. V.; GOMO, E.; OEKTEDALEN, O.; STRAY-PEDERSEN, B. **Dyslipidemia and cardiovascular disease risk profiles of patients attending an HIV treatment clinic in Harare, Zimbabwe.** *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*; v.7, p. 145–155, 2015.

WESTHORPE, C. L.; MAISA, A.; SPELMAN, T.; HOY, J. F.; DEWAR, E. M.; KARAPANAGIOTIDIS, S.; HEARPS, A. C; CHENG, W. J.; TREVILLYAN, J.; LEWIN, S. R.; SVIRIDOV, D.; ELLIOTT, J. H.; JAWOROWSKI, A.; DART, A. M.; CROWE, S. M. **Associations between surface markers on blood monocytes and carotid atherosclerosis in HIV-positive individuals.** *Immunol Cell Biol.*; v. 84, p. 1-6, 2013.

WONGCHAROEN, W.; KHIENPRASIT, K.; PHROMMINTIKUL, A.; SUKONTHASAM, A.; CHATTIPAKOM, N. **Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy.** *Ann Noninvasive Electrocardiol*; v. 18, n. 5, p. 450–456, 2013.

ANEXOS

Anexo A – 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 AUTONÔMICO 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 B – 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 C – Normas para publicação nos 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 consonância 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. Ensaios clínicos

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 registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registro 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/ictrp/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.