



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Educação e Humanidades
Instituto de Educação Física e Desportos

Gabriella de Oliveira Lopes

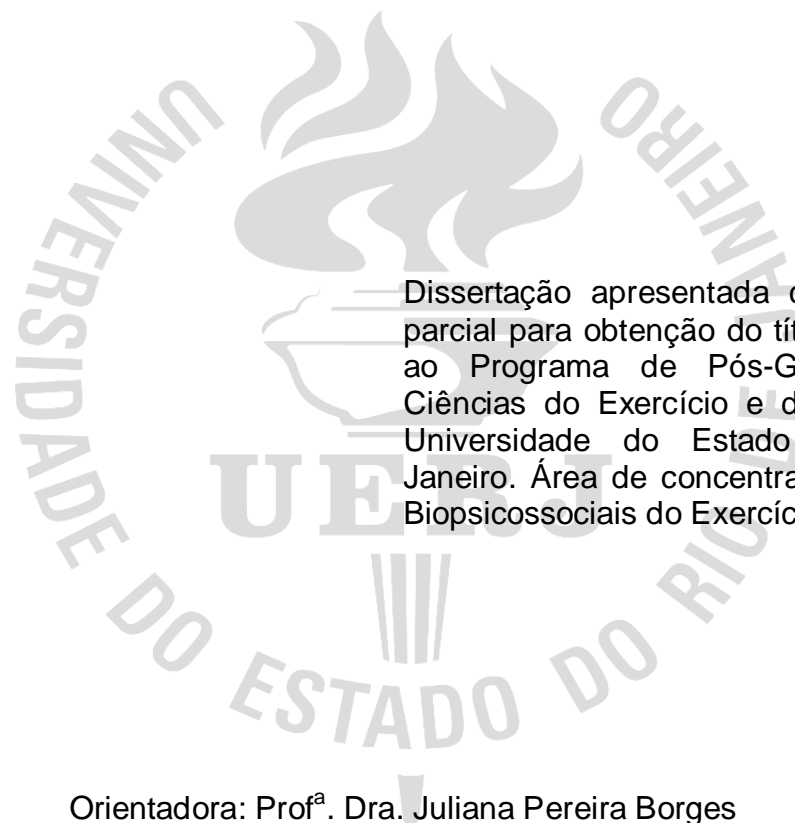
**Função vascular e estresse oxidativo em pacientes fisicamente
ativos e inativos vivendo com HIV/AIDS**

Rio de Janeiro

2019

Gabriella de Oliveira Lopes

Função vascular e estresse oxidativo em pacientes fisicamente ativos e inativos vivendo com HIV/AIDS



Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientadora: Prof^a. Dra. Juliana Pereira Borges

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Tibiriçá

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

L864	<p>Lopes, Gabriella de Oliveira. Função vascular e estresse oxidativo em pacientes fisicamente ativos e inativos vivendo com HIV/AIDS / Gabriella de Oliveira Lopes. – 2019. 77 f. : il.</p> <p>Orientadora: Juliana Pereira Borges. Coorientador: Eduardo Tibiriçá. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.</p> <p>1. AIDS (Doença) – Teses. 2. Exercícios aeróbicos – Teses. 3. Vasodilatação – Teses. 4. Estresse oxidativo – Teses. I. Borges, Juliana Pereira. II. Tibiriçá, Eduardo Vera. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 796.015.572:616.97</p>
------	--

Bibliotecária: Eliane de Almeida Prata. CRB7 4578/94

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Gabriella de Oliveira Lopes

Função vascular e estresse oxidativo em pacientes fisicamente ativos e inativos vivendo com HIV/AIDS

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 13 de março de 2019.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Profa. Juliana Pereira Borges (Orientadora)
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Tibiriça (Coorientador)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Alessandro Rodrigues do Nascimento
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer inicialmente a Deus, sem ele nada seria possível. A minha mãe Leyla, ao meu pai Sidney e minha mãe Ira, por estar sempre ao meu lado me apoiando e me incentivando. Ao Fabrine, que foi meu companheiro, cúmplice e amigo. Ao meu filho Lucas Fabrine meu eterno amor, minha sobrinha Marina, meu sobrinho Miguel, minha irmã e amiga Karla Priscilla. À todos os meus familiares e as minhas Tias Márcia e Chris.

À minha orientadora e amiga Dra Juliana Borges por acreditar, me incentivar, me apoiar, não me deixar um minuto sozinha e por me guiar sempre pelo caminho certo.

Ao meu co-orientador Eduardo Tibiriçá, pela confiança e amizade.

Aos meus mestres da Universidade Estácio de Sá, professora Ana Beatriz, Ercole Rubine, Edvaldo Farias, Katia Fiuza, Geovanna Coiceiro, Maurício Breda, Mônica Monken, Bira Bello, Claudio Peixoto, Alvaro Amorim e à todos os meus mestres.

Em especial um amigo querido e amado que Deus me deu, Marcio Gonzalez, sem você eu não conseguiria chegar até aqui.

À amiga Mara que me mostrou a Educação Física, a qual hoje não está mais entre nós.

À todos meus amigos que fazem parte da minha história, aqueles que a vida me presenteou. Amigos de infância, amigos de trabalho, amigos de faculdade, amigos de mestrado e amigos de laboratório; Fabiana Muccillo, Alessandro Nascimento, Catarina, Karynne Grutter, Renato Massafferri, André Peixe Mattos Midori, Barbara, Eliane, Luciano, Edson, Karla, Mark, Nikolas, Monique, Sandro Firmino e Gabriel.

Ao Professor Dr. Paulo Farinatti, pela confiança e por abrir as portas do LABSAU e me permitir fazer parte da sua equipe. Aos meus alunos do projeto Vida+, os quais hoje fazem parte da minha família.

À todos os laboratórios que me acolheram, LABSAU, INC, LIAN, BIOVASC. À FAPERJ, por ter financiado minha bolsa TCT, a qual me proporcionou a oportunidade de me dedicar e vivenciar a pesquisa.

Encerro essa etapa da minha vida com uma eterna gratidão a todos que passaram ou permanecem na minha vida.

RESUMO

LOPES, Gabriella de Oliveira. *Função vascular e estresse oxidativo em pacientes fisicamente ativos e inativos vivendo com HIV/AIDS*. 2019. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Exercício e do Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Introdução: São escassos os estudos sobre a função vascular e estado redox de pacientes vivendo com HIV em resposta ao treinamento físico. **Objetivo:** Comparar a função endotelial micro e macrovascular entre pacientes vivendo com HIV fisicamente ativos e inativos, sob utilização da terapia antirretroviral. **Métodos:** Através de desenho transversal, 19 pacientes com HIV (53 ± 6 anos) fisicamente ativos (60 min/sessão; 3 sessões/semana; intensidade moderada) e 25 inativos (51 ± 6 anos) foram comparados quanto a reatividade macro e microvascular, densidade microvascular sistêmica e estresse oxidativo. **Resultados:** O grupo ativo apresentou maior incremento do fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperemia reativa pós-oclusiva ($521,7 \pm 241,9$ vs. $361,4 \pm 125,0\%$; $P = 0,04$) e densidade microvascular sistêmica ($120,8 \pm 21,1$ vs. $105,6 \pm 25,0$ capilares. mm^{-2} ; $P = 0,03$) em relação aos pacientes inativos. Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada para a vasodilatação microvascular cutânea endotélio-dependente e independente ($P > 0,05$). Quanto ao estado redox, grupo carbonila ($P = 0,22$), peroxidação lipídica ($P = 0,86$), atividade da catalase ($P = 0,99$) e níveis de óxido nítrico ($P = 0,72$) foram similares entre os grupos. No entanto, a atividade da superóxido dismutase foi maior no grupo ativo vs. inativo ($0,118 \pm 0,013$ vs. $0,111 \pm 0,007$ U mL^{-1} ; $p = 0,05$). A função imune refletida pela contagem total de células T CD4 e T CD8 ($\text{cell}.\text{mm}^{-3}$) não diferiu entre os grupos ativo e inativo ($P > 0,82$). **Conclusão:** Pacientes com HIV fisicamente ativos exibiram função imunológica similar, mas maior reatividade macrovascular, densidade microvascular sistêmica e atividade da superóxido dismutase em relação a pacientes inativos com idade pareada.

Palavras-Chave: AIDS. Exercício aeróbio. Resposta vasodilatadora. Laser Speckle. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

LOPES, Gabriella de Oliveira. *Vascular function and oxidative stress in physically active and inactive people living with HIV/AIDS*. 2019. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Exercício e do Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Introduction: Studies assessing the vascular function and redox status of people living with HIV in response to exercise training are scarce. Objective: To compare macro- and microvascular endothelial function in physically active vs. inactive HIV-infected patients under antiretroviral therapy. Methods: Using a cross-sectional design, 19 patients with HIV (53.1 ± 6.1 yr) physically active (60 min/session; 3 sessions/wk; moderate intensity) and 25 inactive (51.2 ± 6.3 yr) were compared as for macro- and microvascular reactivity, systemic microvascular density, and oxidative stress. Results: Active patients showed greater increment of forearm blood flow during reactive hyperemia (521.7 ± 241.9 vs. 361.4 ± 125.0 %; $P=0.04$) and systemic microvascular density (120.8 ± 21.1 vs. 105.6 ± 25.0 capillaries. mm^{-2} ; $P=0.03$) than inactive patients. No significant difference between groups was detected for endothelium-dependent and independent skin microvascular response ($P>0.05$). As for redox status, carbonyl groups ($P=0.22$), lipid peroxidation ($P=0.86$), catalase activity ($P=0.99$), and nitric oxide levels ($P=0.72$) were similar across groups. However, superoxide dismutase activity was greater in active vs. inactive HIV (0.118 ± 0.013 vs. 0.111 ± 0.007 U mL^{-1} ; $P=0.05$). Immune function reflected by total T CD4 and T CD8 cells count ($\text{cell} \cdot \text{mm}^{-3}$) did not differ between active and inactive groups ($P>0.82$). Conclusion: Physically active HIV exhibited similar immune function, but greater macrovascular reactivity, systemic microvascular density, and superoxide dismutase activity than inactive patients of similar age.

Keywords: AIDS. Aerobic exercise. Vasodilatory response. Laser Speckle. Oxidative stress.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Características dos grandes e pequenos vasos (A) e desenho representativo da micro e macro circulação (B)	17
Figura 2-	Montagem de experimento para avaliação da perfusão microvascular cutânea através de LSCI acoplado à iontoforese de substâncias vasoativas (A)	28
Figura 3-	Montagem de experimento para avaliação da função endotelial macrovascular através da técnica de pletismografia de oclusão venosa (POV)	29
Figura 4-	Microscópio estereoscópico para avaliação do número de capilares (A). Figura representativa captada por câmera fotográfica, através do microscópio (B)	31
Figura 5-	Placa utilizada para avaliação do NOx de plasma total através de ensaio colorimétrico	32
Tabela 1 -	Perfil clínico, bioquímico e composição corporal de pacientes com HIV fisicamente ativos (n = 19) e inativos (n = 25).....	35
Tabela 2 -	Condutância microvascular cutânea ($APU.mmHg^{-1}$) em resposta à iontoforese de acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio (NPS) e hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) em grupo Ativo e Inativo, média (DP).....	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Efeitos da iontoforese de acetilcolina (ACh) e Nitroprussiato de sódio (NPS) na condutância microvascular cutânea (CVC), em pacientes ativos e inativos com HIV	38
Gráfico 2 - Densidade capilar em pacientes infectados pelo HIV ativos e inativos	39
Gráfico 3 - Percentual de incremento do fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperemia reativa pós-oclusiva relacionada aos valores basais em pacientes infectados pelo HIV ativos e inativos.....	40
Gráfico 4 - Grupos carbonilo (A), peroxidação lipídica medida (B), superóxido dismutase (SOD) atividade (C), atividade de catalase (D) e concentrações plasmáticas totais de NOx (E) empacientes inativos infectados pelo HIV.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANOVA	Análise de variância
AZT	Zidovudina
CAT	Catalase
CO ₂	Dióxido de carbono
CT	Colesterol total
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DXA	Densitometria por emissão de raios x de dupla energia
EO	Estresse oxidativo
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ETDA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FC	Frequência cardíaca
Gp120	Glicoproteína
GPX	Glutationaperoxidase
GR	Glutationaredutase
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HAART	Terapia antirretroviral de alta atividade
HDL-c	HDL-colesterol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HO [•]	Radical hidroxila
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de Massa Corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IP	Inibidores de protease
LABSAU	Laboratório de Atividade Física e Promoção à Saúde
LDL-c	LDL-colesterol
LIAN	Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
MDA	Malondialdeído

NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NK	<i>Natural killers</i>
NO	Óxido nítrico
NPS	Nitroprussiato de sódio
$^1\text{O}_2$	Dioxigênio singlete
O_2	Oxigênio
$\text{O}_2^{\bullet-}$	Ânion radical superóxido
POV	Pletismografia de oclusão venosa
RNA	Ácido ribonucléico
SED_{HIV}	Sedentários HIV
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Ácido tiobarbitúrico
TCD	Grupamento de diferenciação
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TR_{HIV}	Treinados HIV
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
$\text{VO}_{2\text{ pico}}$	Consumo de oxigênio pico
APU	Unidades Arbitrarias de Perfusão

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1 REVISÃO DE LITERATURA	14
2 OBJETIVOS	24
3 MÉTODOS	25
4 RESULTADOS	34
5 DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXO A	61
ANEXO B	62
ANEXO C	65
ANEXO D	67

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), considerada uma pandemia, ainda representa um grave problema de saúde pública (Barouch, 2008; Richman et al., 2009). Somente em 2014, foram registradas mais de 881 mil pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em todo o mundo ("Global Health Observatory data on HIV/AIDS," 2015). No Brasil, desde o início do acompanhamento dos casos de AIDS em 1980, foram registrados mais de 800 mil casos até 2015 ("Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016," 2017).

Embora ainda sem cura, a AIDS teve seu perfil alterado e já pode ser encarada, de certa forma, como um distúrbio crônico (O'Brien, Nixon, Tynan, & Glazier, 2004). Isso se deu, em grande medida, em função do início da utilização da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*). No Brasil, devido ao programa de acesso universal aos antirretrovirais, o número de pacientes tratados pela HAART aumentou de 231 para 455 mil entre 2009 e 2015, ou seja, praticamente dobrou nesse período ("Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016," 2017).

Embora os benefícios da HAART no que se refere à sobrevida e qualidade de vida sejam inegáveis, por outro lado, a utilização continuada dos medicamentos expõe esses pacientes a um risco cardiovascular mais elevado (Barbaro, 2002; Calo, Caielli, Maiolino, & Rossi, 2013). Na era pré-HAART, por exemplo, a hipertensão arterial era incomum em pacientes com HIV, e passou a se tornar mais prevalente após a introdução da HAART. Em estudo conduzido por Baekken e colaboradores (Baekken, Os, Sandvik, & Oektedalen, 2008), após verificar a pressão arterial em três ocasiões diferentes de 542 pacientes com HIV e 24.968 controles saudáveis, uma análise multivariada identificou o tempo de utilização da HAART, idade, sexo, IMC, colesterol total e microalbuminúria como preditores independentes da hipertensão. Além da hipertensão, pessoas infectadas pelo HIV também apresentam maior prevalência de aterosclerose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistência à insulina e diabetes mellitus em comparação a indivíduos saudáveis de idade similar (Calmy, Hirschel, Cooper, & Carr, 2007; Pinto Neto, Sales, Scaramussa, da Paz, & Morelato, 2016).

Os mecanismos pelos quais a HAART e/ou infecção pelo HIV aumentam a pressão arterial e causam aterosclerose ainda não são claros, mas podem estar associados à disfunção endotelial, que por sua vez relaciona-se a estresse oxidativo, aumento nas espécies reativas de oxigênio, declínio na defesa antioxidante, redução na biodisponibilidade de vasodilatadores derivados do endotélio (como o óxido nítrico) e dislipidemia (Calo, et al., 2013). Coerentemente com essa hipótese, evidências sugerem que pacientes infectados pelo HIV apresentam menor complacência arterial e vasodilatação-dependente do endotélio danificada (Borges et al., 2011; Solages et al., 2006). Em conjunto, essas alterações são consideradas fortes marcadores de eventos cardiovasculares (De Boer et al., 2012), relacionando-se a um pior prognóstico da doença. Tendo isso em vista, seriam bem-vindas intervenções capazes de atenuar tais alterações vasculares.

Nessa linha, o treinamento físico desponta como uma alternativa devido a indução de benefícios na aptidão física e no sistema cardiovascular. O treinamento aeróbio é capaz de induzir melhora no controle autonômico e aumento no número e diâmetro dos vasos (White, Bloor, McKirnan, & Carroll, 1998), bem como melhora da reatividade vascular em vários níveis do sistema circulatório, desde grandes vasos de condução até a microcirculação de diferentes leitos vasculares (Delp, 1998). Dentre as várias adaptações induzidas pelo treinamento físico no sistema vascular, destaca-se o aumento na disponibilidade de fatores angiogênicos (Hoier et al., 2013; Radak, Zhao, Koltai, Ohno, & Atalay, 2013) e substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio (Spier, Delp, Stallone, Dominguez, & Muller-Delp, 2007).

Nesta linha de pensamento, acredita-se que a exposição das paredes dos vasos ao maior estresse de cisalhamento vascular, ou *shear stress*, associada às sessões agudas de exercício físico, seja essencial para provocar modificações no citoesqueleto e desencadear sinalização intracelular que aumente a liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio e modifique o padrão de expressão de proteínas antioxidantes que asseguram a manutenção da fisiologia vascular (Albinsson, Nordstrom, Sward, & Hellstrand, 2008; Laughlin, Newcomer, & Bender, 2008). Assim, a elevação do fluxo sanguíneo durante o estímulo agudo, associado a uma sessão de treinamento aeróbio, seria suficiente para, se imposto regularmente, depois de 8 a 12 semanas, melhorar a função endotelial e contribuir para prevenção da doença vascular.

Os benefícios do treinamento físico na condição clínica geral de pacientes infectados pelo HIV, principalmente na função muscular, já foram largamente discutidos em estudos prévios (Marini et al., 2008; Paes Lda et al., 2015). No entanto, são escassos os estudos que verificaram o efeito do treinamento físico no sistema cardiovascular de pacientes com HIV. Sobretudo faltam evidências sobre qual a função que o treinamento físico desempenha sobre a disfunção endotelial nesses pacientes. Nesse sentido, o único estudo encontrado (Spierer et al., 2007) demonstrou que pacientes com HIV com melhor capacidade aeróbia apresentavam melhor complacência arterial quando comparados àqueles com menor capacidade. Já no que se refere ao estresse oxidativo, somente foi possível localizar um estudo que verificou os efeitos do exercício sobre a atividade antioxidante de paciente com HIV (Deresz et al., 2010). No entanto, este estudo trata apenas do efeito agudo do exercício.

Dessa forma, ficou evidente a carência de estudos comparando a função vascular e estresse oxidativo de pessoas vivendo com HIV fisicamente ativas e inativas, abrindo-se uma lacuna que merece investigações adicionais. Diante do exposto, o objetivo principal do presente estudo foi comparar a função endotelial micro e macrovascular de pacientes vivendo com HIV fisicamente ativos e inativos.

1. REVISÃO DE LITERATURA

Antirretrovirais e seus efeitos colaterais

O HIV ataca diretamente as células do sistema imune do hospedeiro, em especial os linfócitos T CD4, T CD8, monócitos e *Natural Killers* (NK), provocando imunodepressão. Com isso, torna o indivíduo vulnerável a doenças oportunistas, que eventualmente podem levar o paciente a óbito (Parham, 2011).

Desse modo, no intuito de conter a replicação do vírus, foi desenvolvida em meados dos anos 80 a primeira classe de medicamentos da HAART, chamados de inibidores da transcriptase reversa (por exemplo a Zidovudina – AZT). Essa classe, bastante utilizada até os dias atuais, atua inibindo a ação da enzima transcriptase reversa, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar e se integre ao DNA do hospedeiro. Posteriormente, novas classes de drogas associadas à HAART surgiram, tais como os inibidores de protease, inibidores de fusão e inibidores da entrada do HIV (Pau and George, 2014).

Graças ao uso contínuo da HAART e evolução de suas classes, houve progressiva redução da mortalidade e incidência de infecções oportunistas, associada ao aumento da expectativa de vida de pessoas infectadas pelo HIV (Brown and Glesby, 2011; Remick et al., 2014). Recentemente, em estudo de meta-análise, Teeraanachai et al (Teeraanachai, Kerr, Amin, Ruxrungtham, & Law, 2017) estimaram que a expectativa de vida de pacientes com HIV utilizando HAART a partir de 20 e 35 anos era de aproximadamente 57,3 e 64 anos, respectivamente. No entanto, os autores ainda mostraram que a sobrevivência desses pacientes depende do país de residência, uma vez que em países de alta renda, a expectativa de vida de pessoas com HIV pode ser superior em 6 a 15 anos, em média, em comparação com países de baixa renda. Nesse sentido, um estudo conduzido em 88.504 pacientes com HIV residentes em países de primeiro mundo (Europa e Estados Unidos) demonstrou que a expectativa de vida de pacientes que iniciaram a HAART aos 20 anos entre 2008 e 2010 foi de 67 anos, enquanto aqueles que iniciaram na mesma idade entre 1996 e 2010 foi de 64 anos. Interessantemente, os autores

evidenciaram um aumento na eficácia da medicação associada a HAART, uma vez que a expectativa de vida dos pacientes que iniciaram a terapia entre 1996 e 2008 foi menor àquela relatada entre 2008 e 2010.

Já no Brasil, desde 1996, quando teve início o programa nacional de distribuição de drogas antirretrovirais, até 2002, a mortalidade diminuiu mais de 50%, enquanto a taxa de internações hospitalares devido à AIDS caiu cerca de 80% (Okie, 2006). Luz et al (Luz et al., 2016) ao utilizarem um modelo de micro simulação, verificaram um aumento médio de 20 anos na expectativa de vida de pacientes com HIV brasileiros que passaram a utilizar a HAART entre 2011 e 2014.

Com a possibilidade de se conviver muitos anos com o vírus, o perfil epidemiológico da doença alterou-se nas regiões com acesso à nova geração de medicamentos. À medida que os pacientes com HIV passaram a viver mais, aumentaram também os riscos de complicações médicas vivenciadas pela população em geral associadas ao envelhecimento, incluindo as doenças cardiovasculares. Aliado a isso, deve-se levar em conta que a própria HAART pode induzir efeitos adversos, tais como aumento do perfil pró-inflamatório e pró-oxidante, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertensão e lipodistrofia, ou seja, aumento da gordura visceral associada à perda de gordura subcutânea das extremidades e da face (Barbaro, 2003; Carr, Samaras, Chisholm, & Cooper, 1998; Joffe, Panz, & Raal, 2001; Kamin and Grinspoon, 2005; Pinto Neto, et al., 2016; Sattler et al., 2001; Volpe et al., 2017). Wener et al (Werner, Pone, Fonseca, & Chaves, 2010), por exemplo, observaram que crianças com HIV que passaram a fazer uso de HAART desenvolveram alterações metabólicas e lipídicas bem como na composição corporal e função vascular.

Em conjunto, essas alterações implicam em um risco cardiovascular aumentado desses pacientes. Nessa linha, Freiberg et al (Freiberg et al., 2013), demonstraram que pacientes infectados por HIV apresentam risco 50% maior para infarto agudo do miocárdio que pessoas não-infectadas. Sabe-se que o infarto agudo do miocárdio é resultante da ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica, ocasionando necrose tecidual. Nesse cenário, a disfunção endotelial merece destaque, uma vez que se associa com a gênese de diversos processos patológicos, dentre eles a aterosclerose e hipertensão.

Função endotelial micro e macrovascularna infecção pelo HIV

Diferentemente do que se acreditava no passado, quando o endotélio era visto como uma simples barreira entre o sangue e os tecidos, atualmente sabe-se que são diversas as suas funções: 1) controle do tônus vascular através da secreção de substâncias vasoativas; 2) regulação do crescimento das células musculares lisas vasculares; 3) participação na reação inflamatória; e 4) hemostasia (Barton, Baretella, & Meyer, 2012). Nesse contexto, um dos principais mediadores químicos da célula endotelial é o óxido nítrico (NO), que se associa a diversas ações antiaterogênicas, as quais incluem vasodilatação, redução na agregação plaquetária, inibição da secreção de fatores de crescimento e moléculas de adesão endoteliais (Feletou and Vanhoutte, 2006). Portanto, as células endoteliais vasculares, são fundamentais para a saúde vascular, por desempenhar um papel central no controle da função dos vasos sanguíneos e da homeostase do sistema circulatório (Ando and Yamamoto, 2011).

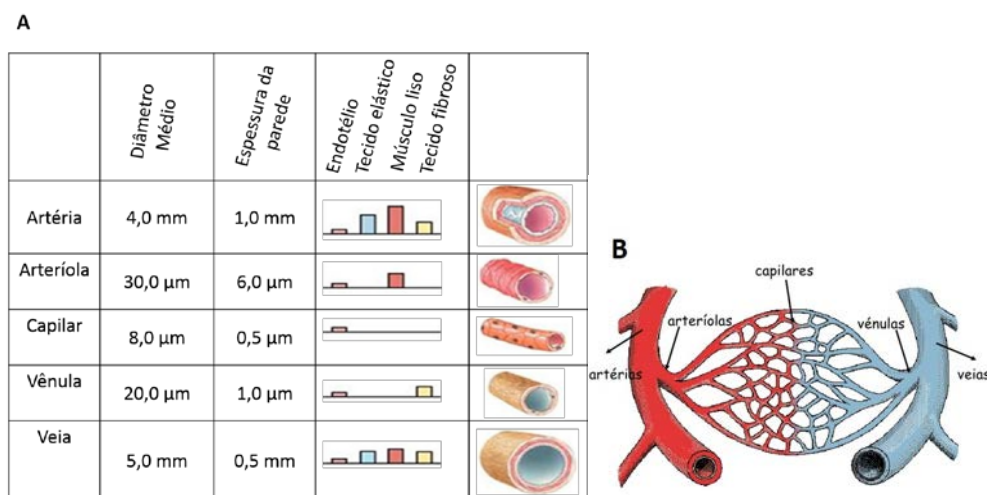
Sendo múltiplas as funções da célula endotelial, não existe uma definição singular de disfunção endotelial. Os diferentes estudos utilizam desde alterações funcionais, como redução na capacidade vasodilatadora induzida por substâncias vasodiladoras (como acetilcolina) ou por manobras que estimulem a secreção de NO pelo endotélio (como hiperemia reativa pós-oclusiva), até mudanças na quantidade de mediadores químicos produzidos pela célula endotelial, gerando desequilíbrio entre produção de NO e espécies reativas de oxigênio (EROS) (Ganz and Vita, 2003). Fica claro então que a perda da integridade funcional do endotélio representa alterações fisiopatológicas complexas que não só se referem a anormalidades vasomotoras, mas também incluem liberação aumentada de EROS, ativação inflamatória e alterações nas propriedades anticoagulantes das células endoteliais. No entanto, antes de aprofundar a relação da disfunção endotelial com a infecção pelo HIV, faz-se necessário abordar brevemente algumas características da micro e macrocirculação.

Como demonstrado na Figura 1, o limite entre a macro e microcirculação não possui uma definição exata, todavia, usualmente classificam-se como microvasos aqueles que possuem diâmetros inferiores a 150 μm (Massey and Shapiro, 2016). As arteríolas que se apresentam na porção mais proximal são classificadas de

primeira ordem, sendo constituídas de uma espessa camada contínua de músculo liso. Dividem-se sucessivamente em arteríolas de segunda à quarta ordem, que são as arteríolas e metarteríolas, possuindo apenas uma camada descontínua de músculo liso na parede do vaso. A porção arteriolar da microcirculação é responsável por uma parcela importante do gradiente de pressão hidrostática arterio-venosa e, portanto, intervém na regulação da pressão arterial (Massey and Shapiro, 2016). Os capilares, por sua vez, possuem diâmetros que variam entre 2 e 9 μm , e apresentam uma única camada de células endoteliais sobre uma membrana basal. As ramificações das metarteríolas podem originar, em média, uma dezena de capilares cada uma, podendo conterem suas bifurcações os esfíncteres pré-capilares, estruturas musculares que circundam a entrada dos capilares, controlando, portanto, o fluxo capilar. O leito capilar é responsável pela nutrição aos tecidos, pois em sua fina parede que se dá a troca de fluidos, eletrólitos e oxigênio. Importante, deve-se ressaltar que o único constituinte comum à macro e microcirculação, é o tecido endotelial (Yuan and Rigor, 2010).

Grandes e pequenos vasos

Figura 1. Características dos grandes e pequenos vasos (A) e desenho representativo da micro e macrocirculação (B)



(Taylor and Moore, 1999).

Sabe-se que alterações funcionais e estruturais na micro em acrocirculação constituem a base do desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo (Taylor and Moore,

1999). Além disso, é importante citar que essas alterações podem preceder o diagnóstico de doenças (como hipertensão e aterosclerose) e evoluir em silêncio durante os anos que antecedem o aparecimento das manifestações clínicas de uma doença (Ferrannini et al., 1997), o que ressalta a importância da sua identificação.

Nesse contexto, disfunção endotelial já foi associada a pacientes infectados pelo HIV, seja pela ação direta da infecção pelo HIV e/ou uso da HAART (Balsam et al., 2015). Borges et al (Borges, et al., 2011) demonstraram menor complacência arterial nesses pacientes em relação a indivíduos saudáveis e tendência de menor reatividade microvascular em resposta à estímulos farmacológicos. Solages et al (Solages, et al., 2006) encontraram resultados similares, ao compararem a vasodilatação fluxo-mediada de 75 indivíduos infectados com HIV a 223 sujeitos saudáveis por meio de ultrassonografia da artéria braquial. Os pacientes com HIV apresentaram redução significativa da função endotelial, que estava associada ao uso de drogas injetáveis ilícitas, alcoolismo, carga viral, dislipidemia, mas não ao uso de inibidores de protease. Por outro lado, Flammer et al (Flammer et al., 2009) avaliaram a função endotelial também através de ultrassonografia em indivíduos HIV-soronegativos, HIV-soropositivos sob uso ou não de inibidores de protease (IP) e observaram que aqueles que faziam uso de IP apresentaram pior disfunção endotelial quando comparados aos demais indivíduos da pesquisa.

De qualquer forma, em conjunto, esses resultados evidenciam uma maior prevalência de disfunção endotelial entre pacientes com HIV em relação a seus pares não-infectados. Uma possível associação da infecção pelo HIV e/ou a utilização de HAART com disfunção endotelial pode estar relacionada com fatores estruturais (como a rarefação capilar) ou fatores funcionais, representada pela deficiência na capacidade vasodilatadora devido principalmente a redução da biodisponibilidade de vasodilatadores derivados do endotélio nesses pacientes (essencialmente o NO) (Cotter and Powderly, 2011).

Biodisponibilidade de óxido nítrico e estresse oxidativo

O estresse oxidativo (EO) é uma condição biológica em que ocorre danos teciduais, baixa produção de compostos vasodilatadores, ambiente pró-inflamatório, que por sua vez podem ocasionar perda da ação protetora do endotélio, vasoconstrição, trombose e inflamação adicional (Gimbrone, Cybulsky, Kume,

Collins, & Resnick, 1995). Em última instância, em médio a longo prazo, estas modificações vasculares trazem consequências hemodinâmicas importantes como, aumento da resistência vascular periférica e atividade do sistema nervoso simpático.

Nesse mesmo sentido, o EO ocorre quando há um desequilíbrio entre os sistemas antioxidantes e pró-oxidantes, de maneira que os últimos sejam predominantes. A defesa antioxidante do organismo é composta principalmente pela enzima superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatiónperoxidase (GPX) e glutatiónredutase (GR). Já os compostos pró-oxidantes são representados pelas EROS, que é um termo geral utilizado para moléculas derivadas do oxigênio que possuem alta reatividade a vários compostos biológicos. Dentre as principais, estão o ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o dióxigênio singleto (1O_2) e o radical hidroxila (HO^{\bullet}) (Sies, 1986).

Baixos níveis de produção de EROS tem sido implicados como importantes mediadores em uma grande variedade de processos biológicos, incluindo defesa pelo sistema imune, na regulação da apoptose e na modulação da sinalização celular. Dessa forma, em situações fisiológicas, baixos níveis de EROS são produzidos normalmente em resultado a diversos processos celulares envolvendo o oxigênio, tais como escape de elétrons da cadeia de transporte de elétrons e degradação de lipídeos e aminoácidos. No entanto, em algumas condições patológicas, a produção de EROS pode aumentar, instaurando um quadro de EO importante. Esse é o caso da infecção pelo HIV, que desencadeia EO pronunciado (Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, & Kalayci, 2012).

Nesse sentido, diversos estudos já demonstraram níveis elevados de produção de EROS associada a redução de compostos antioxidantes em vários compartimentos celulares diferentes de pacientes infectados pelo HIV, tais como eritrócitos, monócitos, plasma, células T CD4/CD8 e tecidos cerebrais (Gil et al., 2003; Repetto et al., 1996; Wanchu, Rana, Pallikkuth, & Sachdeva, 2009). Ivanov et al. (Ivanov et al., 2016) sugerem que a disfunção mitocondrial causada pelo HIV é o principal mecanismo pelo qual o vírus poderia desencadear aumento de EROS e redução no sistema de defesa antioxidante. Esse processo é mediado pelas proteínas virais (como a Gp120) e a enzima transcriptase reversa, que através da NADPH oxidase, produzem EROS.

Uma alta produção de EROS, principalmente de $O_2^{\bullet-}$, parece estar associada a diminuição da biodisponibilidade de NO. Isso ocorre devido a reação do $O_2^{\bullet-}$ com

NO ser três vezes mais rápida do que a reação de $O_2^{\cdot-}$ com a superóxido dismutase (SOD), fazendo com que haja maior inativação do NO pelas EROS. Nessa mesma linha, acredita-se que a produção excessiva de NO pode contribuir com danos celulares, devido a alta geração de radicais hidroxila resultantes da reação do NO com $O_2^{\cdot-}$. Por esse motivo, o papel do NO, no organismo é controverso e depende da sua biodisponibilidade, ou seja, em quantidade ideal promove benefícios, mas por outro lado, quando excessivo pode ser prejudicial (Torre, Pugliese, & Speranza, 2002).

Apesar de não haver um consenso, evidências indicam que pacientes com HIV virgens de HAART apresentam níveis de nitrito/nitrato aumentados em relação àqueles sob uso de HAART e controles saudáveis. Soccac et al (Soccac, de Carvalho, Bochi, Moresco, & da Silva, 2016) alertam que o uso da HAART reduz os níveis de metabólitos de NO, o que pode contribuir sobremaneira para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com HIV.

Nesse contexto, o treinamento físico tem sido frequentemente utilizado como intervenção não-farmacológica para melhora do EO e função endotelial. Evidências demonstram que o treinamento físico aumenta a vasodilatação à acetilcolina e atenua a vasoconstrição à noradrenalina através do aumento da síntese de NO e redução da inativação deste por EROS, aumentando assim, a sua biodisponibilidade (Goto et al., 2003). Dessa forma, o papel do treinamento físico na saúde vascular de pessoas em geral será melhor abordado na sessão seguinte.

Efeitos do exercício físico na saúde vascular

Os benefícios do exercício físico regular na saúde cardiovascular já estão bem claros na literatura. De forma geral, é bem aceito que o treinamento físico induz melhora na função contrátil do coração, aumento nas dimensões finais da diástole e bradicardia de repouso, sendo, portanto indicado para o tratamento de doenças crônicas cardiovasculares, como a coronariana e aterosclerótica (Barilla, Mangieri, Tanzilli, Prosseda, & Campa, 2000; Hornig, Maier, & Drexler, 1996). Para Scevola et al (Scevola et al., 2003) e Fujibayashi et al (Fujibayashi et al., 2016), tanto os exercícios aeróbios e anaeróbios são importantes aliados na prevenção e controle de fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes.

Além desses efeitos, o aumento na biodisponibilidade de NO, através do aumento da síntese aliado à redução de sua degradação por EROS pode ser considerado um dos benefícios moleculares mais importantes do exercício regular (Ashor et al., 2015). Nesse contexto, Hamdy et al. (Hamdy et al., 2003) submeteram 24 adultos obesos com resistência à insulina a 6 meses de exercício físico e observaram que a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial melhorou, enquanto a reatividade microvascular à acetilcolina e nitroprussiato de sódio não foi alterada depois do exercício. Em estudo de meta-análise, Ashor et al. (Ashor, et al., 2015) analisaram 51 estudos com o intuito de verificar o efeito do treinamento físico com exercícios aeróbios, de força ou combinados na dilatação fluxo-mediada, e verificaram que todas as modalidades foram capazes de melhorar a função endotelial.

Sabe-se que o exercício físico agudo aumenta a demanda muscular por nutrientes e oxigênio, o que conseqüentemente provoca uma série de respostas agudas, como elevação da frequência cardíaca e ventilação pulmonar. Dessa forma, com o intuito de aumentar o aporte sanguíneo muscular, os vasos do tecido muscular dilatam-se (Guyton, 1995). Dessa forma, a exposição das paredes dos vasos ao maior estresse de cisalhamento vascular, ou *shear stress*, associado às sessões agudas de exercício físico, parece ser essencial para provocar modificações no citoesqueleto e desencadear sinalização intracelular que aumenta a liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio. Com isso, modifica-se o padrão de expressão de proteínas antioxidantes que asseguram a manutenção da fisiologia vascular (Albinsson, et al., 2008; Laughlin, et al., 2008). Portanto, a elevação do fluxo sanguíneo durante uma sessão aguda de treinamento aeróbio, parece ser suficiente, em vez que ocorrendo regularmente, aperfeiçoa a função endotelial (Laughlin, et al., 2008).

Nessa linha de pensamento, Tanaka et al. (Tanaka et al., 2015) ao avaliar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbio moderado sobre a função vascular, observaram melhora da função vasomotora dependente do endotélio na aorta de ratos exercitados versus controles sedentários. Em adição, os autores demonstraram aumento na biodisponibilidade de NO associada ao aumento na síntese de enzimas antioxidantes. Dessa forma, a produção de NO parece ser a chave para a angiogênese, que está associada à capacidade que alguns fatores

angiogênicos têm de induzir proliferação endotelial, principalmente o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (Fukumura et al., 2001).

No entanto, deve-se fazer uma ressalva. Há uma preocupação com a intensidade do exercício físico, uma vez que já foi demonstrado em indivíduos saudáveis que o exercício extenuante pode aumentar o metabolismo oxidativo e produzir efeitos indesejáveis na função vascular (Di Francescomarino, Sciartilli, Di Valerio, Di Baldassarre, & Gallina, 2009). Deve-se considerar que a infecção pelo HIV por si só desencadeia uma produção massiva de EROS, que por sua vez aumenta o EO (Ivanov, et al., 2016). Assim, o incremento adicional de EROS e EO gerado pelo exercício físico poderia induzir danos na função vascular desses pacientes.

Efeitos do exercício físico em pessoas vivendo com HIV

Os benefícios do treinamento físico na condição clínica geral de pacientes infectados pelo HIV, principalmente na função muscular, já foram largamente discutidos (Farinatti, Borges, Gomes, Lima, & Fleck, 2010; Marini, et al., 2008; Paes Lda, et al., 2015). O treinamento físico em longo prazo preserva a força e massa muscular em pessoas com HIV sob HAART, e por esse motivo, deve compor o tratamento contra a infecção pelo HIV no intuito de prevenir a sarcopenia (Paes Lda, et al., 2015). Como esperado, Farinatti et al (Farinatti, Andrade, Paes, & Borges, 2014), verificaram que pessoas que vivem com HIV quando submetidas a doze semanas de exercícios combinados de força, aeróbios e de flexibilidade, melhoram significativamente o percentual de gordura e circunferência da cintura. Dessa forma, atualmente pode-se considerar o treinamento resistido e aeróbio como um dos métodos mais eficazes para diminuição dos efeitos colaterais causados pelo uso contínuo dos antirretrovirais, como a lipodistrofia (Carr, et al., 1998).

No entanto, o efeito do exercício físico no sistema imune já fragilizado desses pacientes é sempre uma preocupação. Apesar disso, estudos vêm demonstrando que programas de exercício físico com volume e intensidade moderadas parece ser seguro para essa população. Quando o exercício moderado não aumenta a função imune, ao menos não causa prejuízo no quantitativo de células T CD4 e carga viral (Farinatti, et al., 2010; Poton, Polito, & Farinatti, 2016; Somarriba, Neri, Schaefer, & Miller, 2010).

Apesar de em menor quantidade, alguns estudos verificaram o efeito do treinamento físico no sistema cardiovascular de pacientes infectados pelo HIV, e evidenciaram diversos benefícios, tais como redução na pressão arterial, aumento no consumo de oxigênio pico, melhora no perfil lipídico e composição corporal (Ezema et al., 2014). Tais resultados tornam-se mais importante se considerarmos que a infecção pelo HIV e/ou a utilização da HAART associam-se a um risco cardiovascular elevado, como já descrito (Spierer, et al., 2007).

Apesar desses resultados, estudos que tenham se debruçado sobre o papel do treinamento físico sobre a função endotelial desses pacientes são ainda mais escassos. Na verdade, somente um estudo acerca desse assunto foi localizado (Spierer, et al., 2007), no qual os autores demonstraram que pacientes com HIV com melhor capacidade aeróbia apresentavam melhor complacência arterial em comparação àqueles com menor capacidade. Dessa forma, fica evidente a carência de estudos acerca do impacto do treinamento físico sobre a função vascular em pessoas vivendo com HIV, abrindo-se uma lacuna que merece investigações adicionais.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

Comparar a função endotelial micro e macrovascular de pacientes vivendo com HIV fisicamente ativos e inativos, sob utilização da HAART.

Objetivos específicos

Comparar pacientes vivendo com HIV fisicamente ativos e inativos quanto aos marcadores de:

- ✓ Biodisponibilidade de NO;
- ✓ Estresse oxidativo;
- ✓ Atividade antioxidante;
- ✓ Densidade capilar;
- ✓ Indicadores clínicos e laboratoriais de síndrome metabólica.

3 MÉTODOS

Amostragem e desenho experimental

Os procedimentos propostos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras (CAAE 42162815.5.0000.5272 – Anexo B), e só foram iniciados após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos indivíduos (Anexo C).

O estudo teve caráter transversal e contou com a amostra por conveniência de 44 pacientes adultos com sorologia positiva para o vírus HIV ($53,1 \pm 6,1$ anos), divididos em dois grupos: fisicamente ativos ($n = 19$) e inativos ($n = 25$). Os pacientes ativos foram oriundos de um Projeto de Extensão intitulado Vida Positivo, no qual realizavam um programa de treinamento físico supervisionado, conforme descrito abaixo, há pelo menos 12 meses (em média $5,6 \pm 2,9$ anos). Já os pacientes inativos, eram ingressantes no Projeto de Extensão, e não realizavam exercício físico regular há pelo menos 12 meses. Esses pacientes foram recrutados através de palestras ministradas em hospitais onde são tratados, divulgações realizadas nas redes sociais.

O estudo foi conduzido em três visitas com intervalos mínimos e máximos de 72 e 96h entre elas; respectivamente. Na primeira, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, era realizada coleta de sangue para análises bioquímicas, anamnese (Anexo A), testes de microcirculação cutânea e videocapilaroscopia. Na segunda o paciente era submetido ao teste de capacidade máxima aeróbia, enquanto na terceira, a função endotelial macrovascular foi avaliada.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: a) presença de doença oportunista classificada de acordo com os critérios do Centro de Controle e Prevenção de Doença ("From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults," 1993); b) presença de toxoplasmose cerebral ou qualquer doença infecciosa que comprometesse o sistema nervoso; c) uso de terapia hormonal anabólica; d) alterações de cunho

cardiovascular, respiratório, ósseo, muscular ou articular que limitassem a atividade física; e) não uso da HAART ou utilização por tempo inferior há um ano.

Para a realização dos testes, foi recomendado a todos os indivíduos que não consumissem alimentos nas duas horas anteriores à análise, não tomassem café nas 12 horas anteriores, não realizassem atividade física e consumissem bebida alcoólica nas 48 horas precedentes aos testes. Os avaliadores não tinham ciência de qual grupo o indivíduo analisado pertencia, ou seja, houve "cegamento" para a condição experimental de cada paciente.

Treinamento físico

O programa de treinamento físico realizado no Projeto de Extensão, ao qual o grupo fisicamente ativo participava, era realizado três vezes por semana durante 60 minutos cada sessão, no Centro de Treinamento Físico do Laboratório de Atividade Física e Promoção à Saúde (LABSAU), localizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. O programa tinha caráter multimodal, pois cada sessão incluía exercícios aeróbios, resistidos e de flexibilidade. O exercício aeróbio era realizado na esteira ergométrica e/ou bicicleta ergométrica durante 30 minutos com intensidade moderada correspondente a 50-80% da frequência cardíaca (FC) de reserva, determinada pela equação de Karvonen.

O treinamento de força consistiu em 8 a 10 exercícios para grandes grupamentos musculares com realização de 3 séries de 12 a 15 repetições máximas (pesos livres e máquinas). Por fim, eram realizados 6 exercícios de flexibilidade para os grandes grupamentos musculares com manutenção de 30 segundos em cada posição.

Variáveis observadas

Capacidade Máxima Aeróbia

A capacidade máxima aeróbia foi avaliada através de teste cardiopulmonar em esteira ergométrica, utilizando-se protocolo de rampa, com duração estimada entre 8 a 12 minutos, sempre no período da tarde em sala com temperatura controlada entre 18 e 22°C. Os pacientes foram encorajados a prosseguir o esforço

até atingir a exaustão. O consumo de oxigênio pico ($VO_{2\text{pico}}$) foi mensurado respiração-a-respiração através de aferição direta, utilizando-se ergoespirômetro computadorizado (Ultima CardiO2 System, Medical Graphics Corporation, Minnesota, EUA). O $VO_{2\text{pico}}$ foi definido como o consumo de $O_{2\text{pico}}$ alcançado durante o esforço com taxas de troca respiratória de pelo menos 1,01 (Balady et al., 2010).

Os pacientes foram orientados a não ingerir cafeína, tabaco ou álcool, e estar em uso regular das medicações nas últimas 24 horas antes do exame. O teste incremental era interrompido caso o paciente relatasse qualquer desconforto, impedindo-o de continuar o exercício.

Microcirculação Cutânea

As avaliações foram realizadas sempre pela manhã (8 - 12 horas), após 20 minutos de aclimatação em uma sala tranquila e com temperatura controlada (23 ± 1 °C), com os indivíduos em posição supina. As pressões arteriais (sistólica, diastólica e média) e a frequência cardíaca foram obtidas através de aparelho oscilométrico automático (OmronHealthCare, Illinois, EUA) com manguito de tamanho apropriado.

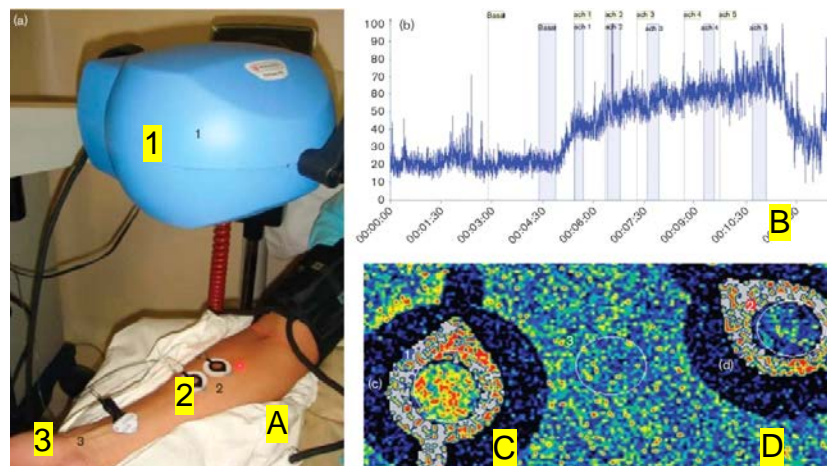
O fluxo microcirculatório cutâneo foi avaliado através de um sistema de análise de imagens (Figura 2) que utiliza um sistema de fluxometria microvascular com raios laser com contraste de imagens (laser Speckle Contrast Imaging– LSCI; Pericam PSI system, Perimed AB, Jarfalla, Suécia). O sistema permite o registro contínuo, em tempo real com alta resolução do fluxo microcirculatório de maneira independente do operador. Foram escolhidos aleatoriamente dois pontos na pele na face ventral do antebraço, para instalação de eletrodos que permitem a administração de fármacos. Foram utilizadas as duas áreas dos eletrodos para medição do fluxo após iontoforese (uma para ACh e outra para Nitroprussiato de sódio (NPS)) para medir a capacidade vasodilatadora dependente e independente de endotélio, respectivamente) e outra área para medir a hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO). A iontoforese cutânea de ACh (2% peso/volume) ou NPS (2% peso/volume) foi realizada através da utilização de um sistema micro-farmacológico (PF 751 Perilont USB Power Supply, Perimed, Jarfalla, Suécia) através de correntes anódicas (-ACh) e catódicas (-NPS) de 30, 60, 80, 120, 152 e 180 μA por 10 segundos com um intervalo de 1 minuto entre cada aplicação. As cargas totais de

corrente foram de 0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5; e 18 mC, respectivamente. O eletrodo de dispersão da corrente foi instalado aproximadamente 15 cm abaixo das câmaras de eletroforese.

Para os testes de HRPO foi realizada oclusão arterial através do manguito de esfigmomanômetro aplicado no braço com pressão supra-sistólica, definida como 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica, durante 3 minutos.

Microcirculação Cutânea

Figura 2. Montagem de experimento para avaliação da perfusão microvascular cutânea através de LSCI acoplado à iontoforese de substâncias vasoativas



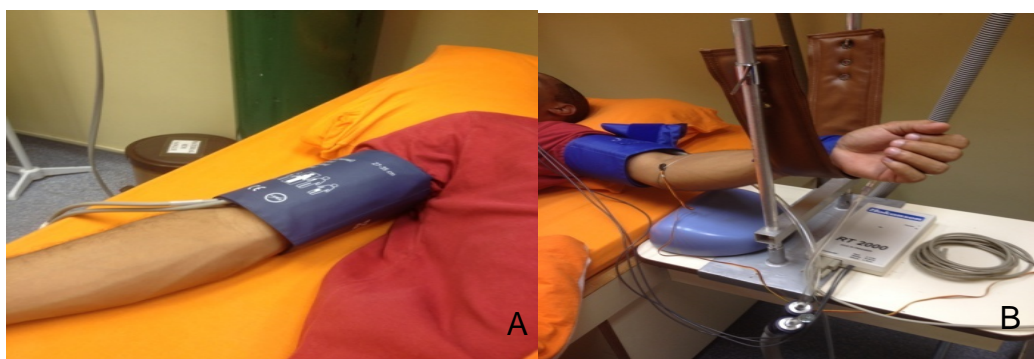
(A). Exemplo representativo do efeito de doses cumulativas de ACh, distribuídas através de iontoforese transdérmica, no fluxo sanguíneo cutâneo (B) e imagens da iontoforese de ACh (C) comparada a eletrodo contendo veículo (D). (1.) Cabeça do Leitor, (2.) eletrodos para distribuição de drogas por iontoforese, (3.) eletrodo de dispersão da corrente.

Macrocirculação Braquial

A avaliação da função endotelial macrovascular foi realizada através da pletismografia de oclusão venosa (POV), conforme demonstrado na Figura 3, após

jejum de 4 horas. Consecutivamente a aclimatação de 30 minutos (20-22°C) em decúbito dorsal, a medida do fluxo sanguíneo do antebraço do paciente foi avaliada através da mudança do volume do antebraço usando um sensor disposto ao redor da circunferência máxima do terço proximal do antebraço (imagem B) conectado ao pletismógrafo (Hokanson A16, Washington, EUA). Durante a análise de fluxo foi feito o bloqueio do retorno venoso por um manguito inflado na porção proximal do braço a 40 mmHg, utilizando-se um insuflador rápido, e outro manguito insuflado no punho 200 mmHg, 1 minuto antes do início das medidas para isolamento da circulação da mão. Houve também monitorização contínua da pressão arterial e frequência cardíaca em braço contralateral conforme observado na imagem (A). O exame consistiu de duas fases: fluxo basal e resposta da hiperemia reativa (vasodilatação endotélio-dependente), realizada após liberação da oclusão arterial do membro superior por 5 minutos com pressão 50 mmHg acima da pressão sistólica. O fluxo sanguíneo do antebraço foi medido durante 2 minutos em cada fase.

Figura 3.- Montagem de experimento para avaliação da função endotelial macrovascular através da técnica de pletismografia de oclusão venosa (POV).



No braço direito foi posicionado um manguito para aferição da pressão arterial (A) enquanto a medida do fluxo sanguíneo do antebraço esquerdo foi avaliada através da mudança do volume do antebraço usando um sensor disposto ao redor da

circunferência máxima do terço proximal do antebraço conectado ao pletismógrafo (B).

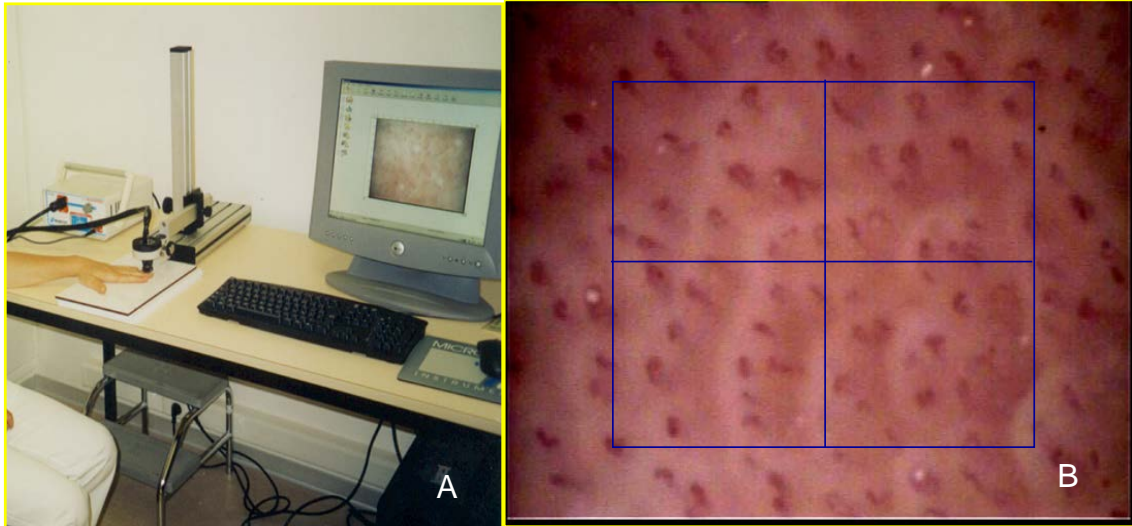
Videocapilaroscopia

Para tal análise, conforme ilustrado na Figura 4, o dorso da falange mediana do braço não-dominante foi utilizado para a aquisição das imagens enquanto o paciente permanecia confortavelmente sentado com o braço posicionado na altura do coração. A densidade capilar, ou seja, o número de capilares perfundidos por milímetro quadrado da área da pele, foi avaliada por um microscópio colorido intravital de alta resolução (Moritex™, Cambridge, UK).

Foi utilizado um microscópio, equipado com lentes objetivas para aumentos de 10 a 200 vezes, com epi-iluminação por um feixe de fibra óptica 45°, dotado de luz polarizada e lâmpada de vapor de mercúrio com 100w de potência, usado para a avaliação dos parâmetros qualitativos no estudo funcional dos capilares. As imagens foram obtidas usando um sistema semi-automático integrado (Microvision Instruments™, Evry, França). Foram feitas três imagens em período basal, e o número de capilares de cada paciente foi obtido pela média aritmética da contagem de dois observadores que foram “cegados”, ou seja, não tiveram ciência do grupo ao qual o indivíduo pertencia.

Videocapilaroscopia

Figura 4.- Microscópio estereoscópico para avaliação do número de capilares (A). Figura representativa captada por câmera fotográfica, através do microscópio (B).



Análises Bioquímicas

Após 12 h de jejum, todos os indivíduos foram submetidos à punção venosa para coleta de 9 ml de sangue em tubos Vacuette descartáveis contendo EDTA. As coletas e análises foram realizadas no Instituto Nacional de Cardiologia com todos os cuidados de assepsia e biossegurança necessários. Após a centrifugação do sangue total (30 minutos a 3000 rpm) o plasma obtido foi congelado em freezer de ultra temperatura (-70°C) em *ependorfs* para análises posteriores. Foram medidos a glicemia plasmática, colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TG).

Estresse Oxidativo e Biodisponibilidade de Óxido Nítrico

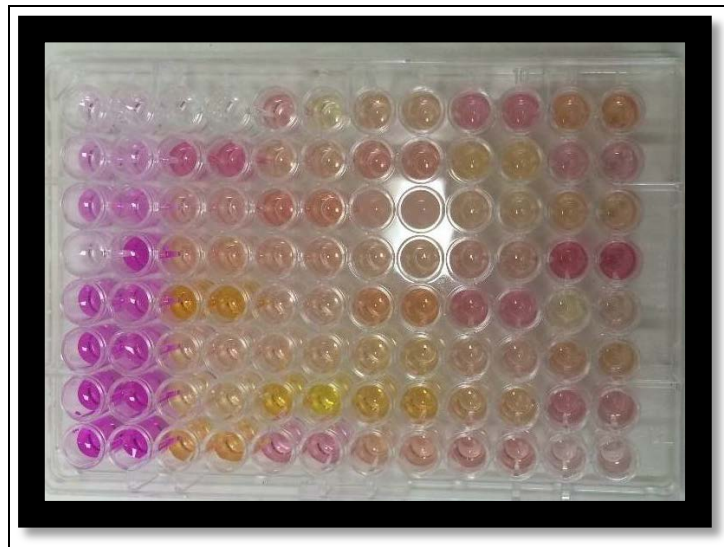
O estresse oxidativo foi avaliado através do ensaio de carbonilação de proteínas e peroxidação lipídica. O dano oxidativo às proteínas foi medido pela quantificação de grupos carbonilas com base na reação com a dinitrofenilhidrazina (SigmaTM, St. Louis, EUA). Os teores de carbonila foram determinados a partir da absorvância a 370 nm e a concentração total de proteína foi avaliada utilizando o kit

de ensaio BCA (BioagencyTM, São Paulo, Brasil). Os subprodutos da peroxidação lipídica foram mensurados (malondialdeído, MDA) através da reação com ácido tiobarbitúrico (TBARS), após resultar em uma substância rosada, que foi posteriormente medida por espectrofotometria a 532 nm.

Quanto à atividade das enzimas antioxidantes, a atividade da superóxido dismutase (SOD) foi avaliada pelo ensaio colorimétrico (CaymanInc., Austin, EUA), enquanto a atividade da catalase foi avaliada de acordo com os procedimentos propostos por Aebi(Aebi, 1984).

Conforme ilustrado na Figura 5, a avaliação do NOx de plasma total ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) foi feita por meio de ensaio colorimétrico utilizando kit específico (CaymanInc., Austin, EUA) com sensibilidade de 2,5 μM e 2,7% de coeficiente de variação intra-ensaio(Huguenin et al., 2015).

Figura 5 - Placa utilizada para avaliação do NOx de plasma total através de ensaio colorimétrico.



Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado pelo software GPower (versão 3.0.10, Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha) com base em uma diferença de 300% para a reatividade da artéria braquial (desvio padrão de 144%) e assumindo potência de 80% e 5% de nível de significância. Assim, 15 pacientes em cada grupo foram determinados como necessário.

Análise de Kolmogorov-Smirnov demonstrou que os dados foram normalmente distribuídos e portanto, os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. Os dados categóricos da linha de base foram comparados usando o teste de Qui-quadrado. As comparações entre os grupos foram realizadas por Teste não-pareado, exceto o fluxo microvascular em resposta a ACh e NPS, que foi comparado utilizando ANOVA de duas entradas para medidas repetidas, seguido de teste post-hoc de Bonferroni, no caso de razões F significativas. Todos os cálculos foram realizados com o software GraphPadPrism (versão 5.0, La Jolla, EUA). Diferenças com valor de $P \leq 0,05$ foram consideradas como estatisticamente significativas.

4. RESULTADOS

Característica da amostra

O perfil clínico, bioquímico e composição corporal da amostra do estudo estão apresentados na Tabela 1. Quanto à utilização da HAART, 89% e 100% dos pacientes ativos e inativos faziam uso de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ($P = 0,18$), 58% e 28% utilizavam inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos ($P = 0,07$), e 47% e 64% usavam inibidores de protease ($P = 0,36$); respectivamente.

Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada para o tempo de infecção pelo HIV ou utilização da HAART, contagem de T CD4 e T CD8, carga viral, frequência cardíaca e pressão arterial de repouso, glicose, colesterol total, LDL e HDL-colesterol, exceto para os triglicerídeos que o grupo ativo apresentou menor resultado em relação ao inativo. Como esperado, o consumo máximo de oxigênio foi maior em pacientes ativos versus inativos. A estatura e massa corporal foram semelhantes entre os grupos, enquanto o índice de massa corporal, gordura corporal e circunferência abdominal foram menores nos indivíduos ativos versus inativos.

Tabela 1 - Perfil clínico, bioquímico e composição corporal dos pacientes com HIV fisicamente ativos (n = 19) e inativos (n = 25), média (DP).

	Ativos	Inativos	<i>P</i> -valor*
Idade (anos)	53,1 (6,1)	51,2 (6,3)	0,32
Sexomascullino (n, %)	14 (74)	18 (72)	0,90
Anos de diagnóstico de HIV	18,4 (5,9)	17,8 (4,4)	0,71
Anos de utilização da HAART	14,7 (6,4)	14,6 (5,3)	0,92
T CD4 (cel.mm ⁻³)	603,6 (246,1)	536,4 (242,7)	0,38
T CD8 (cel.mm ⁻³)	225,4 (86,7)	222,5 (93,6)	0,91
Carga viral indetectável (n, %)	17 (89)	22 (88)	0,87
Glicose (mg.dl ⁻¹)	93,6 (7,7)	114,3 (44,7)	0,06
Colesterol Total (mg.dl ⁻¹)	167,6 (35,8)	181,8 (44,5)	0,39
LDL-colesterol (mg.dl ⁻¹)	99,9 (30,6)	103,6 (38,9)	0,94
HDL-colesterol (mg.dl ⁻¹)	40,4 (11,2)	38,4 (8,6)	0,42
Triglicerídeos (mg.dl ⁻¹)	139,1 (62,7)	202,0 (101,0)	0,02
Consumo de oxigênio pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	39,2 (2,5)	27,4 (5,1)	< 0,01
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	63,1 (9,3)	65,1 (12,0)	0,55
Pressão arterial média em repouso (mmHg)	91,6 (8,6)	97,5 (13,0)	0,10
Estatura(cm)	171,4 (9,8)	168,8 (9,2)	0,38
Massa corporal (kg)	69,2 (15,2)	75,4 (14,1)	0,18
Índice de massa Corporal (kg.m ⁻²)	23,4 (3,5)	26,6 (5,8)	0,04
Percentual de Gordura	23,5 (8,7)	33,5 (12,9)	0,02
Circunferência abdominal (cm)	86,2 (10,1)	96,7 (11,8)	< 0,01

*Teste t de Student ou teste de Qui-quadrado, quando apropriado. HAART: terapia antirretroviral de alta atividade. *P*valores em negrito denotam diferenças estatisticamente significativas.

Função microcirculatória e densidade capilar

A Tabela 2e o Gráfico1 apresentam a condutância microvascular cutânea em resposta a iontoforese de AChE NPSbem como a HRPO. O fluxo basal não diferiu entre os grupos. Apesar daAChE NPsterememinduzidovasodilataçãorelacionada à corrente, não foi detectada diferença significativa entre ativos e inativos.O pico de condutância vascular em resposta a HRPO também foi semelhante entre os grupos (Tabela 2).

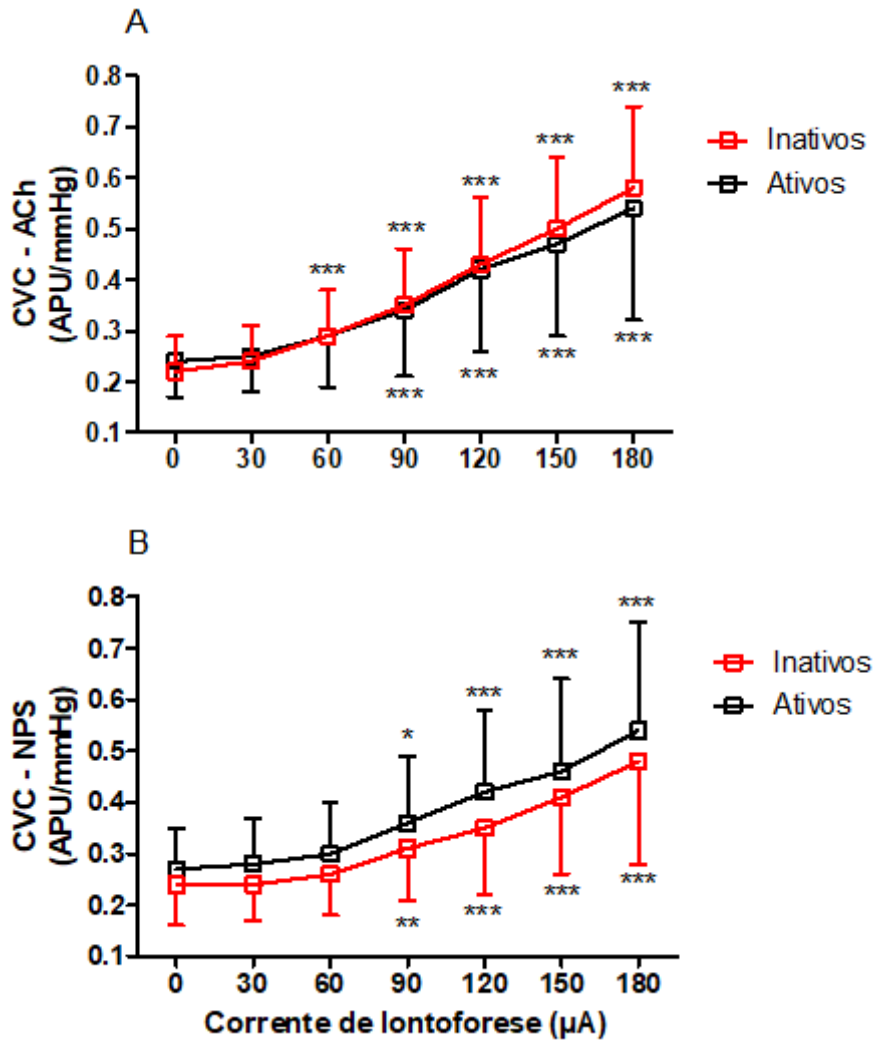
Conforme demonstrado no Gráfico2, os pacientes ativos apresentaram maior densidade capilar em relação àqueles inativos ($120,8 \pm 21,1$ vs. $105,6 \pm 25,0$ capilares. mm^{-2} ; $P = 0,03$).

Tabela 2 - Condutância microvascular cutânea em resposta à iontoforese de acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio (NPS) e Hiperemia reativa pós oclusiva (HRPO) no grupo Ativo e Inativo, média (DP).

	Ativos (n = 19)	Inativos (n = 25)	<i>P</i> -valor
Iontoforese de Acetilcolina			
Fluxo basal	0,24 (0,07)	0,22 (0,07)	0,42
30 μ A	0,25 (0,07)	0,24 (0,07)	0,55
60 μ A	0,29 (0,10)	0,29 (0,09)***	0,97
90 μ A	0,34 (0,13)***	0,35 (0,11)***	0,86
120 μ A	0,42 (0,16)***	0,43 (0,13)***	0,83
150 μ A	0,47 (0,18)***	0,50 (0,14)***	0,62
180 μ A	0,54 (0,22)***	0,58 (0,16)***	0,48
Iontoforese de Nitroprussiato de Sódio			
Fluxo basal	0,27 (0,08)	0,24 (0,08)	0,20
30 μ A	0,28 (0,09)	0,24 (0,07)	0,05
60 μ A	0,30 (0,10)	0,26 (0,08)	0,14
90 μ A	0,36 (0,13)*	0,31 (0,10)**	0,19
120 μ A	0,42 (0,16)***	0,35 (0,13)***	0,13
150 μ A	0,46 (0,18)***	0,41 (0,15)***	0,30
180 μ A	0,54 (0,21)***	0,48 (0,20)***	0,36
Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva			
Fluxo Basal	0,29 (0,10)	0,22 (0,12)	0,61
Pico	0,75 (0,16)***	0,77 (0,17)***	0,74

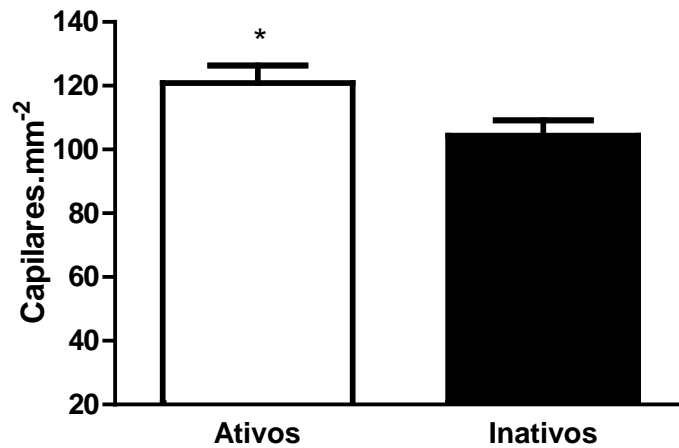
APU: Unidade arbitraria de perfusão. *P*-valor refere-se a diferenças entre grupos. **P* < 0,05; ***P* < 0,01; ****P* < 0,001 vs. Fluxo Basal.

Gráfico 1- Efeitos da iontoforese de acetilcolina (ACh) e Nitroprussiato de sódio (NPS) na condutância microvascular cutânea (CVC), em pacientes ativos e inativos com HIV.



* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ vs. Fluxo Basal.

Gráfico 2 - Densidade capilar em pacientes infectados pelo HIV ativos e inativos.

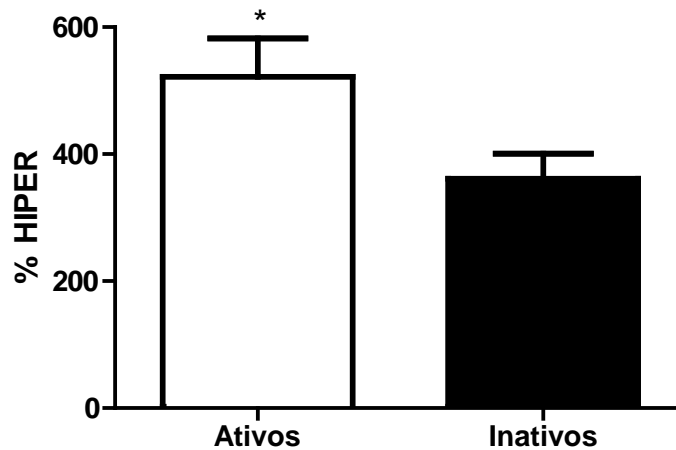


Valores expressos como média \pm desvio padrão. *P = 0,03 vs.Inativos.

Pletismografia de oclusão venosa

O gráfico 3,exibe os resultados de pletismografia de oclusão venosa. O fluxo basal do antebraço foi similar entre os grupos (Ativo: $3,23 \pm 0,92$ vs. Inativo: $3,83 \pm 0,68$ ml/min/100 ml de tecido; P = 0,09). No entanto, após 5 minutosde oclusão arterial,os pacientes ativos apresentaram um incremento significativamente maior do fluxo sanguíneo do antebraço que os inativos ($\Delta = 12,23 \pm 5,19$ ml/min/100 ml de tecido correspondendo a $521,7 \pm 241,9\%$ vs. $\Delta = 10,27 \pm 6,41$ ml/min/100 ml de tecido correspondendo a $361,4 \pm 125,0\%$, respectivamente; P = 0,04).

Gráfico 3 - Percentual de incremento do fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperemia reativa pós-oclusiva relacionada aos valores basais em pacientes infectados pelo HIV ativos e inativos.

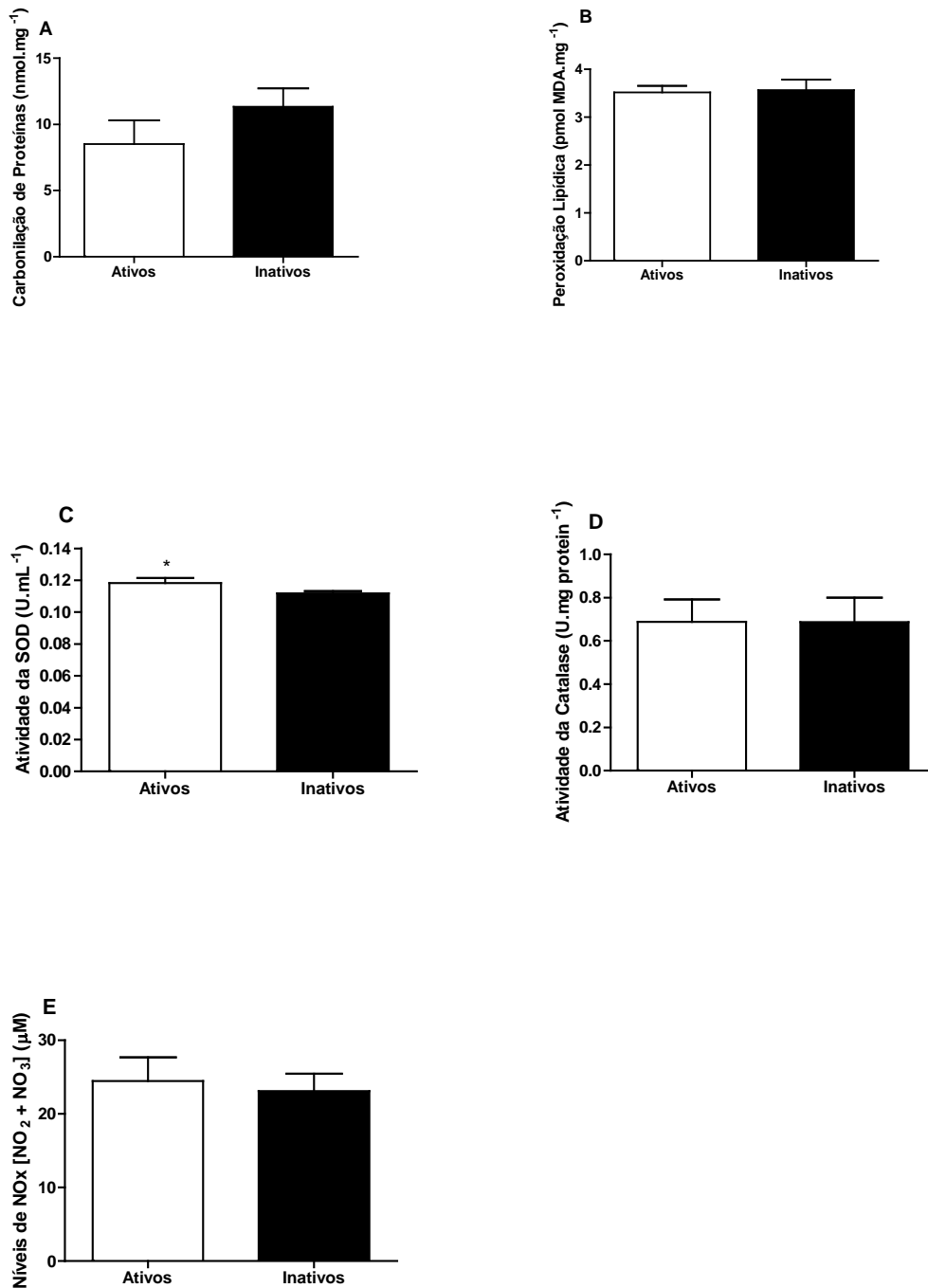


Valores expressos como média \pm desvio padrão. *: $P = 0,03$ vs. Inativos.

Estresse oxidativo

No gráfico 4, são apresentados os resultados para os marcadores de estresse oxidativo em ambos os grupos. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos em relação à carbonilação de proteínas (Ativo: $8,5 \pm 7,1$ vs. Inativo: $11,3 \pm 7,0$ nmol.mg⁻¹; $P = 0,22$; Gráfico 4A), peroxidação lipídica (Ativo: $3,5 \pm 0,6$ vs. Inativo: $3,5 \pm 1,1$ pmol MDA.mg⁻¹; $P = 0,86$; Gráfico 4B), atividade da catalase (Ativo: $0,68 \pm 0,44$ vs. Inativo: $0,68 \pm 0,54$ U.mg⁻¹; $P = 0,99$; Gráfico 4D), e níveis de NOx (Ativo: $24,5 \pm 13,8$ vs. Inativo: $23,1 \pm 11,2$ μ M; $P = 0,72$; Gráfico 4D). No entanto, a atividade da SOD foi significativamente maior em pacientes ativos versus inativos ($0,118 \pm 0,013$ vs. $0,111 \pm 0,007$ U.mL⁻¹; $P = 0,05$; Gráfico 4C).

Gráfico 4 - Quantificação de grupos carbonila (A), peroxidação lipídica (B), atividade da superóxido dismutase (SOD) (C), atividade da catalase (D) e concentrações plasmáticas totais de NOx (E) em pacientes ativos e inativos infectados pelo HIV.



Valores expressos como médias \pm DP. *: P < 0,05 vs. grupo inativo.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo comparou a reatividade vascular e o estresse oxidativo em pacientes infectados pelo HIV ativos e inativos sob utilização da HAART. A função endotelial macrovascular, a densidade microvascular sistêmica e a atividade da SOD foram maiores no grupo ativo versus inativos. Além disso, pacientes ativos exibiram menores níveis de triglicérides e maior capacidade aeróbia.

Acumulam-se na literatura evidências apontando que o treinamento físico melhora a performance, composição corporal e perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV (Bonato et al., 2017; Farinatti, et al., 2010; John et al., 2018; Kamitani et al., 2017; Paes Lda, et al., 2015). Farinatti et al (Farinatti, et al., 2010), por exemplo, demonstraram que pacientes com HIV/AIDS sob uso de HAART submetidos a 12 semanas de treinamento realizado 3 x sem durante 90 min/dia, apresentaram maiores níveis de flexibilidade, força e aptidão cardiorrespiratória que pacientes controles sedentários. De forma similar aos nossos achados, os autores não identificaram diferença significativa entre os grupos para as células T CD4. Mais especificamente em relação a composição corporal e perfil lipídico, Bonato et al (Bonato, et al., 2017) aplicaram um treinamento de intensidade moderada de 12 semanas, 3 sessões/semana, de exercícios de caminhada ou caminhada+força em pessoas com HIV e observaram que ambos os grupos de exercícios apresentaram melhora significativa no índice de massa corporal, circunferência da cintura e do quadril, colesterol total e colesterol-LDL. Embora nossa abordagem transversal tenha impedido comparações pré versus pós, nossos dados de aptidão cardiorrespiratória e composição corporal reforçam a premissa de que o treinamento físico é realmente capaz de melhorar a aptidão física em pacientes infectados pelo HIV, sem causar prejuízos à função imune.

Pacientes que vivem com HIV em uso contínuo de HAART apresentam maior prevalência de aterosclerose em relação aos seus pares não-infectados. Isso ficou claro, por exemplo, em um recente estudo prospectivo de caso-controle (Salmazo et al., 2018) que avaliou a presença de aterosclerose em 264 pacientes infectados pelo HIV e 279 controles saudáveis através de ultrassonografia, e observou que 37% dos pacientes e somente 4% dos controles apresentavam placas carotídeas e que a espessura médio-intimal da carótida também estava aumentada nos pacientes com

HIV em relação aos controles. Segundo o estudo, a presença do HIV, sobrepeso/obesidade, e o hábito de fumar aumentaram o risco de desenvolvimento de placas ateroscleróticas carotídeas em quase cinco vezes. Sabe-se que a disfunção endotelial é uma das causas do desenvolvimento da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares. Portanto, como esperado, acumulam-se evidências demonstrando maior prevalência de disfunção endotelial nesses pacientes em relação a controles não-infectados (Borges, et al., 2011; Flammer, et al., 2009; Solages, et al., 2006).

Considerando o maior risco cardiovascular a que os pacientes com HIV estão submetidos, são primordiais investigações acerca dos benefícios do treinamento físico na função vascular dessa população. De forma interessante, já foi demonstrado em meta-análise envolvendo mais de 5.000 indivíduos que a cada 1% de melhora na dilatação fluxo-mediada, pode haver redução de 13% no risco de eventos cardiovasculares (Inaba, Chen, & Bergmann, 2010). Diversos benefícios induzidos pelo treinamento físico na função vascular já foram evidenciados em indivíduos com e sem doença cardiovascular (Linke, Erbs, & Hambrecht, 2008; Linke et al., 2001). Em meta-análise incluindo 51 estudos, Ashoret al (Ashor, et al., 2015) investigaram o efeito de diferentes modalidades de treinamento físico na função endotelial, e concluíram que ambos os exercícios aeróbico, de força ou combinados aumentaram a dilatação fluxo-mediada em 2 a 2,8%. Além disso, os autores identificaram uma relação dose-resposta entre a intensidade do exercício e a função endotelial. Resultados similares demonstrando melhora da função endotelial com o treinamento físico também foram encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca (Pearson and Smart, 2017), diabetes tipo I (de Moraes, Van Bavel, Gomes, & Tibirica, 2016) e doença arterial coronariana (Borges et al., 2018).

No entanto, estudos que tenham verificado a influência do treinamento físico na função vascular em pacientes com HIV são escassos. Nesse sentido, o estudo de Spierer et al (Spierer, et al., 2007) demonstrou, de forma similar aos nossos resultados, que indivíduos ativos infectados pelo HIV versus inativos apresentaram maior complacência arterial, sensibilidade barorreflexa, função cardiovascular e perfil autonômico. Alinhado com esses resultados, Grigolettiet al (Grigoletti, Ribeiro, Sprinz, & Ribeiro, 2018) mostraram que o treinamento em bicicleta realizado 3x/semana com intensidade moderada por 4 semanas melhora a função endotelial em indivíduos infectados pelo HIV.

Melhorias na função endotelial induzidas pelo treinamento físico parecem não depender apenas do número de vasos, mas também do estado redox (Di Francescomarino, et al., 2009). Nesse sentido, Wisloff et al (Wisloff et al., 2007) evidenciaram um aumento de 15% na atividade antioxidativa com o treinamento intervalado de alta intensidade em pacientes com insuficiência cardíaca, que correlaciona-se com a melhora na vasodilatação fluxo-mediada (Pearson and Smart, 2017). Isso torna-se importante considerando que a infecção por HIV desencadeia uma produção massiva de EROS, que por sua vez aumentam o estresse oxidativo (Ivanov, et al., 2016). Além disso, o processo inflamatório que o próprio vírus proporciona aumenta o estresse oxidativo, alterando seu perfil imunológico e aumentando o risco de progressão da AIDS. Por outro lado, o estresse de cisalhamento devido ao aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício estimula a liberação de substâncias vasodilatadoras (como o óxido nítrico) e enzimas antioxidantes, que podem favorecer o equilíbrio redox. Além disso, podem também desenvolver vias moleculares sistêmicas diretamente relacionadas a angiogênese, com ação anti-inflamatória atuando na função do endotélio (Di Francescomarino, et al., 2009). Nossos dados parcialmente concordam com esse raciocínio. Embora a biodisponibilidade do óxido nítrico e os biomarcadores do estresse oxidativo não tenham apresentado diferença significativa entre ativos e inativos, a função endotelial macrovascular e a atividade da SOD estavam favorecidas em pacientes ativos.

Apesar dos efeitos positivos do exercício sobre a atividade antioxidante consistentemente já demonstrados em outras populações (Bouzig, Hammouda, Matran, Robin, & Fabre, 2014), um único estudo investigou os efeitos do exercício na atividade enzimática antioxidante de pacientes com HIV (Deresz, et al., 2010). No estudo, os autores mostraram que, embora a atividade antioxidante em repouso seja menor em pacientes infectados pelo HIV, imediatamente após o exercício, ela é igualmente aumentada entre indivíduos com e sem HIV. Apesar do aumento modesto em apenas uma das medidas plasmáticas do estresse oxidativo, nossos achados reforçam a premissa de que o treinamento físico incrementa a atividade antioxidante em indivíduos infectados pelo HIV. Nesse sentido, é possível que o efeito cumulativo de sessões agudas de exercício pode ter aumentado cronicamente a atividade de enzimas antioxidantes.

O tipo, frequência, duração e principalmente a intensidade do exercício tem um papel central na modulação do estresse oxidativo, inflamação e função endotelial

pelo exercício (Di Francescomarino, et al., 2009; Sallam and Laher, 2016). Sallam et al (Sallam and Laher, 2016) acrescentam que os benefícios advindos do treinamento físico dependem de características individuais, tais como idade, sexo, nível de condicionamento físico, estado de saúde e capacidade de resistência do indivíduo. Di Francescomarino et al (Di Francescomarino, et al., 2009), por exemplo, argumentam que apenas exercícios regulares moderados seriam capazes de melhorar o estado antioxidante, enquanto rotinas de exercícios intensos provavelmente aumentariam o metabolismo oxidativo. Vale a pena notar que a intensidade do exercício aplicada aos nossos pacientes ativos foi moderada (50-80% da FC de reserva) (Farinatti, et al., 2010; Paes Lda, et al., 2015). Nossos dados indicando melhor equilíbrio redox entre os pacientes ativos parecem estar alinhados com este raciocínio. Além disso, a função imunológica foi preservada no grupo ativo, o que é importante, uma vez que é reconhecido que exercícios muito intensos podem comprometer a imunidade (Walsh et al., 2011).

Surpreendentemente, o grupo ativo apresentou melhor reatividade macrovascular em relação ao inativo, enquanto a função endotelial microvascular não foi diferente entre os grupos. Por conseguinte, é possível que diferentes mecanismos mediem os efeitos do exercício na macro e microcirculação. Uma meta-análise recente (Hamdy, et al., 2003), incluindo 245 adultos saudáveis, não confirmaram a eficácia do treinamento físico na melhora da reatividade microvascular cutânea em resposta a estímulos locais. Similarmente ao nosso achado, Hamdy et al. (Hamdy, et al., 2003) observaram aumento da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em indivíduos obesos resistentes à insulina após o treinamento físico, mas não na vasodilatação microvascular cutânea dependente e independente do endotélio. Outra justificativa para nossos resultados seria a existência de efeitos distintos da infecção pelo HIV sobre a micro e macrocirculação. Dysangco et al (Dysangco, Liu, Stein, Dube, & Gupta, 2017) demonstraram que pacientes com HIV tratados ou não com HAART, apresentaram resultados similares de função microvascular em relação a indivíduos não-infectados, ao passo que diversos biomarcadores circulantes importantes de inflamação, metabolismo, estresse oxidativo e ativação endotelial (IL-6, proteína C – reativa, fator de necrose tumoral, HOMA-IR, malondialdeído e VCAM-1), estavam elevados nos pacientes virgens de HAART. Evidentemente, pesquisas adicionais sobre esta questão são necessárias, particularmente em pessoas vivendo com HIV.

A principal limitação deste estudo diz respeito ao desenho transversal. Relações causais não podem ser estabelecidas a partir de nossos achados. Em resumo, a extensão em que uma melhor saúde vascular seria uma consequência do treinamento físico ou vice-versa não podem ser identificadas no presente desenho experimental. Além disso, a falta de um grupo controle saudável (HIV soronegativo) impediu uma análise mais aprofundada sobre as alterações causadas pela infecção pelo HIV. Diante disso, nós não podemos afirmar se a função endotelial ou o estado redox foram prejudicados pela infecção pelo HIV, e em que medida isso pode ser revertido pela participação no treinamento físico.

CONCLUSÃO

Os pacientes fisicamente ativos infectados pelo HIV apresentaram melhor reatividade macrovascular, densidade microvascular sistêmica e atividade da SOD em comparação com seus pares inativos de idade semelhante. Assim, o treinamento físico deve ser considerado uma terapia coadjuvante no tratamento de pessoas com HIV, para reduzir a alta prevalência de disfunção endotelial e estresse oxidativo, frequentemente exibidos por este grupo particular de pacientes.

REFERÊNCIAS

- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 105, pp. 121-126. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6727660>
- Albinsson, S., Nordstrom, I., Sward, K., & Hellstrand, P. (2008). Differential dependence of stretch and shear stress signaling on caveolin-1 in the vascular wall. *Am J Physiol Cell Physiol*, 294(1), pp. C271-279. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17989209
- Ando, J., & Yamamoto, K. (2011). Effects of shear stress and stretch on endothelial function. *Antioxid Redox Signal*, 15(5), pp. 1389-1403. doi:10.1089/ars.2010.3361 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854012>
- Ashor, A. W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C., Oggioni, C., Jakovljevic, D. G., & Mathers, J. C. (2015). Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*, 45(2), pp. 279-296. doi:10.1007/s40279-014-0272-9 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25281334>
- Baekken, M., Os, I., Sandvik, L., & Oektedalen, O. (2008). Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens*, 26(11), pp. 2126-2133. doi:10.1097/HJH.0b013e32830ef5fb Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854751>
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Outcomes, R. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), pp. 191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585013>
- Balsam, P., Mikula, T., Peller, M., Suchacz, M., Puchalski, B., Koltowski, L., . . . Filipiak, K. J. (2015). Evaluation of endothelial function and arterial stiffness in HIV-infected patients: a pilot study. *Kardiol Pol*, 73(5), pp. 344-351. doi:10.5603/KP.a2014.0231 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428814>

- Barbaro, G. (2002). Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation*, 106(11), pp. 1420-1425. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12221062
- Barbaro, G. (2003). Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *Aids*, 17 Suppl 1, pp. S12-20. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12870526
- Barilla, F., Mangieri, E., Tanzilli, G., Prosseda, L., & Campa, P. P. (2000). Physical activity and coronary collateral circulation. *Ital Heart J*, 1 Suppl 3, pp. S72-74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11003031>
- Barouch, D. H. (2008). Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*, 455(7213), pp. 613-619. doi:10.1038/nature07352 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833271>
- Barton, M., Baretella, O., & Meyer, M. R. (2012). Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol*, 165(3), pp. 591-602. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557734>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5(1), pp. 9-19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268465>
- Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016. (2017). *Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.*, 48(1), pp. 1-52.
- Bonato, M., Galli, L., Passeri, L., Longo, V., Pavei, G., Bossolasco, S., . . . Cinque, P. (2017). A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)- treated patients: benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infect Dis*, 17(1), p 61. doi:10.1186/s12879-016-2095-9 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28077069>
- Borges, J. P., Nascimento, A. R., Lopes, G. O., Medeiros-Lima, D. J. M., Coelho, M. P., Nascimento, P. M. C., . . . Tibirica, E. (2018). The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease. *Clin Physiol Funct Imaging*,

- 38(5), pp. 840-846. doi:10.1111/cpf.12492 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280281>
- Borges, J. P., Tibirica, E., Soares, P. P., Benedito, B., Lima, D. B., Gomes, M. B., & Farinatti, P. T. (2011). Assessment of vascular function in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*, 12(4), pp. 215-221. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22044857
- Bouزيد, M. A., Hammouda, O., Matran, R., Robin, S., & Fabre, C. (2014). Low intensity aerobic exercise and oxidative stress markers in older adults. *J Aging Phys Act*, 22(4), pp. 536-542. doi:10.1123/japa.2013-0037 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226272>
- Brown, T. T., & Glesby, M. J. (2011). Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*, 8(1), pp. 11-21. doi:10.1038/nrendo.2011.151 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931374>
- Calmy, A., Hirschel, B., Cooper, D. A., & Carr, A. (2007). Clinical update: adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 370(9581), pp. 12-14. doi:10.1016/S0140-6736(07)61027-7 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617255>
- Calo, L. A., Caielli, P., Maiolino, G., & Rossi, G. (2013). Arterial hypertension and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 14(8), pp. 553-558. doi:10.2459/JCM.0b013e3283621f01 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807242>
- Carr, A., Samaras, K., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1998). Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*, 351(9119), pp. 1881-1883. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9652687
- Cotter, A. G., & Powderly, W. G. (2011). Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(3), pp. 501-515. doi:10.1016/j.beem.2010.11.003 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663843>

- De Boer, M. P., Meijer, R. I., Wijnstok, N. J., Jonk, A. M., Houben, A. J., Stehouwer, C. D., . . . Serne, E. H. (2012). Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*, 19(1), pp. 5-18. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00130.x Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21883642
- de Moraes, R., Van Bavel, D., Gomes, M. B., & Tibirica, E. (2016). Effects of non-supervised low intensity aerobic exercise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 16, p 23. doi:10.1186/s12872-016-0191-9 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817606>
- Delp, M. D. (1998). Differential effects of training on the control of skeletal muscle perfusion. *Med Sci Sports Exerc*, 30(3), pp. 361-374. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9526881
- Deresz, L. F., Sprinz, E., Kramer, A. S., Cunha, G., de Oliveira, A. R., Sporleder, H., . . . Dall'Ago, P. (2010). Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study. *AIDS Care*, 22(11), pp. 1410-1417. doi:10.1080/09540121003758549 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640951>
- Di Francescomarino, S., Sciartilli, A., Di Valerio, V., Di Baldassarre, A., & Gallina, S. (2009). The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*, 39(10), pp. 797-812. doi:10.2165/11317750-000000000-00000 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19757859>
- Dysangco, A., Liu, Z., Stein, J. H., Dube, M. P., & Gupta, S. K. (2017). HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. *PLoS One*, 12(8), p e0183511. doi:10.1371/journal.pone.0183511 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817706>
- Ezema, C. I., Onwunali, A. A., Lamina, S., Ezugwu, U. A., Amaeze, A. A., & Nwankwo, M. J. (2014). Effect of aerobic exercise training on cardiovascular parameters and CD4 cell count of people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: a randomized controlled trial.

- Niger J Clin Pract*, 17(5), pp. 543-548. doi:10.4103/1119-3077.141414
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244260>
- Farinatti, P. T., Andrade, B., Paes, L., & Borges, J. (2014). Lipodystrophy and body image in physically active and sedentary HIV-infected patients. *Archives of Exercise in Health and Disease*, 4(1), pp. 227-233. doi:10.5628/aeht.v4i1.118
- Farinatti, P. T., Borges, J. P., Gomes, R. D., Lima, D., & Fleck, S. J. (2010). Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. *J Sports Med Phys Fitness*, 50(4), pp. 511-518. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178939>
- Feletou, M., & Vanhoutte, P. M. (2006). Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3), pp. H985-1002. doi:00292.2006 [pii]
10.1152/ajpheart.00292.2006 Retrieved from
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16632549
- Ferrannini, E., Natali, A., Capaldo, B., Lehtovirta, M., Jacob, S., & Yki-Jarvinen, H. (1997). Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*, 30(5), pp. 1144-1149. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369268>
- Flammer, A. J., Vo, N. T., Ledergerber, B., Hermann, F., Gamperli, A., Huttner, A., . . . Weber, R. (2009). Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart*, 95(5), pp. 385-390. doi:10.1136/hrt.2007.137646 Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653575>
- Freiberg, M. S., Chang, C. C., Kuller, L. H., Skanderson, M., Lowy, E., Kraemer, K. L., . . . Justice, A. C. (2013). HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, 173(8), pp. 614-622. doi:10.1001/jamainternmed.2013.3728 Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459863>
- From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS

- among adolescents and adults. (1993). *JAMA*, 269(4), p 460. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380476>
- Fujibayashi, K., Gunji, T., Yokokawa, H., Naito, T., Sasabe, N., Okumura, M., . . . Fukuda, H. (2016). The Relationships between Metabolic Disorders (Hypertension, Dyslipidemia, and Impaired Glucose Tolerance) and Computed Tomography-Based Indices of Hepatic Steatosis or Visceral Fat Accumulation in Middle-Aged Japanese Men. *PLoS One*, 11(3), p e0149689. doi:10.1371/journal.pone.0149689 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938785>
- Fukumura, D., Gohongi, T., Kadambi, A., Izumi, Y., Ang, J., Yun, C. O., . . . Jain, R. K. (2001). Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(5), pp. 2604-2609. doi:10.1073/pnas.041359198 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226286>
- Ganz, P., & Vita, J. A. (2003). Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*, 108(17), pp. 2049-2053. doi:10.1161/01.CIR.0000089507.19675.F9 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581383>
- Gil, L., Martinez, G., Gonzalez, I., Tarinas, A., Alvarez, A., Giuliani, A., . . . Leon, O. S. (2003). Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res*, 47(3), pp. 217-224. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591017>
- Gimbrone, M. A., Jr., Cybulsky, M. I., Kume, N., Collins, T., & Resnick, N. (1995). Vascular endothelium. An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 748, pp. 122-131; discussion 131-122. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7535025>
- Global Health Observatory data on HIV/AIDS. (2015). Retrieved Date Accessed, 2017 from <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.
- Goto, C., Higashi, Y., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Nakagawa, K., . . . Nara, I. (2003). Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 108(5), pp. 530-535. doi:10.1161/01.CIR.0000080893.55729.28 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874192>

- Grigoletti, S. S., Ribeiro, J. P., Sprinz, E., & Ribeiro, P. A. B. (2018). Short-term folic acid supplementation and aerobic exercise improve vascular reactivity in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials*, pp. 1-4. doi:10.1080/15284336.2018.1433769 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29400626>
- Guyton, A. C. (1995). *Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças* Rio de Janeiro: INTERAMERICANA.
- Hamdy, O., Ledbury, S., Mullooly, C., Jarema, C., Porter, S., Ovalle, K., . . . Horton, E. S. (2003). Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 26(7), pp. 2119-2125. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12832323>
- Hoier, B., Walker, M., Passos, M., Walker, P. J., Green, A., Bangsbo, J., . . . Hellsten, Y. (2013). Angiogenic response to passive movement and active exercise in individuals with peripheral arterial disease. *J Appl Physiol (1985)*, 115(12), pp. 1777-1787. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24157526
- Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 93(2), pp. 210-214. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548890>
- Huguenin, G. V., Moreira, A. S., Siant'Pierre, T. D., Goncalves, R. A., Rosa, G., Oliveira, G. M., . . . Tibirica, E. (2015). Effects of Dietary Supplementation with Brazil Nuts on Microvascular Endothelial Function in Hypertensive and Dyslipidemic Patients: A Randomized Crossover Placebo-Controlled Trial. *Microcirculation*, 22(8), pp. 687-699. doi:10.1111/micc.12225 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214071>
- Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2010). Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*, 26(6), pp. 631-640. doi:10.1007/s10554-010-9616-1 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20339920>
- Ivanov, A. V., Valuev-Elliston, V. T., Ivanova, O. N., Kochetkov, S. N., Starodubova, E. S., Bartosch, B., & Isaguliants, M. G. (2016). Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, p

8910396. doi:10.1155/2016/8910396 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829986>
- Joffe, B. I., Panz, V. R., & Raal, F. J. (2001). From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet*, 357(9266), pp. 1379-1381. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11356429
- John, D. O., Tella, B. A., Olawale, O. A., John, J. N., Adeyemo, T. A., & Okezue, O. C. (2018). Effects of a 6-week aerobic exercise programme on the cardiovascular parameters, body composition, and quality of life of people living with human immune virus. *J Exerc Rehabil*, 14(5), pp. 891-898. doi:10.12965/jer.1836306.153 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30443538>
- Kamin, D. S., & Grinspoon, S. K. (2005). Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *Aids*, 19(7), pp. 641-652. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15821390
- Kamitani, E., Sipe, T. A., Higa, D. H., Mullins, M. M., Soares, J., & Project, C. H. A. P. R. S. (2017). Evaluating the Effectiveness of Physical Exercise Interventions in Persons Living With HIV: Overview of Systematic Reviews. *AIDS Educ Prev*, 29(4), pp. 347-363. doi:10.1521/aeap.2017.29.4.347 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825859>
- Laughlin, M. H., Newcomer, S. C., & Bender, S. B. (2008). Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol (1985)*, 104(3), pp. 588-600. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18063803
- Linke, A., Erbs, S., & Hambrecht, R. (2008). Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci*, 13, pp. 424-432. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17981557
- Linke, A., Schoene, N., Gielen, S., Hofer, J., Erbs, S., Schuler, G., & Hambrecht, R. (2001). Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic

- effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*, 37(2), pp. 392-397. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216952>
- Luz, P. M., Girouard, M. P., Grinsztejn, B., Freedberg, K. A., Veloso, V. G., Losina, E., . . . Walensky, R. P. (2016). Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *J Int AIDS Soc*, 19(1), p 20623. doi:10.7448/IAS.19.1.20623 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029828>
- Marini, M., Sarchielli, E., Brogi, L., Lazzeri, R., Salerno, R., Sgambati, E., & Monaci, M. (2008). Role of adapted physical activity to prevent the adverse effects of the sarcopenia. A pilot study. *Ital J Anat Embryol*, 113(4), pp. 217-225. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19507462>
- Massey, M. J., & Shapiro, N. I. (2016). A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care*, 20, p 35. doi:10.1186/s13054-016-1213-9 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861691>
- O'Brien, K., Nixon, S., Tynan, A. M., & Glazier, R. H. (2004). Effectiveness of aerobic exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review. *Med Sci Sports Exerc*, 36(10), pp. 1659-1666. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15595284
- Okie, S. (2006). Fighting HIV--lessons from Brazil. *N Engl J Med*, 354(19), pp. 1977-1981. doi:10.1056/NEJMp068069 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687709>
- Paes Lda, S., Borges, J. P., Dos Santos, F. M., de Oliveira, T. P., Dupin, J. G., Harris, E. A., & Farinatti, P. (2015). Effects of a 2-Year Supervised Exercise Program Upon the Body Composition and Muscular Performance of HIV-Infected Patients. *Open AIDS J*, 9, pp. 80-88. doi:10.2174/1874613601509010080 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26587076>
- Parham, P. (2011). *O sistema imune*. (3a ed.) Porto Alegre: ArtMed.
- Pau, A. K., & George, J. M. (2014). Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 28(3), pp. 371-402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151562>
- Pearson, M. J., & Smart, N. A. (2017). Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Int J*

- Cardiol*, 231, pp. 234-243. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.145 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089145>
- Pinto Neto, L. F., Sales, M. C., Scaramussa, E. S., da Paz, C. J., & Morelato, R. L. (2016). Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *Braz J Infect Dis*, 20(1), pp. 99-102. doi:10.1016/j.bjid.2015.10.003 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626165>
- Poton, R., Polito, M., & Farinatti, P. (2016). Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Sports Sci*, pp. 1-10. doi:10.1080/02640414.2016.1267389 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28001474>
- Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., & Atalay, M. (2013). Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal*, 18(10), pp. 1208-1246. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22978553
- Remick, J., Georgiopoulou, V., Marti, C., Ofotokun, I., Kalogeropoulos, A., Lewis, W., & Butler, J. (2014). Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation*, 129(17), pp. 1781-1789. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004574 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778120>
- Repetto, M., Reides, C., Gomez Carretero, M. L., Costa, M., Griemberg, G., & Llesuy, S. (1996). Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*, 255(2), pp. 107-117. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937754>
- Richman, D. D., Margolis, D. M., Delaney, M., Greene, W. C., Hazuda, D., & Pomerantz, R. J. (2009). The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science*, 323(5919), pp. 1304-1307. doi:10.1126/science.1165706 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265012>
- Sallam, N., & Laher, I. (2016). Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, p

7239639. doi:10.1155/2016/7239639 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823952>
- Salmazo, P. S., Bazan, S. G. Z., Shiraishi, F. G., Bazan, R., Okoshi, K., & Hueb, J. C. (2018). Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol*, *110*(5), pp. 402-410. doi:10.5935/abc.20180058 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29641646>
- Sattler, F. R., Qian, D., Louie, S., Johnson, D., Briggs, W., DeQuattro, V., & Dube, M. P. (2001). Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *Aids*, *15*(15), pp. 2001-2010. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11600829
- Scevola, D., Di Matteo, A., Lanzarini, P., Uberti, F., Scevola, S., Bernini, V., . . . Faga, A. (2003). Effect of exercise and strength training on cardiovascular status in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, *17 Suppl 1*, pp. S123-129. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870538>
- Sies, H. (1986). Biochemistry of Oxidative Stress. *A Journal of the Gesells Chaft Deutscher Chemiker*, *25*(12), pp. 1058- 1071. doi:10.1002/anie.198610581 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.198610581/abstract>
- Soccal, R. M., de Carvalho, J. A., Bochi, G. V., Moresco, R. N., & da Silva, J. E. (2016). Nitric oxide levels in HIV-infected, untreated patients and HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Biomed Pharmacother*, *79*, pp. 302-307. doi:10.1016/j.biopha.2016.02.027 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044841>
- Solages, A., Vita, J. A., Thornton, D. J., Murray, J., Heeren, T., Craven, D. E., & Horsburgh, C. R., Jr. (2006). Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*, *42*(9), pp. 1325-1332. doi:10.1086/503261 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16586393>
- Somarriba, G., Neri, D., Schaefer, N., & Miller, T. L. (2010). The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*, *2*, pp. 191-201. doi:10.2147/HIV.S9069 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096398>

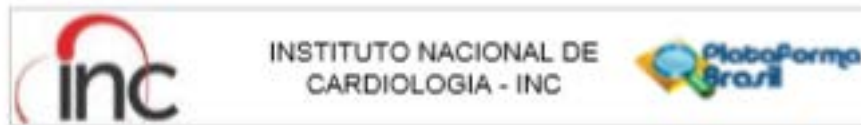
- Spier, S. A., Delp, M. D., Stallone, J. N., Dominguez, J. M., 2nd, & Muller-Delp, J. M. (2007). Exercise training enhances flow-induced vasodilation in skeletal muscle resistance arteries of aged rats: role of PGI₂ and nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(6), pp. H3119-3127. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17337602
- Spierer, D. K., DeMeersman, R. E., Kleinfeld, J., McPherson, E., Fullilove, R. E., Alba, A., & Zion, A. S. (2007). Exercise training improves cardiovascular and autonomic profiles in HIV. *Clin Auton Res*, 17(6), pp. 341-348. doi:10.1007/s10286-007-0441-0 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049834>
- Tanaka, L. Y., Bechara, L. R., dos Santos, A. M., Jordao, C. P., de Sousa, L. G., Bartholomeu, T., . . . Ramires, P. R. (2015). Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide*, 45, pp. 7-14. doi:10.1016/j.niox.2015.01.003 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619203>
- Taylor, A. E., & Moore, T. M. (1999). Capillary fluid exchange. *Am J Physiol*, 277(6 Pt 2), pp. S203-210. doi:10.1152/advances.1999.277.6.S203 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644247>
- Teeraananchai, S., Kerr, S. J., Amin, J., Ruxrungtham, K., & Law, M. G. (2017). Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*, 18(4), pp. 256-266. doi:10.1111/hiv.12421 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578404>
- Torre, D., Pugliese, A., & Speranza, F. (2002). Role of nitric oxide in HIV-1 infection: friend or foe? *Lancet Infect Dis*, 2(5), pp. 273-280. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062993>
- Volpe, M., Uglietti, A., Castagna, A., Mussini, C., Marchetti, G., Bellagamba, R., . . . Termini, R. (2017). Cardiovascular disease in women with HIV-1 infection. *Int J Cardiol*, 241, pp. 50-56. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.117 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285796>
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., . . . Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*, 17, pp. 6-63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446352>

- Wanchu, A., Rana, S. V., Pallikkuth, S., & Sachdeva, R. K. (2009). Short communication: oxidative stress in HIV-infected individuals: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 25(12), pp. 1307-1311. doi:10.1089/aid.2009.0062 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001519>
- Werner, M. L., Pone, M. V., Fonseca, V. M., & Chaves, C. R. (2010). Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*, 86(1), pp. 27-32. doi:doi:10.2223/JPED.1961 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151093>
- White, F. C., Bloor, C. M., McKirnan, M. D., & Carroll, S. M. (1998). Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. *J Appl Physiol (1985)*, 85(3), pp. 1160-1168. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dot=Citation&list_uids=9729595
- Wisloff, U., Stoylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognmo, O., Haram, P. M., . . . Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 115(24), pp. 3086-3094. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548726>
- Yuan, S. Y., & Rigor, R. R. (2010). Structure and Function of Exchange Microvessels *Regulation of Endothelial Barrier Function*. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences.

ANEXO A

Nome	
Data da visita	
Prontuário	
Telefone	
Data de nascimento	
Idade	
Data da Infecção (HIV)	
Data do início (HAART)	
HAS	() sim () não
Diabetes	() sim () não
Fumante	() sim / Tempo() Quantidade() / () não
Histórico familiar de doenças Cardiovasculares	
Doenças oportunistas	
Medicação (HAART) Nome e quantidade	
Medicação (Extra) Nome e quantidade	
Peso	
Estatura	
IMC	
PA	
Circunferências (D/E)	
Tórax	
Cintura	
Abdominal	
Quadril	
Braço contraído	
Perna	
Panturrilha	
Observações	

ANEXO B



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO CRÔNICO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Pesquisador: Eduardo Vera Têrziqã

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42162815.5.0000.0272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.105.634

Data da Relatoria: 26/05/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo da Área 4, Ciências da Saúde. Aceito pelo CEP em 25/02/2015.

Apresentados os seguintes documentos:

Folha de rosto

Parecer da Comissão Científica

TCLE

Informações básicas do projeto

Projeto detalhado

Objetivo da Pesquisa:

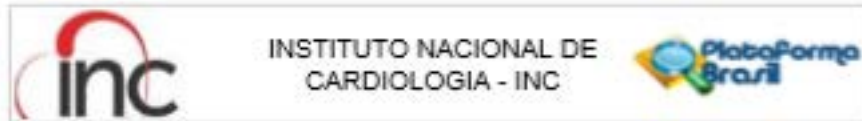
Objetivo Primário:

Estudar o impacto do treinamento físico e da dieta na densidade e reatividade microvascular dependente de endotélio em pacientes portadores do HIV.

Objetivo Secundário:

Determinar o efeito do treinamento físico e da alimentação sobre: marcadores da biodisponibilidade de NO; densidade microvascular cutânea através de vídeo-microscopia cutânea; indicadores laboratoriais de síndrome metabólica; reatividade microvascular cutânea através de fluxometria por laser speckle; parâmetros antropométricos.

Endereço: Rua dos Laranjeiras, 374 - 5º andar
Cidade: Laranjeiras **CEP:** 22.240-000
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **Fax:** (21)3037-2307 **E-mail:** cep@dearjaneiro@gmail.com



Confirmação do Paciente: 1.183.034

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Vale ressaltar que os sujeitos da pesquisa incluídos nesse trabalho já fazem parte de uma coorte de pacientes portadores de HIV que participam de um programa de exercícios físicos da UERJ. O presente estudo tem caráter observacional, visando apenas demonstrar os efeitos vasculares e metabólicos do treinamento físico. Não existem riscos importantes para a coleta de sangue, constituindo um procedimento padrão para a realização dos exames laboratoriais para acompanhamento dos pacientes. Ocasionalmente pode ocorrer dor leve durante a punção venosa ou formação de pequenas equimoses no local da punção.

Benefícios:

Com a implementação desse projeto de pesquisa, que inclui o treinamento físico por 12 semanas de indivíduos portadores de HIV, os pacientes irão se beneficiar de todas as vantagens da prática de exercícios físicos, tais como incremento na capacidade física, redução nos fatores de risco cardiovascular. Sem contar os possíveis efeitos positivos na infecção pelo HIV, como a redução na lipodistrofia, aumento no bem-estar psicológico e melhora na função imunológica. Em adição, o presente projeto de pesquisa pretende expandir os conhecimentos existentes atualmente acerca do acometimento cardiovascular ocasionado a partir da infecção pelo HIV, dessa forma possibilitando o melhor manejo do tratamento coadjuvante desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O exercício crônico é capaz de induzir melhora na função vascular, através do aumento da liberação de agentes vasodilatadores endógenos e aumento no número de capilares (angiogênese).

Estudos prévios sugerem que há uma redução na complacência arterial de indivíduos portadores do vírus de imunodeficiência adquirida (HIV), que pode estar associada à hipertensão, aterosclerose e disfunção endotelial, e consequentemente aumentando o risco cardiovascular desses pacientes.

O estudo é pertinente e tem por objetivo investigar o impacto do treinamento físico e do acompanhamento nutricional na resposta vasodilatadora microvascular dependente de endotélio em pacientes portadores de HIV. Além disso, busca associar a aptidão física desses pacientes à biodisponibilidade de óxido nítrico, angiogênese e perfil bioquímico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Apresentada folha de rosto assinada

Endereço: Rua dos Laranjeiras 374 - 5º andar	CCP: 22.240-006
Cidade: Laranjeiras	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307	Fax: (21)3037-2307
	E-mail: inc@uerj.br



Contração do Parecer: 1.188.034

2. O projeto de estudo contém justificativa, objetivo e hipóteses, caracterização da população, método de estudo, tamanho da amostra, análise de riscos e benefícios e cronograma de execução

3. Apresentado orçamento

4. Apresentado TCLE

Recomendações:

Nenhuma

Condições ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas .

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais e critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 496/12 Capítulo XI Item 2.3 cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

RIO DE JANEIRO, 12 de Junho de 2015

Assinado por:
monica mours de vasconcelos
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Laranjeiros 274 - 8º andar
Distrito: Laranjeiras CEP: 22.240-006
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 Fax: (21)3037-2307 E-mail: cep@inccardio.com

Página 03 de 05

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto:

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO CRÔNICO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Pesquisadores Responsáveis: Eduardo Tibiriçá, Paulo de Tarso Veras Farinatti, José Henrique Pilotto e Juliana Borges.

Instituição a que pertencem os Pesquisadores Responsáveis: Instituto Nacional de Cardiologia, Fiocruz e Uerj.

Telefones para contato: (21) 2562-1286, (21) 92348072 (Juliana Borges), (21) 9914-6075 (Eduardo Tibiriçá)

Contatos do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia:

Rua das Laranjeiras 374, Laranjeiras, 22.240-002, Rio de Janeiro, 5º andar, telefones (21) 2285-3344 ramal 2307 ou (21) 3033-2307, endereço eletrônico: cepinclaranjeiras@gmail.com., coordenadora Dra. Mônica Moura de Vasconcellos.

Nome do voluntário:

Idade: ____ ano de nascimento: / / .

R.G. _____

O Senhor está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO CRÔNICO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS” de responsabilidade dos pesquisadores Eduardo Tibiriçá, Paulo de Tarso Veras Farinatti, José Henrique Pilotto e Juliana Borges.

- Objetivo do Estudo:

O objetivo deste estudo é investigar o efeito do exercício físico realizado no programa de treinamento físico Vida+ do Instituto de Educação Física e Desportos sobre a reatividade microvascular e o perfil de substâncias no sangue em pacientes portadores do HIV. Acompanhando o período pré e após 3 meses do programa de exercício, poderemos identificar as variações no funcionamento de seus vasos sanguíneos e no perfil de substâncias presentes no sangue.

Para a realização desse estudo os seguintes exames serão realizados:

- Medição da pressão arterial
- Coleta de amostra de sangue onde serão examinadas diversas substâncias cujos níveis variam de acordo com o treinamento físico. Não existem riscos significativos para coleta de sangue. O procedimento é o mesmo para qualquer exame de sangue que o senhor já faz habitualmente.
- Exame do funcionamento dos seus vasos superficiais da pele com uma técnica de luz laser, sendo que sua pele não vai ser perfurada, nenhuma substância será injetada e você não vai sentir nenhuma dor ou desconforto. O exame exige somente que você fique deitado durante meia hora sem se movimentar muito para que a **capacidade dos seus vasos se dilatarem seja avaliada**.
- Você deverá continuar ou iniciar o treinamento físico normalmente no programa de exercícios físicos do Instituto de Educação Física de acordo com as orientações do professor. E deverá comparecer ao laboratório de pesquisa clínica do INC antes e 3 meses do ingresso no programa.

As informações obtidas sobre você e **os materiais** biológicos recolhidos para os fins deste estudo só serão utilizados para os objetivos do estudo.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você tem o direito de deixar este estudo em qualquer momento. A recusa em participar ou a interrupção do estudo não resultarão em nenhuma penalidade ou perda de benefícios a que você possui.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido

informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do voluntário

Nome e assinatura do Investigador Principal

ANEXO D

Received: 9 March 2018 | Revised: 28 August 2018 | Accepted: 20 September 2018

DOI: 10.1111/joms.13112

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Increased vascular function and superoxide dismutase activity in physically active vs inactive adults living with HIV

Gabriella O. Lopes^{1,2} | Paulo Farinatti^{1,2,3} | Karynne Grutter^{1,4} |
 Daniel J. Medeiros-Lima⁵ | Cristiane Matsuura⁵ | Ricardo B. Oliveira^{1,2} |
 Eliete Bouskela⁴ | Daniel A. Bottino⁴ | Fabiana Mucillo⁶ | Eduardo Tbirica⁶ |
 Juliana P. Borges^{1,2} 

¹Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Institute of Physical Education and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil

²Graduate Program in Exercise and Sports Sciences, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil

³Graduate Program in Physical Activity Sciences, Salgado de Oliveira University, Niteroi, Brazil

⁴Clinical and Experimental Research Laboratory on Vascular Biology (BioVasc), Biomedical Center, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Department of Pharmacology and Psychobiology, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil

⁶National Institute of Cardiology, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence

Juliana P. Borges, Laboratory of Physical Activity and Health Promotion (LABSAH), University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil.
 Email: julpborges@gmail.com

Funding information

This work was partially supported by grants from CNPQ (304798/2016-9) and FAPERJ (E-26/010.001791/2016 and E-26/010.001613/2016).

This study compared macro- and microvascular endothelial function and redox status in active vs inactive HIV-infected patients (HIVP) under antiretroviral therapy. Using a cross-sectional design, macro- and microvascular reactivity, systemic microvascular density, and oxidative stress were compared between 19 HIVP (53.1 ± 6.1 year) enrolled in a multimodal training program (aerobic, strength and flexibility exercises) for at least 12 months (60-minutes sessions performed 3 times/wk with moderate intensity) vs 25 sedentary HIVP (51.2 ± 6.3 year). Forearm blood flow during reactive hyperemia (521.7 ± 241.9 vs 361.4% ± 125.0%; $P = 0.04$) and systemic microvascular density (120.8 ± 21.1 vs 105.6 ± 25.0 capillaries/mm²; $P = 0.03$) was greater in active than inactive patients. No significant difference between groups was detected for endothelium-dependent and independent skin microvascular vasodilation ($P > 0.05$). As for redox status, carbonyl groups ($P = 0.22$), lipid peroxidation ($P = 0.86$), catalase activity ($P = 0.99$), and nitric oxide levels ($P = 0.72$) were similar across groups. However, superoxide dismutase activity was greater in active vs inactive HIVP (0.118 ± 0.013 vs 0.111 ± 0.007 U/mL; $P = 0.05$). Immune function reflected by total T CD4 and T CD8 counts (cell/mm³) did not differ between active and inactive groups ($P > 0.82$). In conclusion, physically active HIVP exhibited similar immune function, but greater macrovascular reactivity, systemic microvascular density, and superoxide dismutase activity than inactive patients of similar age.

KEYWORDS

AIDS, combined antiretroviral therapy, endothelial function, oxidative stress, physical training

1 | INTRODUCTION

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) remains a major global public health issue. According to the World Health Organization,¹ in 2015, around 36.7 million people worldwide were living with the human immunodeficiency

virus (HIV). However, since the advent of combination antiretroviral therapy (cART), all-cause mortality of HIV-infected patients has dramatically decreased.² On the other hand, chronic pathological conditions increased among these patients, particularly cardiovascular disease.^{3,4} Accumulated evidence suggests that mortality of HIV-infected patients



Journal Name

Manuscript No.

WILEY

No. of pages: 10

Prof. Narmada V.

has become more related to cardiovascular disease than to AIDS-related illness.³ Moreover, cardiovascular mortality rates seem to be proportional to cART treatment duration.⁵

Both HIV infection and cART elicit alterations in multiple physiologic systems,⁶ leading to greater proinflammatory and pro-oxidative profile, sarcopenia, vulnerable immunity, hormonal impairments, dyslipidemia, and metabolic dysfunction.⁶⁻¹¹ Furthermore, it is acknowledged that endothelium cells are variably permissive for HIV infection,¹² producing cytokines and free radicals in response to increased inflammation⁴ which results in vascular complications.¹³ In fact, endothelial dysfunction is more prevalent in HIV-infected patients than in healthy people of similar age.^{14,15} This feature deserves attention, since this is a major risk factor for several cardiovascular diseases.¹⁶ Prevention and therapeutic strategies are therefore essential to reduce cardiovascular risk among people living with HIV under cART.⁷

It is widely accepted that exercise training improves vascular health in individuals with or without cardiovascular disease.^{17,18} Exercise has been demonstrated to increase capillary density and endothelial-dependent responsiveness to vasodilation stimuli, possibly through enhanced nitric oxide bioavailability, antioxidant enzymes and other vasoactive substances.¹⁹ However, there is a lack of data on the impact of exercise training upon vascular function in HIV-infected patients. Thus, this study tested the hypothesis that vascular reactivity and redox status would be more preserved in active vs inactive HIV-infected patients under cART.

2 | METHODS

2.1 | Ethical approval

All volunteers provided informed written consent before participation in the study. The present study complied with recommendations of Helsinki Declaration and gained approval from the Ethics Review Board of the National Institute of Cardiology (Rio de Janeiro, RJ, Brazil, process 42162815.5.0000.5272).

2.2 | Subjects and study design

In a cross-sectional design, 44 HIV-infected patients under cART followed at a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil were assigned into active ($n = 19$) or inactive group ($n = 25$) based on their physical activity levels. Sample size was calculated based on a brachial artery reactivity difference of 300% (standard deviation 144%), and assuming 80% power and 5% significance level (GPower version 3.0.10; Kiel, University of Kiel, Germany). Fifteen patients in each group were determined as necessary.

The Active group was composed by patients that by the time of the study have been participating for at least one

year (mean 5.6 ± 2.9 , range 1-10 years) in a multimodal supervised exercise program. The training routine has been developed at the University of Rio de Janeiro State (UERJ) facilities since 2004, and includes aerobic, resistance, and flexibility exercises (60-min sessions, three times per week), as described elsewhere.^{10,20} Aerobic training was performed on cycle ergometer or treadmill for 30-40 minutes at moderate intensity (50%-80% reserve heart rate) and resistance training included 8-10 exercises (free weights and machines) performed with 2-3 sets of 12-15 repetitions and load corresponding to 80%-90% of 12 repetition maximum. The Inactive group was composed by patients that were initiating the exercise program, which reported not having performed any regular physical activity within the previous 12 months.

The following exclusion criteria were considered as follows: (a) the presence of AIDS-defining illness according to the Centers of Disease Control and Prevention criteria²¹; (b) cerebral toxoplasmosis or any infectious disease compromising the central nervous system; (c) use of anabolic hormone therapy or nutraceuticals; (d) cardiovascular, respiratory, bone, muscle, or joint problems limiting physical function; (e) use of cART for 6 months or less; (f) less than 75% of attendance to the exercise program. Five patients that participated in the exercise program were excluded from the study—two for using cART for <6 months, one for using nutraceuticals and two because of low attendance to the exercise program.

Evaluators were "blinded" to the experimental condition of each patient. The first evaluation session took place within 72-96 hours after the last bout of exercise. Data were assessed during three visits interspersed with 24 to 72-hours intervals, always in the morning (8:00-11:00 AM). Vascular tests were performed after 20 minutes of rest with patients in the supine position, in a temperature-controlled room ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). On the first visit, patients underwent blood collection after 12-h fasting. Approximately 1 hour after a light standardized breakfast, microvascular function was assessed. On the second visit, after 6-hours fasting, patients underwent brachial artery reactivity and body composition assessments. On the last visit, a maximal cardiopulmonary exercise testing was performed. Smoking or caffeine ingestion was forbidden for at least 12 hours prior to experiments, and patients were instructed to take usual medications in the morning of tests.

2.3 | Skin microvascular reactivity

Patients underwent noninvasive and continuous measurements of cutaneous microvascular flow changes in the forearm. Microvascular reactivity was evaluated by laser speckle contrast imaging with laser wavelength of 785 nm (PeriCam PSI system, PerimedTM, Järfälla, Sweden) in combination with iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium

1 nitroprusside (SNP). Image acquisition and analysis were
2 performed using PIMSoft software (Perimed™, Jarfälla,
3 Sweden) according to manufacturer's instructions.^{22,23}

4 Briefly, ACh and SNP iontophoresis (2% w/v; Sigma
5 Chemical Co., Saint Louis, MO, USA) were made using a
6 micropharmacology system (PF 751 Perifont USB Power
7 Supply, Perimed™, Jarfälla, Sweden). Progressively in-
8 creased anodal (ACh) or cathodal (SNP) currents of 30, 60,
9 90, 120, 150, and 180 mA were applied each 10-s interspersed
10 with 1-minute intervals (total charges of 0.3, 0.6, 0.9, 1.2,
11 1.5, and 1.8 mC, respectively). Post-occlusive reactive hyper-
12 emia (PORH) was assessed after arterial occlusion with
13 supra-systolic pressure (50 mm Hg above systolic arterial
14 pressure) by means of a sphygmomanometer applied to the
15 right arm during 3 minutes. Maximum flow was measured
16 after releasing the pressure. Measurements of skin blood
17 flow were divided by mean arterial pressure to determine the
18 cutaneous vascular conductance (CVC) in arbitrary perfusion
19 units (APU)/mm Hg.

2.4 | Intra-vital video-capillaroscopy

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
The dorsum of non-dominant middle phalanx was used for
image acquisition, while keeping patients comfortably sit.
The arm was positioned at the heart level and immobilized
using a vacuum cushion. Capillary density, that is, the number
of perfused capillaries per square millimeter of skin area,
was assessed by high-resolution intra-vital color microscopy
(Moritex™, Cambridge, UK).^{24,25} Video-microscopy was
performed in combination with epi-illuminated fiberoptic
microscope, containing a 100-W mercury vapor lamp light
source and M200 objective with final magnification of 200x.
Images were acquired using a semi-automatic integrated system
(Microvision Instruments™, Evry, France). Mean capillary
density for each patient was calculated as the arithmetic
mean of visible (ie, spontaneously perfused) capillaries in
three contiguous microscopic fields of 1 mm² each.

2.5 | Brachial artery reactivity

Forearm blood flow was measured by means of venous occlusion
plethysmography (Hokanson™, IEC6, DE, Bellevue,
WA, USA) in the non-dominant forearm kept above the heart
level, with a mercury-in-silastic strain gauge placed on the
upper third of forearm (maximum circumference).²⁶ During
blood flow measurements, venous collecting pressure was
set at 50 mm Hg to avoid venous return. Wrist cuff occlusion
was set at 40 mm Hg above systolic blood pressure in
order to avoid hand shunt. Forearm blood flow at baseline
and reactive hyperemia to arterial occlusion were measured
during 2 minutes. Forearm arterial occlusion was induced by
inflating a cuff placed around the upper arm, up to 50 mm Hg
above systolic blood pressure during 5 minutes. The average

of first four measurements in each recording period was used
for analysis, and percent increase in blood flow during reactive
hyperemia was calculated in relation to baseline flow (%
HYPER).

2.6 | Biochemical analysis

Glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, HDL
cholesterol, triglycerides, aspartate aminotransferase, and
alanine aminotransferase were assessed by photometric
colorimetric optical system (Cobas™ Mira systems, Roche
Diagnostic Corporation, Indianapolis, IN, USA). LDL cho-
lesterol fraction was calculated by Friedewald's formula.²⁷ T
CD4 and T CD8 were quantified using a 200 µL blood sam-
ple in which 10 000 events were acquired by flow cytometry
(BD FACSCanto; BD Biosciences, San Jose, CA, USA) and
analyzed using FACS Diva™ software (BD Bioscience).

2.7 | Oxidative stress

Protein carbonylation, lipid peroxidation, antioxidant enzymes
activity, and nitric oxide bioavailability were assessed as de-
scribed elsewhere.^{28,29} Briefly, oxidative damage to proteins
was measured by quantifying carbonyl groups based on reac-
tion with dinitrophenylhydrazine (Sigma™, St. Louis, MO,
USA). Carbonyl contents were determined from absorbance at
370 nm and total protein concentration was assayed using BCA
assay kit (Bioagency™, Sao Paulo, SP, Brazil). Byproducts of
lipid peroxidation (malondialdehyde, MDA) reacted with thio-
barbituric acid, resulting in a pinkish substance that was subse-
quently measured by spectrophotometry at 532 nm.

As for antioxidant enzymes activity, superoxide dismutase
(SOD) activity was assessed by colorimetric assay (Cayman
Chemical Company™, Ann Arbor, MI, USA), while cata-
lase activity was assessed according to procedures proposed
by Aebi,³⁰ assuming an intra-assay coefficient of variation
of 3.2% and 2.8%; respectively.³¹ Evaluation of total plasma
NOx (NO₂+NO₃) concentration was made by means of a col-
orimetric assay kit (Cayman™ Inc, Austin, TX, USA) with
sensitivity of 2.5 µmol/L and 2.7% intra-assay coefficient of
variation.²⁹

2.8 | Body composition assessment

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was used to mea-
sure whole and regional body composition (Lunar iDXA™,
Encore 2008 software version 12.20, GE Healthcare,
Chalfont St. Giles, United Kingdom), using a specific soft-
ware for whole body analysis (enCORE™ Software Platform
- Chalfont St. Giles, UK). The DXA allows assessment of
body composition changes due to long-term infection and
cART, as the uneven distribution of fat, osteopenia, and re-
duced skeletal muscle mass.³²

2.9 | Cardiopulmonary exercise testing

Treadmill cardiopulmonary exercise testing was performed to assess peak oxygen uptake, using a ramp protocol designed to elicit maximal volitional effort within 8–12 minutes. Respiratory gas analysis was made using breath-by-breath analysis of O₂ and CO₂ using a calibrated, computer-based exercise system (Ultima CardiO₂ System, Medical Graphics Corporation, Minnesota, USA). The incremental test was interrupted when patients reported any discomfort preventing exercise continuity. Tests were considered as maximal in the presence of at least three of the four following criteria³¹: (a) maximum voluntary exhaustion as reflected by a score of 10 on the Borg CR-10 scale; (b) $\geq 95\%$ predicted HR max (220-age) or presence of HR plateau (Δ HR between two consecutive work rates ≤ 4 beats/min); (c) the presence of VO₂ plateau (Δ VO₂

between two consecutive work rates < 2.1 mL/kg/min); (d) respiratory exchange ratio > 1.15 .

2.10 | Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov statistics demonstrated that all data were normally distributed, and therefore, data are expressed as means (\pm standard deviation). Baseline categorical data were compared using Fisher's exact test. Comparisons between groups were performed by unpaired Student's two-tailed *t* tests, except for microvascular flow increases mediated by ACh and SNP iontophoresis, which were compared using 2-way ANOVA for repeated measures, followed by Bonferroni *post hoc* tests in the event of significant *F* ratios. All calculations were performed using the GraphPad™ software (version 5.0, La Jolla, CA, USA) and statistical significance was set at $P \leq 0.05$.

TABLE 1 Participants' clinical, biochemical profile and body composition characteristics, mean (SD)

	Active (n = 19)	Inactive (n = 25)	<i>P</i> -value*
Age (y)	53.1 (6.1)	51.2 (6.3)	0.32
Male (n, %)	14 (74)	18 (72)	0.90
Smokers (n, %)	3 (15.8)	3 (12)	0.52
Diabetes (n, %)	1 (5.3)	5 (20)	0.16
Hypertension (n, %)	4 (21)	4 (16)	0.48
Obesity (n, %)	1 (5.3)	3 (12)	0.41
Years diagnosed with HIV	18.4 (5.9)	17.8 (4.4)	0.71
Years taking cART	14.7 (6.4)	14.6 (5.3)	0.92
T CD4 (cell/mm ³)	603.6 (246.1)	536.4 (242.7)	0.38
T CD8 (cell/mm ³)	225.4 (86.7)	222.5 (93.6)	0.91
Undetectable viral load (n, %)	17 (89)	22 (88)	0.87
Glucose (mg/dL)	93.6 (7.7)	114.3 (44.7)	0.06
Glycated hemoglobin (%)	5.3 (0.4)	5.8 (1.3)	0.11
AST (U/L)	25.6 (10.4)	28.6 (12.8)	0.14
ALT (U/L)	22.5 (10.5)	33.0 (18.5)	0.01
Total cholesterol (mg/dL)	167.6 (35.8)	181.8 (44.5)	0.39
LDL cholesterol (mg/dL)	99.9 (30.6)	103.6 (38.9)	0.94
HDL cholesterol (mg/dL)	40.4 (11.2)	38.4 (8.6)	0.42
Triglycerides (mg/dL)	139.1 (62.7)	202.0 (101.0)	0.02
Peak oxygen uptake (mL/kg/min)	39.2 (2.5)	27.4 (5.1)	<0.01
Resting heart rate (bpm)	63.1 (9.3)	65.1 (12.0)	0.55
Resting mean blood pressure (mm Hg)	91.6 (8.6)	97.5 (13.0)	0.10
Height (cm)	171.4 (9.8)	168.8 (9.2)	0.38
Body mass (kg)	69.2 (15.2)	75.4 (14.1)	0.18
Body mass index (kg/m ²)	23.4 (3.5)	26.6 (5.8)	0.04
Body fat (%)	23.5 (8.7)	33.5 (12.9)	0.02
Abdominal circumference (cm)	86.2 (10.1)	96.7 (11.8)	<0.01

P-values in bold characters denote statistically significant differences.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; cART, combination antiretroviral therapy.

*Student's *t* test or Fisher's exact test when appropriate.

3 | RESULTS

3.1 | Sample characteristics, biochemical profile and body composition

Table 1 presents characteristics of HIV patients for clinical condition, co-morbidities, biochemical analysis, and body composition. Table 2 exhibits HIV-related and non-related medication used by the participants. No significant difference between groups was detected for co-morbidities, time under cART or HIV infection, T CD4 and T CD8 count, viral load, resting heart rate, and mean arterial pressure. Physically active patients presented lower levels of glutamic pyruvic transaminase and triglycerides compared to the inactive group. As expected, peak oxygen uptake was higher in active than inactive patients. Height and body mass were similar between groups, while body mass index, body fat, and abdominal circumference were lower in active vs inactive patients. As for drug prescription, no significant difference between groups was detected.

3.2 | Microcirculation reactivity and capillary density

Table 3 exhibits mean cutaneous microvascular conductance in response to ACh and SNP iontophoresis and PORH. Baseline conductance did not differ across groups. Both ACh and SNP iontophoresis induced significant current-related increases in cutaneous vascular conductance, but no difference between active and inactive patients was detected. Peak

vascular conductance to PORH was also similar between groups. Figure 1 shows data of capillary density, which was greater in active vs inactive patients (120.8 ± 21.1 vs 105.6 ± 25.0 capillaries/mm²; $P = 0.03$).

3.3 | Venous occlusion plethysmography

Data from venous occlusion plethysmography are depicted in Figure 2. Forearm blood flow at baseline was similar between groups (Active: 3.23 ± 0.92 vs Inactive: 3.83 ± 0.68 mL/min/100 mL tissue; $P = 0.09$). However, after 5 minutes of arterial occlusion, active patients exhibited significantly greater increase in forearm blood flow (A: 12.23 ± 5.19 mL/min/100 mL tissue corresponding to $521.7\% \pm 241.9\%$ vs I: 10.27 ± 6.41 mL/min/100 mL tissue corresponding to $361.4\% \pm 125.0\%$, respectively; $P = 0.04$).

3.4 | Oxidative stress

Figure 3 shows biomarkers of oxidative stress in both groups. No difference was found for carbonyl groups (Active: 8.5 ± 7.1 vs Inactive: 11.3 ± 7.0 nmol/mg; $P = 0.22$), lipid peroxidation (Active: 3.5 ± 0.6 vs Inactive: 3.5 ± 1.1 pmol MDA per mg; $P = 0.86$), catalase activity (Active: 0.68 ± 0.44 vs Inactive: 0.68 ± 0.54 U/mg; $P = 0.99$), and NOx levels (Active: 24.5 ± 13.8 vs Inactive: 23.1 ± 11.2 μ mol/L; $P = 0.72$). However, SOD activity was significantly greater in active than inactive patients (Active: 0.118 ± 0.013 vs Inactive: 0.111 ± 0.007 U/mL; $P = 0.05$).

TABLE 2 HIV-related and non-related medication use of participants

	Active (n = 19)	Inactive (n = 25)	P-value*
cART medication (n, %)			
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	17 (89)	25 (100)	0.18
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	11 (58)	7 (28)	0.07
Protease inhibitors	9 (47)	16 (64)	0.36
Non-HIV-related medication (n, %)			
Lipid-lowering	2 (11)	1 (4)	0.39
Antidepressant	2 (11)	4 (16)	0.47
Benzodiazepine	1 (5)	3 (12)	0.41
Anti-epileptic	1 (5)	2 (8)	0.60
Calcium channel blockers	1 (5)	–	0.43
Angiotensin II receptor blockers	2 (11)	2 (8)	0.58
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	1 (5)	–	0.43
β -blockers	–	3 (12)	0.17
Biguanide	1 (5)	5 (20)	0.16
Sulfonylureas	–	2 (8)	0.31

Data are given as numbers with percentages in parenthesis.

cART, combination antiretroviral therapy.

*Fisher's exact test.

TABLE 3 Mean skin microvascular conductance (APU per mm Hg) in response to Acetylcholine (ACh) and Sodium Nitroprusside (SNP) iontophoresis with increasing currents (μA) and post-occlusive reactive hyperemia (PORH) in active and inactive groups, mean (SD)

	Active (n = 19)	Inactive (n = 25)	P-value
Acetylcholine (ACh) iontophoresis			
Baseline	0.24 (0.07)	0.22 (0.07)	0.42
30 μA	0.25 (0.07)	0.24 (0.07)	0.55
60 μA	0.29 (0.10)	0.29 (0.09)***	0.97
90 μA	0.34 (0.13)***	0.35 (0.11)***	0.86
120 μA	0.42 (0.16)***	0.43 (0.13)***	0.83
150 μA	0.47 (0.18)***	0.50 (0.14)***	0.62
180 μA	0.54 (0.22)***	0.58 (0.16)***	0.48
Sodium nitroprusside (SNP) iontophoresis			
Baseline	0.27 (0.08)	0.24 (0.08)	0.20
30 μA	0.28 (0.09)	0.24 (0.07)	0.05
60 μA	0.30 (0.10)	0.26 (0.08)	0.14
90 μA	0.36 (0.13)*	0.31 (0.10)**	0.19
120 μA	0.42 (0.16)***	0.35 (0.13)***	0.13
150 μA	0.46 (0.18)***	0.41 (0.15)***	0.30
180 μA	0.54 (0.21)***	0.48 (0.20)***	0.36
Post-occlusive reactive hyperemia (PORH)			
Baseline	0.29 (0.10)	0.22 (0.12)	0.61
Peak	0.75 (0.16)***	0.77 (0.17)***	0.74

P-values refer to differences between groups.

* $P < 0.05$;

** $P < 0.01$;

*** $P < 0.001$ vs baseline.

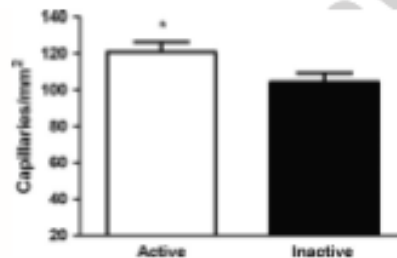


FIGURE 1 Capillary density in active and inactive HIV-infected patients. Values expressed as means \pm SDs. * $P = 0.03$ vs inactive group

4 | DISCUSSION

This study compared vascular reactivity and oxidative stress in active and inactive HIV-infected patients under cART. Macrovascular endothelial function (reactive hyperemia), systemic microvascular density, and SOD activity were

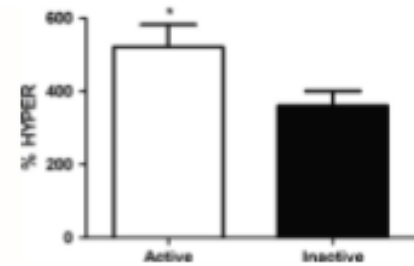


FIGURE 2 Percent increase of forearm blood flow during post-occlusive reactive hyperemia (HYPER) related to baseline in active and inactive HIV-infected patients. Values expressed as means \pm SDs. * $P = 0.03$ vs inactive group

greater in active vs inactive group. In addition, active patients exhibited lower body fat, triglycerides, and glutamic pyruvic transaminase levels, as well as higher aerobic capacity.

Prior research has demonstrated that HIV-infected patients may improve their physical fitness, body composition, and lipid profile due to chronic exercise.^{10,30,34} Our data concerning cardiorespiratory fitness and body composition reinforce the premise that exercise training is actually capable to improve physical fitness in HIV-infected patients. Furthermore,⁵ although our cross-sectional approach precluded pre- vs post-comparisons, differences between active and inactive groups in regard to those fitness outcomes strongly suggest that exercise-related adaptations occurred in patients engaged in chronic physical training vs their sedentary counterparts.

Benefits of exercise training on vascular function have been also reported in individuals with and without cardiovascular disease.^{17,18,35,36} For instance, our group has already reported that low-intensity aerobic exercise training, performed at least three times per week, increased endothelial-dependent capillary reactivity in patients with type 1 diabetes³⁷ and coronary artery disease.³⁸ Prior research has also demonstrated that exercise training improved endothelial function in adolescents with type 2 diabetes³⁹ and chronic heart failure,¹⁷ compared to sedentary patients who received only standard clinical care. Although our results of vascular function seem to be aligned to prior research in other cohorts, we cannot assure whether there is any peculiarity in HIV-infected patients compared to other cohorts of sedentary vs active individuals, as comparison between them is lacking. Actually, when it comes to HIV-infected patients, little evidence on the effects of exercise on vascular function exists—we could only find a single cross-sectional study showing that arterial compliance was greater in fit vs unfit HIV-infected individuals⁴⁰ and a recent randomized clinical trial, with a small sample size, indicating that short-term aerobic exercise and folic acid supplementation improve vascular reactivity in this population.⁴¹ Therefore, we have extended the current knowledge

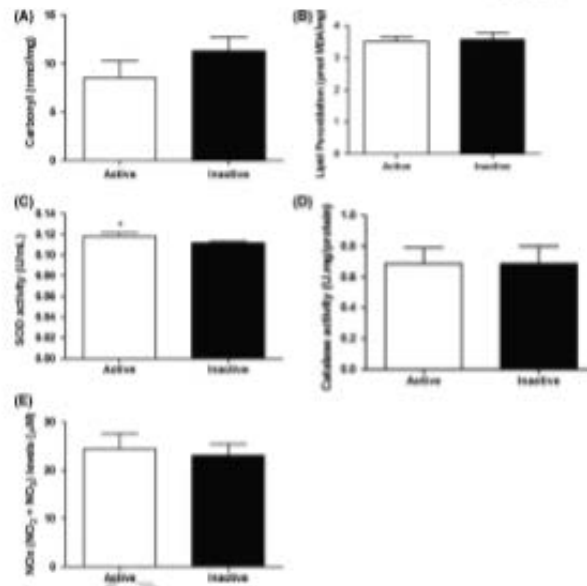


FIGURE 3 Carbonyl groups (A), lipid peroxidation measured (B), superoxide dismutase (SOD) activity (C), catalase activity (D) and total plasma concentrations of NOx (E) in active and inactive HIV-infected patients. Values expressed as mean \pm SD. * $P < 0.05$ vs inactive group

by originally demonstrating that not only macrovascular function, but also angiogenesis and, to a certain extent, antioxidant activity might be favored in patients that underwent regular physical training. This is particularly important considering the high prevalence of endothelial dysfunction and cardiovascular diseases among this group.^{13,14}

Improvements in endothelial function rely not only on the number of vessels, but also on oxidative status.³³ HIV infection triggers a massive production of oxygen reactive species, therefore increasing oxidative stress.⁹ On the other hand, the shear stress due to increased blood flow during exercise stimulates the release of vasodilation substances (as nitric oxide) and antioxidant enzymes,³⁵ which might favor the redox balance. Our data partially agree with this rationale. Although nitric oxide bioavailability and oxidative stress biomarkers were similar across active and inactive groups, macrovascular endothelial function and SOD activity were favored in active patients.

Positive effects of exercise upon antioxidant activity have been consistently demonstrated in healthy individuals and some disease conditions.⁴⁰⁻⁴⁵ The only study addressing this question in HIV patients investigated the effects of acute exercise upon antioxidant enzymatic activity. Demesz *et al.*⁴⁶ showed that even though antioxidant activity at rest was lower in HIV-infected patients than healthy controls, the antioxidant enzymatic activity was equally increased after exercise

in both groups. Our findings suggest that antioxidant activity in HIV-infected subjects may respond to cumulative effect of acute exercise bouts sessions by increasing their activity at baseline. It is important to highlight that we have found a significant ($P = 0.05$), but modest, increased SOD activity in active versus inactive subjects; on the other hand, no difference was observed in catalase activity. It is not unusual to find distinct effects of exercise training upon each antioxidant enzyme. For instance, Fleuterio-Silva *et al.*⁴⁷ have shown that SOD, but not catalase activity increased after six weeks of exercise training in metabolic syndrome patients. Superoxide dismutase is one of the major antioxidant enzymes, being part of the primary line of antioxidant defenses as it catalyzes the dismutation of superoxide anion, the first reactive oxygen species formed from oxygen. Despite this finding, the lack of difference between active and inactive HIV-infected patients in regard to other biomarkers of oxidative stress must be acknowledged when claiming the potential effects of exercise on the redox status of these patients. Evidently, further research is warranted to confirm our promising results.

The intensity of exercise has a central role to produce favorable adaptations in endothelial function.¹⁸ Di Francescomarino *et al.*³⁵ for instance, argued that only regular moderate exercise training would be capable to promote an antioxidant state and improve endothelial function, while intense exercise routines would more likely increase

the oxidative metabolism. It is worthy to notice that exercise intensity usually applied to our active patients was moderate (50%–80% heart rate reserve).^{30,20} Importantly, the immune function was preserved in the physically active group, which is crucial since it is acknowledged that too intense exercise might compromise both innate and acquire immunity.⁴⁸ Thus, regular moderate exercise did not impair the immune function of active patients.

Surprisingly, macrovascular reactivity but not microvascular endothelial function was improved in active vs inactive group. It is therefore possible that different underlying mechanisms mediate exercise-related effects on macro- and micro-circulation. A recent meta-analysis⁴⁹ including 245 healthy adults failed to ratify the efficacy of exercise training to improve cutaneous microvascular reactivity in response to local stimuli. Similarly to our findings, Hamdy et al⁵⁰ observed greater brachial artery flow-mediated dilation in insulin-resistant obese individuals after chronic exercise, but not in endothelium-dependent and -independent skin microvascular vasodilation. Evidently, further research on this issue is warranted, particularly in people living with HIV.

An important covariable that could be explored is the participant's compliance with the exercise program. Based on the dose-response effect, it would be reasonable to assume that a greater adherence to the exercise program would provide greater benefits. However, the level of adherence to the exercise program did not seem to influence the magnitude of benefits acquired, as we did not find any correlation between exercise compliance and vascular function results ($P = 0.30$). We attribute this result to the low variation of exercise compliance between individuals, as those with less than 75% of attendance to the exercise program were excluded from the study.

The major limitation of this study regards the cross-sectional design. Causal relationships cannot be established from our findings—in brief, the extent which greater vascular health would be a consequence of regular exercise training or vice-versa could not be addressed by the present experimental design. Secondly, the lack of a control healthy group (HIV-seronegative) precluded further analysis on changes due to HIV infection. We could not address whether or not endothelial function or oxidative stress were impaired by HIV infection, as well as the extent this would be reverted by regular participation in physical training. Additionally, the lack of data on insulin levels should be acknowledged. Although our data on glucose and glycated hemoglobin suggest that significant differences for vascular function and redox status between groups were due to HIV infection/cART treatment and not to glucose levels, we cannot assure the influence of insulin resistance on such results, as we do not have data on insulin levels or HOMA-IR.

In conclusion, physically active HIV-infected patients exhibited similar immune function, but improved macrovascular

reactivity, systemic microvascular density, and SOD activity in comparison with inactive counterparts of similar age. Exercise training should be considered as a complementary therapy to reduce the high prevalence of endothelial dysfunction and oxidative stress often exhibited by this particular group of patients.

5 | PERSPECTIVE

Despite the high prevalence of endothelial dysfunction and oxidative stress among HIV-infected patients, little is known about the changes induced by exercise training in these patients, especially in vascular function and redox status. In this context, the present study provides evidence that multimodal exercise training programs could be used as a coadjuvant treatment in HIV infection, considering that they not only improve body composition, aerobic capacity, or lipid profile but also might increase vascular function and SOD activity, therefore contributing to reduce the cardiovascular risk among people living with HIV under cART.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Marcio Marinho Gonzalez and Ana Catarina Romano e Silva for their technical support and Interdisciplinary Nutritional Assessment Laboratory of the University of Rio de Janeiro State (LIAN) for performing DXA exams.

CONFLICT OF INTEREST

The other authors do not have conflicts of interest to declare.

ORCID

Juliana P. Borges  <http://orcid.org/0000-0002-3581-7251>

REFERENCES

1. World-Health-Organization. Global Health Observatory data on HIV/AIDS, 2015; <https://www.who.int/ghe/hiv/data/>. Accessed ?? ??, 2017.
2. Sanji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS one*. 2013;8(12):e81355.
3. Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(3):203–213.
4. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation*. 2014;129(17):1781–1789.

5. Lawson JC, Barnes RP, Bahrami H. Coronary artery disease in HIV-infected patients: downside of living longer. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(4):18.
6. Catmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A. Clinical update: adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2007;370(9581):12-14.
7. Cotler AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(3):501-515.
8. Deeks SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med.* 2009;17(4):118-123.
9. Ivanov AV, Váñez-Elliston VT, Ivanova ON, et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8910396.
10. Paes LS, Borges JP, Dos Santos FM, et al. Effects of a 2-year supervised exercise program upon the body composition and muscular performance of HIV-infected patients. *Open AIDS J.* 2015;9:80-88.
11. Pinto Neto LF, Sales MC, Scaramusa FS, da Paz CJ, Morelato RL. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *Braz J Infect Dis.* 2016;30(1):99-102.
12. Chi D, Henry J, Kelley J, Therpe R, Smith JK, Krishnaswamy G. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium.* 2000;7(4):223-242.
13. Palios J, Ikonomidou I, Lekakis J, et al. Microcirculatory vascular dysfunction in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Microcirculation.* 2010;17(4):303-310.
14. Balsam P, Mikula T, Peiler M, et al. Evaluation of endothelial function and arterial stiffness in HIV-infected patients: a pilot study. *Kardiol Pol.* 2015;73(5):344-351.
15. Borges JP, Tibirica E, Soares PP, et al. Assessment of vascular function in HIV-infected patients. *HIV Clin Trial.* 2011;12(4):215-221.
16. Hinzwaite LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol.* 2008;105(1):370-372.
17. Linke A, Schoene N, Giesen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):392-397.
18. Ashor AW, Lara J, Siero M, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med.* 2015;45(2):279-296.
19. Tanaka LY, Bechara LR, dos Santos AM, et al. Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide.* 2015;45:7-14.
20. Farinatti PT, Borges JP, Gomes RD, Lima D, Plock SJ. Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010;50(4):511-518.
21. Centers for Disease Control and Prevention. 1995 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA.* 1995;269(6):729-730.
22. Borges JP, Lopes GO, Verri V, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(10):e5541.
23. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2012;83(3):376-379.
24. Tibirica E, Souza HG, De Lorenzo A, Oliveira GM. Reduced systemic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease. *Microvasc Res.* 2015;97:105-108.
25. Tibirica E, Rodrigues E, Cobas RA, Gomes MB. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvasc Res.* 2007;73(2):107-112.
26. de Albuquerque RM, Virgini-Magalhães CE, Lancaster Sicuro F, Botlino DA, Bouskela E. Effects of cilostazol and pentoxifylline on forearm reactive hyperemia response, lipid profile, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with intermittent claudication. *Angiology.* 2008;59(5):549-558.
27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
28. Medeiros-Lima DI, Mendes-Ribeiro AC, Brumini TM, et al. Erythrocyte nitric oxide availability and oxidative stress following exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(3):219-228.
29. Huguenin GV, Moreira AS, Siani-Pierre TD, et al. Effects of dietary supplementation with Brazil nuts on microvascular endothelial function in hypertensive and dyslipidemic patients: a randomized crossover placebo-controlled trial. *Microcirculation.* 2015;22(8):687-699.
30. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-126.
31. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 1997;43(4):562-568.
32. Stanley TL, Grunspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2012;205(Suppl 3):S383-S390.
33. Howley ET, Hassell DR Jr, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(9):1292-1301.
34. Bonato M, Galli L, Passeri L, et al. A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)-treated patients: benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):61.
35. Di Francescomarino S, Sciarilli A, Di Vitorio V, Di Bakassame A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med.* 2009;39(10):797-812.
36. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci.* 2008;13:424-432.
37. de Moraes R, Van Bavel D, Gomes MB, Tibirica E. Effects of non-supervised low intensity aerobic exercise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:23.
38. Borges JP, Nascimento AR, Lopes GO, et al. The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(5):840-846.
39. Naylor LH, Davis RA, Kalic RJ, et al. Exercise training improves vascular function in adolescents with type 2 diabetes. *Physiol Rep.* 2016;4(4):e12713.

- 1 40. Spierer DK, DeMeersman RH, Kleinfeld J, et al. Exercise training improves cardiovascular and autonomic profiles in HIV. *Clin*
 2 *Assoc Res.* 2007;17(6):341-348.
- 3 41. Grigolelli SS, Ribeiro RP, Sprinz E, Ribeiro P. Short-term folic acid
 4 supplementation and aerobic exercise improve vascular reactivity
 5 in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trial.* 2018;00:1-4.
- 6 42. Bozid MA, Hammouda O, Matran R, Robin S, Fabee C. Low
 7 intensity aerobic exercise and oxidative stress markers in older
 8 adults. *J Aging Phys Act.* 2014;22(4):536-542.
- 9 43. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity
 10 and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports*
 11 *Exerc.* 2005;37(2):213-219.
- 12 44. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Wetman AL,
 13 Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced
 14 oxidative stress in young overweight adults. *Obesity.* 2006;14(12):2224-2235.
- 15 45. Accattano F, Greco M, Pellano SA, et al. Effects of acute physical
 16 exercise on oxidative stress and inflammatory status in young,
 17 sedentary obese subjects. *PLoS one.* 2017;12(6):e0178900.
- 18 46. Demisz LJ, Sprinz E, Kramer AS, et al. Regulation of oxidative
 19 stress in response to acute aerobic and resistance exercise
 20 in HIV-infected subjects: a case-control study. *AIDS Care.* 2010;22(11):1410-1417.
- 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
47. Ilustre-Silva MA, Sa da Fonseca LJ, Velloso RP, et al. Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. *J Rehabil Med.* 2013;45(6):572-579.
48. Walsh NP, Gleason M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:6-63.
49. Lusting SM, Johnson NA, Baker MK, Carlson JD, Chatur VH. The effect of exercise training on cutaneous microvascular reactivity: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2017;20(2):170-177.
50. Handy O, Ledbury S, Maloney C, et al. Lysine modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2119-2125.

How to cite this article: Lopes GO, Farinatti P, Gratter K, et al. Increased vascular function and superoxide dismutase activity in physically active vs inactive adults living with HIV. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/sum.13312>

UNCORRECTED

MARKED PROOF

Please correct and return this set

Please use the proof correction marks shown below for all alterations and corrections. If you wish to return your proof by fax you should ensure that all amendments are written clearly in dark ink and are made well within the page margins.

<i>Instruction to printer</i>	<i>Textual mark</i>	<i>Marginal mark</i>
Leave unchanged	... under matter to remain	Ⓜ
Insert in text the matter indicated in the margin	Ⓜ	New matter followed by Ⓜ or ⓂⓂ
Delete	/ through single character, rule or underline or through all characters to be deleted	Ⓜ or ⓂⓂ
Substitute character or substitute part of one or more word(s)	/ through letter or through characters	new character / or new characters /
Change to italics	— under matter to be changed	~
Change to capitals	≡ under matter to be changed	≡
Change to small capitals	≡ under matter to be changed	≡
Change to bold type	∞ under matter to be changed	∞
Change to bold italic	∞ under matter to be changed	∞
Change to lower case	Ⓜ encircle matter to be changed	Ⓜ
Change italic to upright type	(As above)	Ⓜ
Change bold to non-bold type	(As above)	Ⓜ
Insert 'superior' character	/ through character or Ⓜ where required	Y or Y under character e.g. Y or Y
Insert 'inferior' character	(As above)	Ⓜ over character e.g. Ⓜ
Insert full stop	(As above)	Ⓜ
Insert comma	(As above)	,
Insert single quotation marks	(As above)	Y or Y and/or Y or Y
Insert double quotation marks	(As above)	Y or Y and/or Y or Y
Insert hyphen	(As above)	Ⓜ
Start new paragraph	Ⓜ	Ⓜ
No new paragraph	Ⓜ	Ⓜ
Transpose	Ⓜ	Ⓜ
Close up	linking Ⓜ characters	Ⓜ
Insert or substitute space between characters or words	/ through character or Ⓜ where required	Y
Reduce space between characters or words		↑