

## Exercício Melhora o Risco Cardiovascular, Aptidão Física e Qualidade de Vida em Crianças e Adolescentes Hiv+: Estudo Piloto

*Exercise Improves Cardiovascular Risk Factors, Fitness, and Quality Of Life in Hiv+ Children and Adolescents: Pilot Study*

Luiz Rodrigo Augustemak de Lima,<sup>1,3</sup> Isabela de Carlos Back,<sup>1</sup> Carmem Cristina Beck,<sup>1</sup> Bruno Caramelli<sup>2</sup>

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC);<sup>1</sup> Instituto do Coração (Incor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP; Núcleo de Pesquisa em Cineantropometria e Desempenho Humano (NuCiDH);<sup>3</sup> UFSC, Florianópolis, SC – Brasil

### Resumo

Crianças e adolescentes infectados pelo HIV através da transmissão mãe-filho têm alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares precoces devido à dislipidemia, resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau. O objetivo do estudo piloto foi analisar o efeito de um programa de exercícios físicos lúdicos sobre os desfechos cardiovasculares, morfológicos, metabólicos, de aptidão e qualidade de vida. Um ensaio clínico não-randomizado composto por 24 sessões de exercícios aeróbicos e resistidos foi aplicado a 10 crianças e adolescentes vivendo com o HIV, oriundos de Florianópolis, SC, Brasil.

As seguintes variáveis foram obtidas antes e após o programa: colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, glicose, proteína-C reativa em jejum, pressão arterial, espessura íntima-média da artéria carótida comum (EIM-ACC), resistência muscular, aptidão aeróbia, antropometria e qualidade de vida medida. Após a intervenção, observou-se diminuição da pressão arterial sistólica (-6,8 mmHg, 6,6%,  $p = 0,019$ ) e EIM-ACC (-60,0  $\mu\text{m}$ , 12,2%;  $p = 0,002$ ) após 24 sessões. Observou-se aumento na resistência muscular dos membros superiores (+3,3 rep.min<sup>-1</sup>, 63,5%,  $p = 0,002$ ), flexibilidade (+5,7 cm, 26,0%;  $p = 0,001$ ) e qualidade de vida (+10,4 pontos, 27,5%,  $p = 0,003$ ). Em nossa amostra

de crianças e adolescentes vivendo com o HIV, um programa de exercícios de curta duração foi associado com melhora no risco cardiovascular, aptidão física e qualidade de vida.

### Introdução

O exercício é um tratamento não farmacológico para adultos vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), porque pode reduzir os sintomas associados ao HIV, anormalidades cardiovasculares, morfológicas, metabólicas e melhorar a aptidão física, ansiedade e depressão.<sup>1</sup> Em crianças e adolescentes vivendo com o HIV, apenas um estudo demonstrou a viabilidade, segurança e eficácia de exercícios aeróbicos e resistidos para melhorar a força e a resistência musculares, a aptidão aeróbica e massa livre de gordura.<sup>2</sup> Isso é importante porque a aptidão física está reduzida em várias condições patológicas pediátricas e pode estar associada à mortalidade prematura.<sup>3</sup> No entanto, não se observou efeito nos níveis de lípidos e as variáveis cardiovasculares não foram analisadas.<sup>2</sup>

Embora o efeito do exercício sobre a saúde de crianças e adolescentes seja evidente, a magnitude do efeito depende das características da intervenção (por exemplo, intensidade e volume das sessões) e do estado de saúde na intervenção basal (por exemplo, valores normais de perfil lipídico e cardiovascular).<sup>4</sup> Já que a exposição a longo prazo à infecção pelo HIV e a terapia antirretroviral combinada (HAART) estão associadas à dislipidemia, resistência à insulina e inflamação de baixo grau que aumentam o risco de doenças cardiovasculares,<sup>5-7</sup> o exercício poderia mitigar as condições desfavoráveis de crianças infectadas pelo HIV.

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / fisiopatologia; Exercício; Aptidão Física; Qualidade de Vida; Criança; Adolescente; Aterosclerose; Espessura Intima-Média Carotídea.

### Correspondência: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Campus Reitor João David Ferreira Lima, Centro de Desportos. CEP: 88040-900, Trindade, Florianópolis, SC – Brasil  
E-mail: rodrigo.augustemak@ufsc.br, augustemak@gmail.com

Esse estudo relata dados preliminares sobre o efeito de um programa de exercícios físicos lúdicos de curto prazo sobre fatores de risco cardiometabólicos, nosso desfecho primário. Aptidão física e qualidade de vida também foram analisados como desfechos secundários.

## Métodos

### Desenho do estudo e população de pacientes

O presente estudo é um ensaio clínico não randomizado, que avaliou uma amostra de crianças e adolescentes antes e após 8 semanas de exercícios aeróbicos e resistidos, realizados no segundo semestre de 2008 no Centro de Reabilitação de Florianópolis, Brasil. Esse estudo piloto foi realizado com 10 crianças e adolescentes infectados pelo HIV por transmissão de mãe para filho e acompanhados em hospital de referência para o tratamento de infecção pediátrica pelo HIV. Antes da inclusão, os pacientes foram avaliados quanto ao risco de exercício. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital (063/2007).

### Intervenção

O programa consistiu em 24 sessões de exercícios, e cada sessão tinha a duração de 90 minutos. Houve um aumento gradual na duração dos exercícios aeróbicos e resistidos musculares de 40 para 60 minutos (a cada duas semanas). Foi adotado um intervalo de 48 horas entre sessões para recuperação. Cada sessão consistiu em atividades de aquecimento/alongamento (15 min), exercícios físicos lúdicos, aeróbicos e de resistência muscular, como dança e jogos recreativos e pré-esportivos (40-60 minutos), e desaquecimento (10 min). Foram selecionadas atividades lúdicas apropriadas para a idade dos pacientes. A maioria das atividades foi organizada em um sistema de circuito para permitir que a sessão fosse mais dinâmica. A intensidade de cada sessão foi monitorada através de um monitor de frequência cardíaca, permitindo assim determinar o tempo de exercício na zona alvo previamente calculada como 50-85% da frequência cardíaca de reserva.<sup>8</sup>

### Desfecho

Foram medidos em jejum o colesterol total sérico, triglicérides, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (HDL-c) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), glicose e proteína C-reativa

ultrassensível utilizando procedimentos padrão.<sup>5</sup> A pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso foram mensuradas como anteriormente descrito.<sup>5</sup> A espessura íntima-média da artéria carótida comum direita (EIM-ACC) foi medida através do sistema Vivid i (GE, Horten, Noruega) com um transdutor linear de 12,5MHz. As três melhores imagens do segmento do bulbo carotídeo próximo à bifurcação foram analisadas.<sup>5</sup>

A aptidão física foi avaliada através do Fitnessgram®.<sup>9</sup> A flexibilidade foi avaliada pelo teste de sentar e alcançar ("sit-and-reach"). A resistência muscular foi avaliada pelo teste de flexão abdominal e teste de flexão do braço. A aptidão aeróbica foi medida em um teste de esforço submáximo realizado em esteira e o pico do consumo de oxigênio foi estimado.<sup>10</sup> As medidas antropométricas foram realizadas utilizando-se procedimentos padronizados.<sup>11</sup> O índice de massa corporal, a razão tronco-extremidades das pregas cutâneas e a área do músculo do braço foram calculados. A qualidade de vida foi avaliada através do questionário "Autoquestionnaire Qualité de vie Enfant Imagé".<sup>12</sup>

### Análise estatística

Utilizamos o teste de Shapiro-Wilks para verificar a distribuição gaussiana. As análises descritivas são apresentadas em média e desvio padrão aos dados antes e depois da intervenção. As diferenças depois – antes da intervenção ( $\Delta^\circ$ ) foram calculadas para descrever os efeitos. O teste t de Student pareado e o teste U de Mann-Whitney foram realizados, adotando-se um valor  $p \leq 0,05$  em análises bicaudais. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os programas STATA 11.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA).

### Resultados

A amostra incluiu nove meninas e um menino de 13,0 anos (intervalo interquartil [IIQ] = 11,5 a 15,5 anos); 4/10 participantes eram brancos e 6/10 estavam em estágios moderados a graves da infecção pelo HIV. Metade dos participantes usavam inibidores de protease, 8/10 usavam inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (NRTI) e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (NNRTI), e 2/10 estavam em HAART. A mediana da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 722,0 células.mL<sup>-1</sup> (IIQ = 647,5 e 914,2)

e a mediana da carga viral foi de 17.750 cópias.mL<sup>-1</sup> (IQR = 368 e 26,000). Oito dos 10 indivíduos eram púberes, um era pré-púberes e o outro era pós-púbere. A Figura 1 mostra o tempo gasto na zona de frequência cardíaca-alvo (50-85%) durante cada sessão.

A Tabela 1 mostra as alterações nos desfechos após o programa de exercícios. Observou-se redução

na pressão arterial sistólica (6,6%) e na EIM-ACC (12,2%) e aumento da resistência muscular (63,5%), flexibilidade (26,0%) e qualidade de vida (27,5%). A contagem de linfócitos T CD4 + e a carga viral permaneceram inalteradas após a intervenção. Não houve abandono do programa de exercícios ou intercorrências durante o programa.

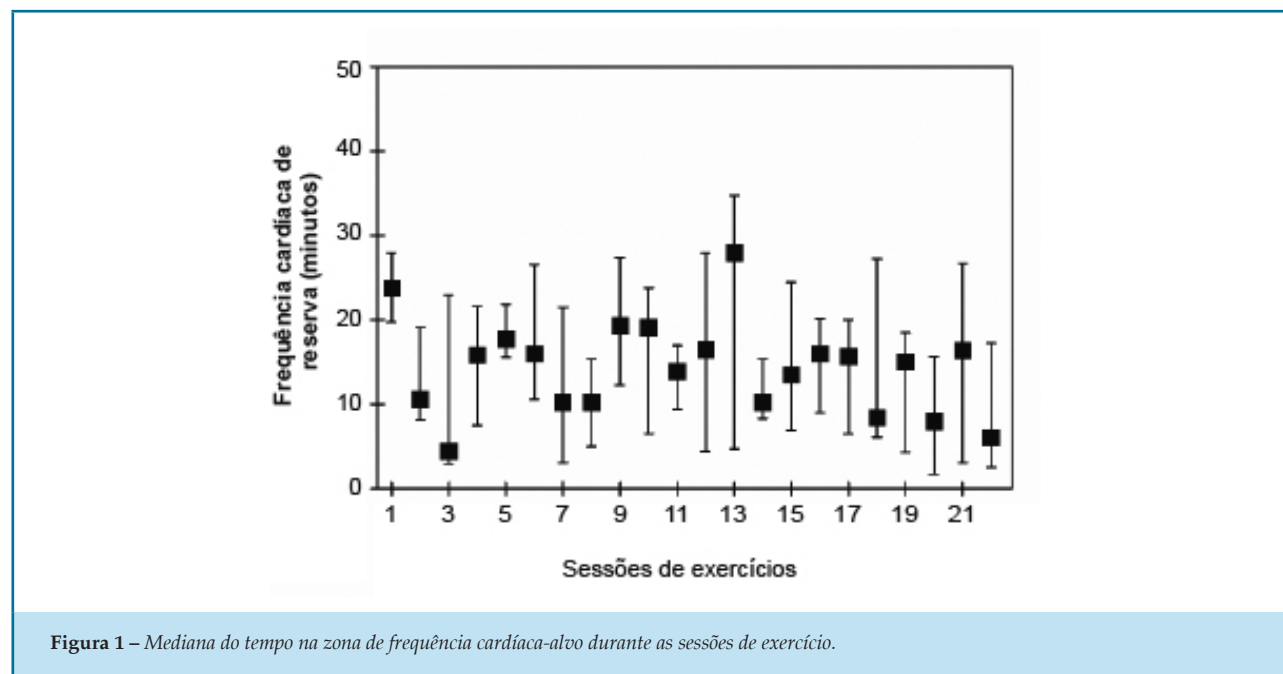


Figura 1 – Mediana do tempo na zona de frequência cardíaca-alvo durante as sessões de exercício.

## Discussão

Esse estudo demonstrou um efeito positivo de 24 sessões de um programa de exercícios físicos lúdicos sobre a pressão arterial sistólica, EIM-ACC, resistência muscular dos membros superiores, flexibilidade e qualidade de vida em crianças e adolescentes vivendo com o HIV. Que seja de nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que demonstra mudanças na estrutura endotelial após um programa de intervenção de exercícios. Embora preliminares, esses resultados destacam a importância do exercício como terapia não-farmacológica para crianças e adolescentes vivendo com o HIV.

A EIM-ACC é uma medida de desfecho substituto para a aterosclerose e mostrou-se aumentada em vários estudos sobre o HIV pediátrico.<sup>5-7</sup> O aumento da EIM-ACC tem sido associado a níveis elevados de hipertensão arterial e proteína C-reativa,<sup>7</sup> insulina e hemoglobina

glicosilada,<sup>6</sup> sintomas graves de infecção pelo HIV e uso de inibidores de protease,<sup>13</sup> exposição prolongada à HAART,<sup>14-16</sup> aumento da dobra cutânea supra-iliaca, uso de estavudina e baixa contagem de linfócitos T CD4+.<sup>5,15,17</sup> Embora não tenham sido observados alterações nos fatores de risco cardiovasculares tradicionais após a intervenção, exceto pela redução da pressão arterial sistólica, a diminuição da EIM-ACC sugere regressão da formação de placa aterosclerótica.

Estudos observacionais prospectivos demonstraram uma associação entre redução da EIM carotídea e aórtica e aumento da atividade física de lazer<sup>18</sup> e aptidão aeróbica,<sup>19</sup> respectivamente, em adolescentes saudáveis finlandeses. Nossos dados corroboram os achados de um estudo de intervenção envolvendo crianças obesas, nas quais foi observada redução da EIM-ACC após 12 semanas de exercício, mesmo na ausência de alterações significativas nos níveis de proteína C-reativa ou triglicérides.<sup>20</sup>

**Tabela 1 – Desfechos cardiometabólicos, de aptidão e qualidade de vida em crianças e adolescentes que vivem com o HIV submetidos ao programa de exercícios (n = 10)**

Desfechos	Pré- Intervenção Média (desvio-padrão)	Pós- Intervenção Média (desvio-padrão)	Δ°	Valor de p
<b>Morfológicos</b>				
Massa corporal (kg)	43,8 (12,9)	44,3 (12,8)	+0,5	0,070 <sup>a</sup>
IMC (kg.est <sup>2</sup> )	18,9 (3,2)	19,0 (3,2)	+0,1	0,267 <sup>a</sup>
DC tricipital. (mm)	11,6 (4,7)	12,2 (5,6)	+0,7	0,142 <sup>a</sup>
DC subescapular (mm)	11,2 (10,6)	11,3 (10,3)	+0,1	0,918 <sup>b</sup>
DC bicipital (mm)	4,8 (2,4)	5,5 (3,5)	+0,7	0,307 <sup>a</sup>
DC supra-iliaca (mm)	20,8 (12,3)	20,9 (11,3)	+0,9	0,933 <sup>a</sup>
ΣDC (mm)	48,4 (26,4)	50,0 (27,3)	+1,6	0,292 <sup>a</sup>
Circunferência abdominal (cm)	62,0 (21,4)	68,2 (9,9)	+6,2	0,878 <sup>b</sup>
RTE (s/u)	1,84 (0,7)	1,78 (0,7)	-0,06	0,646 <sup>b</sup>
AMB (cm <sup>2</sup> )	28,3 (9,4)	28,2 (8,0)	-0,1	0,910 <sup>a</sup>
<b>Metabólicos e inflamatórios</b>				
Colesterol Total (mg.dL <sup>-1</sup> )	164,1 (22,1)	162,3 (28,8)	-1,8	0,822 <sup>a</sup>
Triglicérides (mg.dL <sup>-1</sup> )	137,3 (46,7)	141,5 (45,3)	+4,2	0,641 <sup>a</sup>
HDL-c (mg.dL <sup>-1</sup> )	53,6 (9,3)	46,6 (9,7)	-7,0	0,019 <sup>a</sup>
LDL-c (mg.dL <sup>-1</sup> )	83,0 (13,7)	87,6 (22,8)	+4,6	0,445 <sup>a</sup>
VLDL (mg.dL <sup>-1</sup> )	27,5 (9,3)	28,3 (9,0)	+0,8	0,641 <sup>a</sup>
Glicose (mg.dL <sup>-1</sup> )	80,4 (8,5)	83,9 (8,9)	+3,5	0,260 <sup>b</sup>
Proteína C-reativa (mg.L <sup>-1</sup> )	3,5 (6,9)	2,7 (3,2)	-0,8	0,444 <sup>b</sup>
<b>Cardiovasculares</b>				
PA Sistólica (mmHg)	102,6 (10,8)	95,8 (10,8)	-6,8	0,002 <sup>b</sup>
PA Diastólica (mmHg)	62,2 (8,9)	58,8 (6,7)	-3,4	0,120 <sup>a</sup>
FC <sub>rep</sub> (bpm)	77,2 (15,1)	72,1 (19,6)	-5,1	0,427 <sup>a</sup>
EIM-ACC (μm)	493,2 (20,8)	432,3 (60,5)	-60,0	0,005 <sup>b</sup>
<b>Aptidão física</b>				
RM <sub>MMSS</sub> (rep.min <sup>-1</sup> )	5,2 (3,4)	8,5 (3,6)	+3,3	0,002 <sup>a</sup>
RM <sub>ab</sub> (rep.min <sup>-1</sup> )	21,4 (10,8)	25,8 (9,6)	+4,4	0,137 <sup>a</sup>
Flexibilidade (cm)	21,9 (9,8)	27,6 (11,7)	+5,7	0,001 <sup>a</sup>
Pico de VO <sub>2</sub> estimado (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	41,9 (11,3)	41,2 (12,5)	+0,3	0,508 <sup>b</sup>
<b>Qualidade de Vida</b>				
Escore de Qualidade de Vida (escore)	37,80 (14,2)	48,20 (11,4)	+10,4	0,003 <sup>a</sup>

IMC: índice de massa corporal; DC: dobra cutânea; RTE: razão tronco-extremidades; AMB: área muscular do braço; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; PA: pressão arterial; FC<sub>rep</sub>: frequência cardíaca de repouso; EIM-ACC: espessura íntima-média carotídea; RM<sub>MMSS</sub>: resistência muscular de membros superiores; RM<sub>ab</sub>: resistência muscular do abdômen; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio. <sup>a</sup>teste T pareado de Student; <sup>b</sup> teste U de Mann-Whitney.

A redução da EIM-ACC após o exercício pode ser explicada por mecanismos hemodinâmicos, antioxidantes e antiaterogênicos (por ex., resistência física alterada, supra-regulação da eNOS vascular e da expressão da superóxido dismutase, infra-regulação da expressão da P-selectina, V-CAM e MCP-1), já que maioria dessas mudanças ocorrem após 4 semanas de treinamento.<sup>21</sup> Da mesma forma, levantamos a hipótese de que a regressão da EIM ocorreu rapidamente devido à plasticidade do tecido cardiovascular durante o período puberal, à hipoatividade vista em doenças crônicas,<sup>3</sup> ou a um “cenário menos favorável” como a infecção pediátrica pelo HIV. Além disso, a diminuição da pressão arterial sistólica observada em nossa amostra representa a atenuação de um fator de risco cardiovascular associado à EIM-ACC.<sup>18</sup> Observamos uma diminuição de 13% no HDL-colesterol; porém, o tempo de observação do estudo foi muito curto para verificar um benefício do exercício.

Níveis satisfatórios de resistência muscular e flexibilidade são importantes porque refletem a capacidade funcional do organismo. Em contraste, os baixos níveis de aptidão física podem restringir a participação em esportes e atividades físicas diárias, como resultado de limitações reais ou percebidas e são até mesmo preditivos de morbidade e mortalidade.<sup>3</sup> Assim, o estado patológico pode causar hipoatividade, o que reduz a aptidão física e a capacidade funcional, levando à maior hipoatividade.<sup>3</sup> De acordo com Miller et al.,<sup>2</sup> nossos achados mostraram que os exercícios são eficazes no aumento dos níveis de resistência muscular dos membros superiores e na flexibilidade da coluna lombar e dos músculos isquiotibiais. No contexto do HIV pediátrico, há necessidade de intervenções destinadas a melhorar a aptidão física devido à baixa capacidade aeróbica,<sup>22,23</sup> flexibilidade,<sup>23</sup> potência anaeróbica,<sup>24</sup> agilidade e força dos membros inferiores.<sup>23</sup>

As intervenções com exercícios também podem melhorar a qualidade de vida em indivíduos infectados pelo HIV. Isso foi demonstrado em nosso estudo e corrobora outras investigações envolvendo adultos vivendo com o HIV.<sup>1</sup> As intervenções devem incluir

atividades lúdicas e divertidas e satisfazer as prioridades da infância e da adolescência. Por exemplo, as crianças precisam se concentrar no desenvolvimento de habilidades motoras, enquanto os adolescentes podem explorar os componentes comportamentais de saúde, aptidão física e atividade física.

## Conclusões

Com base em nossos dados preliminares, concluímos que 24 sessões de exercícios aeróbicos e resistidos foram bem-sucedidos em reduzir a pressão arterial e a EIM-ACC e na melhora da resistência muscular, flexibilidade e qualidade de vida em crianças e adolescentes vivendo com o HIV. Estudos futuros com amostras maiores, utilizando intervenções de longo prazo, são necessários para apoiar nossos achados e também poderiam explorar os efeitos dos exercícios em biomarcadores metabólicos e inflamatórios.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Back IC, Beck CC; Obtenção de dados: Lima LRA, Back IC, Beck CC; Análise e interpretação dos dados: Lima LRA, Caramelli B; Análise estatística: Lima LRA; Redação do manuscrito: Lima LRA, Back IC, Caramelli B; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima LRA, Back IC, Beck CC, Caramelli B.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. O'Brien KK, Tynan AM, Nixon SA, Glazier RH. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infect Dis.* 2016;16:182.
2. Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DD, Weinberg GA, Friedman LB, Scott GB. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010 Mar;26(3):313-9.
3. van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(1):2-14.
4. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:40.
5. Giuliano Ide C, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis.* 2008;19(3):167-72.
6. Di Biagio A, Rosso R, Maggi P, Mazzei D, Bernardini C, Nulvesu L, et al. Inflammation markers correlate with common carotid intima-media thickness in patients perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *J Ultrasound Med.* 2013;32(5):763-8.
7. Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, Dogra V, McComsey GA. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):492-8.
8. Pescatello L; American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
9. Plowman SA, Meredith MD. *Fitnessgram®/Activitygram: reference guide.* 4th ed. Dallas (Texas): The Cooper Institute; 2013.
10. Golding LA, Myers CR, Sinning WE. *Y's way to physical fitness: the complete guide to fitness testing and instruction.* 3rd ed. Chicago (IL): YMCA of the USA by Human Kinetics publishers; 1989.
11. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign (IL): Human Kinetics Books; 1991.
12. Assumpção Jr FB, Kuczynski E, Sprovieri MH, Aranha EMG. Escala de avaliação de qualidade de vida: (AUQEI - Autoquestionnaire Qualité de Vie Infant Imagé) validade e confiabilidade de uma escala para qualidade de vida em crianças de 4 a 12 anos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(1):119-27.
13. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation.* 2005;112(1):103-9.
14. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res.* 2010;8(5):411-7.
15. Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, Dogra V, McComsey GA. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):634-8.
16. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS.* 2007;21(8):921-7.
17. Sainz T, Alvarez-Fuente M, Navarro ML, Diaz L, Rojo P, Blazquez D, et al; Madrid Cohort of HIV-infected children and adolescents integrated in the Pediatric branch of the Spanish National AIDS Network (CoRISPE). Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):42-9.
18. Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation.* 2011;124(18):1956-63.
19. Pahkala K, Laitinen TT, Heinonen OJ, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence. *Pediatrics.* 2013;132(1):e77-84.
20. Poeta LS, Duarte MF, Caramelli B, Jorge M, Giuliano IC. Efeitos do exercício físico e da orientação nutricional no perfil de risco cardiovascular de crianças obesas. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:56-63.
21. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005;67(2):187-97.
22. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic capacity in late adolescents infected with HIV and controls. *Pediatr Rehabil.* 2002;5(3):161-9.
23. Somarriba G, Lopez-Mitnik G, Ludwig DA, Neri D, Schaefer N, Lipshultz SE, et al. Physical fitness in children infected with the human immunodeficiency virus: associations with highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;29(1):112-20.
24. Ramos E, Guttierrez-Teissonniere S, Conde JG, Baez-Cordova JA, Guzman-Villar B, Lopategui-Corsino E, et al. Anaerobic power and muscle strength in human immunodeficiency virus-positive preadolescents. *PM R.* 2012;4(3):171-5.