

AIDS na Infância: Acometimento Cardíaco com e sem a Terapia Anti-retroviral Tríplice Combinada

AIDS in Childhood: Cardiac Involvement with and without Triple Combination Antiretroviral Therapy

Maria do Carmo Soares Alves Cunha, Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho, Sílvia Reis dos Santos, Thalita Fernandes de Abreu, Ricardo Hugo S. de Oliveira, Denise Marcelino Baptista, Marylane Christian Feitosa Dantas, Márcia Fernanda Carvalho, Luciane Gaspar Guedes

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira / Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Objetivo: Descrever a prevalência de alterações cardíacas ao ecocardiograma em crianças com AIDS acompanhadas em serviço de referência aos 18±6 meses do diagnóstico confirmado de AIDS.

Métodos: Estudo transversal, com corte aos 18±6 meses do diagnóstico de AIDS. Incluídas 93 crianças com diagnóstico confirmado de AIDS por transmissão vertical, sem doença maligna, que, na avaliação cardiológica, realizaram ecocardiograma (eco). De forma exploratória avaliaram-se as alterações cardíacas nos pacientes sem uso (G1) e com uso (G2) de terapia combinada anti-retroviral.

Resultados: Quando do diagnóstico de AIDS, as crianças tinham em média 3,07 anos e 50,50% eram do sexo feminino. Esquema de terapia combinado com anti-retrovirais foi utilizado por 47 pacientes (G2). O acometimento cardíaco esteve presente em 40 crianças (43,00%). A presença de disfunção ventricular esquerda (G1:39,10%;G2:10,60%) e o aumento isolado de ventrículo esquerdo (G1:6,60%;G2:14,90%) foram os achados mais frequentes. Observou-se associação significativa entre os grupos sem e com terapia anti-retroviral combinada quanto à presença de disfunção ventricular esquerda (RP=3,42; [1,41-8,26]; p=0,02) e de desnutrição (RP=1,79; [1,00-3,20]; p=0,04).

Conclusão: O acometimento cardíaco foi frequente nas crianças com AIDS, sendo a disfunção ventricular esquerda a alteração mais observada ao ecocardiograma. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem tratamento tríplice combinado quanto à presença de disfunção ventricular esquerda e de desnutrição. (Arq Bras Cardiol 2008;90(1):11-17)

Palavras-chave: Síndrome da imunodeficiência adquirida, AIDS, criança, coração, terapia anti-retroviral de alta atividade.

Summary

Objective: To describe the prevalence of cardiac abnormalities in the echocardiogram of children with AIDS followed up in a reference service at 18±6 months of AIDS confirmed diagnosis.

Methods: A cross-section study with a cohort after 18±6 months of AIDS diagnosis. The study included a total of 93 children with a confirmed diagnosis of AIDS with vertical transmission, with no malignancies and who underwent echocardiogram (echo) during cardiology evaluation. Cardiac abnormalities were assessed in patients who were not treated (G1) and patients who were treated (G2) with combination antiretroviral therapy.

Results: When diagnosed with AIDS, the children were on average 3.07 years old and 50.50% were female. The combination regimen with antiretroviral agents was used by 47 patients (G2). Cardiac involvement was present in 40 children (43.00%). The presence of left ventricular dysfunction (G1: 39.10%; G2: 10.60%) and the isolated enlargement of left ventricle (G1: 6.60%; G2: 14.90%) were the most frequent findings. We observed a significant association between the groups without and with combination antiretroviral therapy as regards the presence of left ventricular dysfunction (PR= 3.42; [1.41-8.26]; p = 0.02) and malnutrition (PR = 1.79; [1.00-3.20]; p = 0.04).

Conclusion: Cardiac involvement was frequent in children with AIDS and left ventricular dysfunction was the most common abnormality on echocardiogram. There was a statistically significant difference between the groups with and without triple combination treatment as regards the presence of left ventricular dysfunction and malnutrition. (Arq Bras Cardiol 2008;90(1):11-17)

Key words: AIDS; acquired immunodeficiency syndrome; antiretroviral, highly active; child.

Full English text available from www.arquivosonline.com.br

Correspondência: Maria do Carmo Soares Alves Cunha •

Rua Barão da Torre 287/101 - Ipanema - 22411-002 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: mccunha@rionet.com.br

Artigo recebido em 24/07/06; revisado recebido em 10/04/07; aceito em 14/06/07.

Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui-se em um dos maiores problemas de saúde pública mundial, com alta mortalidade e morbidade, atingindo pessoas jovens em plena fase produtiva e de reprodução. No Brasil, acompanhando as tendências do mundo, observa-se aumento crescente da contaminação entre mulheres em idade reprodutiva levando ao aumento da transmissão mãe-filho¹.

Anormalidades cardíacas em crianças com AIDS têm sido descritas. Embora frequentemente subclínicas, podem ser persistentes e/ou progressivas e tendem a ocorrer em fases tardias da doença²⁻⁴. Esses achados são considerados de mau prognóstico, observando-se maior mortalidade nas crianças que apresentam redução do percentual de encurtamento do ventrículo esquerdo⁵.

A terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) modificou significativamente o curso da doença, com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes com AIDS. Entretanto, pouco se sabe a respeito das apresentações clínicas cardíacas na fase pós-HAART. Há relatos de aumento da incidência de doenças arteriais vasculares periféricas e de acometimento coronariano em adultos⁶ e de redução das miocardiopatias nas crianças⁷⁻⁹.

A aplicabilidade dos dados antes publicados sobre envolvimento cardíaco nos pacientes em uso de inibidores de proteases é desconhecida e é necessário verificar se essa nova terapêutica modificou a incidência do envolvimento cardíaco¹⁰. O atual estudo teve por objetivo descrever as manifestações clínicas cardiológicas, os resultados dos exames laboratoriais que avaliam o estado imunológico e os achados ecocardiográficos aos 18±6 meses de diagnóstico de AIDS, procurando relacioná-los ao tipo de terapia anti-retroviral disponibilizada. De forma exploratória, foram ainda analisadas possíveis associações entre os achados dos pacientes sem terapia anti-retroviral combinada – Grupo G1 – e os dos pacientes com a terapia combinada – Grupo G2 – com o estado nutricional e com a presença de disfunção ventricular esquerda, ao ecocardiograma. Dessa forma, este trabalho pretende contribuir para o conhecimento científico a respeito do acometimento cardíaco de pacientes pediátricos com Aids, com e sem a utilização de terapia anti-retroviral tríplice combinada (HAART).

Método

Trata-se de um estudo descritivo, com coleta de dados retrospectiva, com corte aos 18±6 meses do diagnóstico de AIDS, em centro de referência pediátrico. Os critérios de inclusão foram: crianças menores de 13 anos de idade na internação entre os anos de 1990 e 2002, diagnóstico de AIDS (classificação C e/ou 3) por transmissão vertical pelos critérios definidos pelo Ministério da Saúde (MS)¹¹ e ausência de evidências de doença maligna.

As variáveis do estudo foram: sexo, idade da criança quando firmado o diagnóstico de infecção pelo HIV; classificação clínico-imunológica na época do diagnóstico; idade quando da definição de classificação C e/ou três em anos e idade na época do ecocardiograma referência, em anos. Aos 18±6 meses

após o diagnóstico de AIDS: peso, hematócrito, presença de manifestações cardiológicas: cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva (cansaço, taquipnéia não explicada por infecção, dispnéia, ictus desviado para a esquerda, terceira bulha, hepatomegalia), hipertensão arterial pulmonar (ventrículo direito palpável, segunda bulha com componente pulmonar hiperfonético, hepatomegalia; taquicardia persistente)^{12,13}, hematócrito e contagem de linfócitos CD4, além da avaliação pelo ecocardiograma.

O ecocardiograma bidimensional foi realizado sob técnica padrão usual^{14,15}, com transdutores de 2,5 e 5,0 mHz. Em alguns casos foi necessária sedação e as crianças foram estudadas em decúbito dorsal ou lateral esquerdo. A análise seqüencial foi utilizada para a avaliação de possíveis cardiopatias congênitas e os cortes longitudinal e transversal para realização das medidas pelo modo M. O exame foi realizado com registro simultâneo de uma derivação eletrocardiográfica de referência.

Todas as medidas e cálculos foram realizados a partir dos traçados de modo M, em três ciclos cardíacos, seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*^{14,15}. As seguintes medidas foram obtidas diretamente e analisadas: diâmetro da raiz da aorta (Ao), diâmetro do átrio esquerdo (AE), cavidade ventricular direita (VD), dimensão diastólica do ventrículo esquerdo (VE_d), dimensão sistólica do ventrículo esquerdo (VE_s), espessura da parede posterior em diástole (PP) e espessura do septo interventricular em diástole (SIV). Na avaliação das medidas do ecocardiograma referência, o indicador utilizado foi peso/idade com o padrão de referência publicado pela *American Heart Association*^{14,15}. O Escore Z foi calculado baseado na média das medidas esperadas para crianças normais com o mesmo peso e idade divididos por um desvio padrão. Portanto, o Escore Z igual a zero representa o valor médio normal ajustado e os limites superior e inferior da normalidade considerados foram +2 e -2.

Para fins de avaliação da função ventricular, foi calculado o percentual de encurtamento sistólico do diâmetro do VE ($\Delta\%$ VE), calculado pela fórmula: $\Delta\% \text{ VE} = (\text{VE}_d - \text{VE}_s) / \text{VE}_d \times 100$, sendo considerados normais valores de $\Delta\% \text{ VE}$ de 28% a 40%¹⁶.

Neste estudo, considerou-se disfunção ventricular esquerda percentual de encurtamento sistólico do diâmetro do VE inferior a 28% associado a aumento do ventrículo esquerdo e/ou presença de hipocinesia localizada, sem outra causa que pudesse justificá-la. A gravidade da disfunção foi quantificada pelo $\Delta\% \text{ VE}$, ou seja, quanto menor o percentual, mais grave o acometimento ventricular esquerdo. Valores de 28% até 25% foram considerados como disfunção leve, na maioria das vezes com o paciente assintomático; menor que 25% até 19%, como disfunção moderada, geralmente já com sintomatologia clínica, e valores inferiores a 19%, como disfunção grave, associada quase sempre a quadro clínico de insuficiência cardíaca de maior gravidade¹⁰.

Terapia anti-retroviral utilizada – No momento em que se tornaram graves, as crianças poderiam estar sob tratamentos diferentes (dependendo da época em que esse fato ocorreu): sem terapia anti-retroviral, terapia com um agente anti-retroviral, terapia com dois agentes anti-retrovirais, ou terapia com três agentes anti-retrovirais¹¹.

Na abordagem exploratória, alteração cardíaca (disfunção ventricular esquerda) e presença de desnutrição constituíram as variáveis dependentes. O tipo de tratamento utilizado para a AIDS, respectivamente, sem (G1) e com terapia anti-retroviral combinada tríplice (G2) por seis meses ou mais antes do ecocardiograma referência, de acordo com as recomendações do MS¹¹, foi a variável independente de análise.

Os dados foram armazenados e analisados utilizando-se o programa EPIINFO versão 6.04¹⁸, através de estatística descritiva (distribuição de frequências para as variáveis categóricas e medidas de tendência central para as variáveis contínuas). Para a análise das associações, utilizou-se a razão de prevalência (RP); e para a inferência estatística usou-se o teste do qui-quadrado e intervalo de confiança (IC), com limite de significância de 0,05.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unidade de Saúde.

Resultados

Das 387 crianças com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV pelos critérios do Ministério da Saúde/CDC 1994, de janeiro de 1990 a dezembro de 2002, 288 tinham o diagnóstico confirmado de transmissão vertical e 183 eram graves (C e/ou 3). A avaliação ecocardiográfica aos 18±6 meses da data em que havia sido confirmado o diagnóstico clínico-imunológico de AIDS (C e/ou 3) ocorreu em 93 crianças. Esses 93 pacientes constituem a amostra do presente estudo.

Nos 93 pacientes aqui avaliados, não houve predileção pelo sexo, 47 eram do sexo feminino e 46 do sexo masculino. A idade média das crianças quando se firmou o diagnóstico, foi de 3,07±3,05 anos.

Na avaliação do peso corporal, observou-se que a maior parte das crianças estava eutrófica (64,50%), mas 35,50% das crianças apresentavam algum grau de desnutrição, e 14% delas tinham grave desnutrição clínica.

O valor médio do hematócrito foi de 32,48±3,56%, na população total. O hematócrito médio nos pacientes com coração normal ao eco foi de 33,18±3,34%, nos pacientes com aumento do ventrículo esquerdo ao eco, o hematócrito médio foi de 32,11±4,10% e, naquelas com disfunção ventricular esquerda, foi de 31,08±3,27%. Portanto, essas variações de hematócrito não tiveram significância estatística. Quanto à classificação clínica imunológica no início do acompanhamento no IPPMG, observou-se que 70 (75,4%) crianças já eram consideradas graves. O comprometimento era moderado (Classe B e/ou 2) em 13 crianças (13,9%) e considerado leve (A e/ou 1) em 10 casos (10,7%). Na época do estudo, todas as crianças aqui incluídas eram graves (critério de inclusão).

A média do nível de contagem porcentual de linfócitos CD4 em data próxima da realização do ecocardiograma foi de 17,65%±11,56. O nível de CD4, quando verificado no grupo de crianças sem doença cardíaca era de 10,39±8,30 e aos 18±6 meses 20,15±11,71, diferente do verificado nos pacientes com disfunção ventricular esquerda nos quais, na época do diagnóstico de AIDS, era de 8,21±6,80, e quando da realização do exame ecocardiográfico, aos 18+/- 6 meses, verificou-se ser de 14,30±11,86.

Na época da realização do ecocardiograma, a prevalência de alterações clínicas cardíacas foi de 24,73% (n=23 crianças): 12 crianças apresentavam insuficiência cardíaca clinicamente diagnosticada, em sete pacientes havia aumento da área cardíaca e em quatro o exame físico sugeria o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. Nessas crianças com provável hipertensão arterial pulmonar foi verificado que todas apresentavam infecções respiratórias de repetição e/ou pneumonia intersticial linfocítica.

O tipo de terapia instituída para cada paciente variou dependendo do ano de início do acompanhamento (as recomendações e disponibilidade de medicamentos no Brasil diferiram com o passar dos anos) e da apresentação clínica no momento do diagnóstico.

A profilaxia com AZT foi realizada em apenas três crianças no grupo aqui estudado; todas já no terceiro mês de vida estavam classificadas como C3 tendo iniciado a terapia combinada (tríplice). Quatro crianças, apesar de graves, não receberam nenhuma terapia anti-retroviral nos primeiros 18±6 meses de acompanhamento.

Até a época do ecocardiograma (18±6 meses após o diagnóstico firmado de Aids), nove crianças (9,70%) fizeram uso apenas de monoterapia e outras 25 inicialmente utilizaram a monoterapia, passando posteriormente ao esquema com dois agentes antiretrovirais. Na monoterapia, o AZT (Aztitromicina) foi utilizado sempre como primeiro agente e em oito casos houve a substituição pelo ddl (Didanosina). O esquema com terapia dupla foi verificado em 51 crianças (54,80%) deste estudo (algumas passaram ao uso do esquema tríplice combinado pelo menos seis meses antes do ecocardiograma), sendo o regime com AZT + ddl inicialmente utilizado em 47 delas (92,10%). AZT + 3TC (Lamivudina) foi o primeiro esquema em quatro crianças. Em 16 crianças houve a substituição do regime duplo inicial por intolerância ou falência de resposta, assim prescrito: AZT + 3TC em 13 casos; ddl + 3TC em 2 casos e ddl + D4T em um caso.

Em quarenta e sete crianças (50,50%) foi utilizada a terapia combinada ou terapia tríplice por pelo menos seis meses antes da data do ecocardiograma, conforme esquemas recomendados pelo Ministério da Saúde – descritos na tabela 1 – (cinco desses pacientes haviam utilizado inicialmente a terapia dupla).

Tabela 1 - Distribuição das crianças de acordo com os vários esquemas de terapia combinada (tríplice). IPPMG/UFRJ. 1990-2002

	1º Esquema
2 ITRN + 1 ITRNN (NVP ou EFZ)	21 (44, 70%)
3 ITRN (AZT + 3TC + ABC)	3 (6,40%)
2 ITRN + IP (NFV, TRV ou IDV)	23 (48,90%)
2 ITRN + LPV/r	0
Total	47 (100,00%)

ITRN - inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo: (AZT - zidovudina; ddl - didanosina; d4T - estavudina; 3TC - lamivudina; ABC - abacavir); ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (NVP - nevirapina; EFV - efavirenz); IP - inibidor da protease (NFV - nelfinavir; RTV - ritonavir; IDV - indinavir; APV - amprenavir; LPV/r - Lopinavir + ritonavir).

Artigo Original

No exame ecocardiográfico realizado aos 18 ± 6 meses de diagnóstico de AIDS, a prevalência de alterações cardíacas foi de 43,00%, sendo a disfunção ventricular esquerda a alteração mais freqüente, observada em 24,70% das crianças (tab.2). Hipocinesia septal foi verificada em quatro casos e ínfero-dorsal em uma criança. Em outro paciente havia um trombo intracavitário. O aumento isolado do ventrículo esquerdo foi confirmado em 10 crianças. Sinais ecocardiográficos de hipertensão arterial pulmonar foram observados em duas crianças. Nessa seleta população referenciada ao IPPMG, um caso de comunicação interventricular, um de comunicação inter-atrial, um de insuficiência mitral leve e um de prolapso de válvula mitral foram as cardiopatias congênitas isoladas observadas. Em um paciente o ecocardiograma revelou apenas pequeno derrame pericárdico e essa criança apresentava naquele momento quadro clínico de pneumonia.

Tabela 2 - Distribuição das crianças de acordo com os principais diagnósticos cardiológicos ao ecocardiograma nas crianças aos 18 meses de AIDS – IPPMG. 1990-2002 (n=93)

Diagnóstico	n %
Normal	53 (57,0%)
Disfunção ventricular esquerda	23 (24,7%)
Ventrículo esquerdo aumentado	10 (10,7%)
Cardiopatias congênitas	4 (4,4%)
Hipertensão arterial pulmonar	2 (2,1%)
Derrame pericárdico isolado	1 (1,1%)
Total	93 (100,0%)

A função ventricular esquerda, avaliada através da medida do porcentual de encurtamento sistólico do diâmetro do VE ($\Delta\%$ VE), estava deprimida em 21 crianças e, em duas outras, apesar do $\Delta\%$ VE ser superior a 28%, o diagnóstico de disfunção ventricular esquerda foi considerado em razão de importante diminuição isolada da contratilidade do septo interventricular, sem outra causa para tal fato. Quando quantificada a gravidade da disfunção miocárdica, verificou-se que a maioria das crianças apresentava disfunção de grau moderado (52,20%); já a disfunção leve esteve presente em 39,10% dos pacientes e, em apenas dois pacientes (8,70%), a disfunção foi considerada grave no momento do exame.

Os valores médios do $\Delta\%$ VE estavam diminuídos no grupo (23 crianças) dos pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda ($24,52 \pm 4,65\%$). Já o grupo de pacientes com ecocardiograma normal (53 crianças) apresentava valores médios de $\Delta\%$ VE de $34,70 \pm 3,90\%$.

Na tabela 3 observam-se as médias dos escores das cavidades cardíacas ao ecocardiograma nos pacientes com função de VE normal e naqueles com disfunção ventricular esquerda; evidenciam-se as anormalidades, com acentuado desvio nas medidas de ventrículo esquerdo em sístole e em diástole, com escores superiores a +2.

Tabela 3 - Médias dos escores das cavidades das crianças HIV+ no ecocardiograma aos 18 meses de diagnóstico de AIDS com diagnóstico normal e com disfunção ventricular esquerda. IPPMG/ UFRJ. 1990-2002)

	Normal (n=53) média sc $\pm$ DP	Disfunção VE (n=23) média sc $\pm$ DP
Aorta	+ 0,770 $\pm$ 0,902	+ 1,020 $\pm$ 1,222
Átrio Esquerdo	- 0,396 $\pm$ 0,96	+ 0,355 $\pm$ 2,021
VE diastólico	+ 0,543 $\pm$ 0,572	+ 2,173 $\pm$ 1,952
VE sistólico	+ 0,644 $\pm$ 0,693	+ 4,298 $\pm$ 3,172
S. interventricular	-1,101 $\pm$ 1,098	- 0,581 $\pm$ 1,791
Parede posterior	-1,037 $\pm$ 0,914	- 0,309 $\pm$ 1,268

VE - ventrículo esquerdo; S. interventricular - septo interventricular; DP - desvio padrão

Para a análise de associação, os 93 casos foram separados em dois grupos, baseado na utilização ou não do esquema combinado com três agentes por período superior a seis meses. O G1, que não fez uso do esquema combinado com três agentes, foi constituído por 46 crianças; e o G2, que usou a terapia tríplice, foi composto por 47 crianças. Não se observou diferença significativa na idade de diagnóstico entre os dois grupos: a média de idade foi de $2,67 \pm 2,59$ anos no G1 e de $3,46 \pm 3,43$ anos no G2 ($p=0,21$). Também não houve diferença significativa ($p=0,45$) entre os grupos em relação à idade em que se estabeleceu a gravidade da AIDS (C e/ou 3): $3,76 \pm 2,77$ anos no G1, e $4,24 \pm 3,36$ anos no G2.

Observou-se uma associação positiva (RP = 3,42; IC = 1,41 - 8,26; $p=0,002$) entre a ausência de tratamento anti-retroviral combinado e a presença de disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma (total de 23 casos – G1= 18; G2= 5), não existente nas crianças com função de VE normal (total 53 casos – G1 = 21; G2 = 32). Também se verificou um maior número de crianças moderada ou gravemente desnutridas no grupo sem tratamento tríplice (21 dos 46), do que no grupo com tratamento, no qual, de 47 crianças, apenas 12 estavam desnutridas. Essa diferença foi estatisticamente significativa (IC = 1,00 - 3,20; $p=0,004$).

Discussão

Apesar do desenvolvimento de políticas e de programas de prevenção e assistência aos pacientes portadores do vírus HIV nas últimas décadas, ainda há um número significativo de crianças contaminadas por esse vírus transmitido pela mãe, nas estatísticas nacionais atuais¹⁹.

O intervalo de 18 meses após o diagnóstico de AIDS, com variação de $\pm$ seis meses, foi considerado o mais adequado para a avaliação das alterações cardíacas ao ecocardiograma pelas seguintes razões:

1. Exclui os pacientes com a forma rapidamente progressiva, que evoluem para o óbito nos primeiros dois anos de vida^{20,21} e que representam cerca de 20% dos pacientes pediátricos que falecem antes da primeira avaliação cardiológica e da disponibilização da medicação. Esses apresentam menor

incidência de acometimento cardíaco que, quando presente, se manifesta de forma distinta dos 80% restantes^{16,22,23}. Assim, priorizou-se estudar os pacientes que apresentam a forma de progressão lenta, verificada em grupo etário mais velho (pré-escolar e escolar), com maior probabilidade de acometimento cardiológico^{20,24} e de intervenção terapêutica¹⁰.

2. Uma vez que as crianças doentes chegam ao ambulatório de DIP em média com três anos de idade, se o intervalo para a avaliação ecocardiográfica fosse maior que 24 meses após o diagnóstico de AIDS, muitas crianças com acometimento cardíaco poderiam já ter evoluído para o óbito²⁵.

3. O intervalo de 18 meses permite a utilização da terapia anti-retroviral combinada por pelo menos seis meses, o que não ocorreria com intervalo menor.

Em relação ao estado nutricional, os dados existentes na literatura se referem a estudos sem especificar a classificação clínico-imunológica dos pacientes, dificultando, portanto, qualquer comparação. Na análise exploratória, neste estudo observou-se que a proporção de crianças desnutridas era menor no grupo com terapia combinada tríplice, conforme já citado^{2,26}.

Quanto à apresentação clínica, a insuficiência cardíaca, presente em 12% das crianças, foi o diagnóstico cardiológico mais freqüente. Verificou-se que 11 das 23 crianças com diagnóstico de disfunção ventricular esquerda pelo ecocardiograma não tinham sintoma clínico, fato esse verificado também na literatura e não só em crianças com AIDS^{12,13}. Essa ausência de sintomas de ICC em grande número das crianças com diagnóstico ecocardiográfico de disfunção ventricular esquerda enfatiza a necessidade da realização precoce desse exame naquelas com maior risco do desenvolvimento de doença cardíaca, uma vez que o tratamento cardiológico adequado poderia contribuir para a melhoria da qualidade de vida. Entretanto, as manifestações da ICC freqüentemente se confundem com as apresentações clínicas da própria doença. Lipshultz e cols.²⁶ chamam a atenção para o diagnóstico diferencial desses quadros e recomendam em sua rotina que, em qualquer estágio do HIV+, a avaliação cardiológica deva ser considerada.

As quatro crianças com exame físico sugestivo de hipertensão arterial pulmonar (HAP) apresentavam quadro associado de pneumonia intersticial linfocítica (LIP) e não faziam uso da terapia combinada. Hipertensão arterial pulmonar tem sido descrita no adulto e nas crianças com HIV, freqüentemente como consequência da disfunção ventricular esquerda, das infecções respiratórias de repetição, mas, ocasionalmente, como um processo primário de causa desconhecida²⁷.

Nessa investigação pode-se observar que os esquemas terapêuticos estavam em consonância com as normas preconizadas para cada época. Não foi objetivo deste estudo a avaliação de qualidade dos esquemas terapêuticos.

A prevalência de alterações cardiológicas no ecocardiograma foi de 43%, sendo mais freqüente a disfunção ventricular esquerda, presente em 24,70% das crianças com envolvimento grave da doença aos 18±6 meses de acompanhamento. Os dados publicados sobre essa prevalência variam conforme a metodologia, a época da coleta, o perfil das crianças estudadas e o tipo de terapia utilizada, indo desde 14%²⁸ de

acometimento cardíaco no período neonatal, até incidências de 45% a 75%, nos pacientes graves sem tratamento²⁹.

Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda a média do porcentual de encurtamento do ventrículo esquerdo foi de 24,50%. Alguns fatos podem ter minimizado estes valores, tais como: a) exames que teriam sido realizados após início do tratamento da ICC; b) ao realizar o exame, aos 18±6 meses de doença grave, teriam sido excluídos os pacientes que apresentavam formas fulminantes, em geral mais graves da doença, e que evoluem para o óbito nos primeiros meses; c) por estar avaliando apenas um momento, formas transitórias de disfunção poderiam ter melhorado evolutivamente – esse fato é confirmado, quando se verificam crianças com exames ecocardiográficos normais em uso de agente inotrópico positivo (em especial a digital), apesar de já terem apresentado doença miocárdica previamente documentada; d) é ainda possível que neste estudo estejam incluídos pacientes que já tiveram disfunção ventricular esquerda e que evolutivamente normalizaram o ecocardiograma.

O aumento isolado do ventrículo esquerdo esteve presente em 10,70% das crianças. Algumas anormalidades foram investigadas, nesse grupo de crianças, na tentativa de justificar esse dado, porém afastadas: a) presença de anemia grave; b) arritmias cardíacas que levem à diminuição do esvaziamento ventricular; c) existência de cardiopatia estrutural ou de endocardite infecciosa. Considerou-se mais provável que o aumento da cavidade ventricular esquerda fosse secundário, como já descrito^{29,30}, ao dano discreto ou transitório da estrutura muscular miocárdica e, nesse caso, estar-se-ia observando a fase de regressão de um envolvimento transitório, ou o início de uma cardiopatia, que ainda não preencheu os critérios de disfunção ventricular esquerda.

Em apenas duas crianças havia documentação ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, número esse inferior aos com suspeita clínica de hipertensão arterial pulmonar (quatro). Isso, provavelmente, se deve ao fato de que o quadro de HAP pode ser transitório, ou mesmo reversível, após o início do tratamento das doenças pulmonares, e da possível melhora clínica após a introdução da terapia anti-retroviral. Blanchard e cols.³¹ destacaram o retorno à normalidade de alguns casos com hipertensão pulmonar com o tratamento e a consequente melhora das alterações pulmonares. Essa reversibilidade provavelmente é a responsável pelo pequeno número de casos aqui observados, já que, além do controle das afecções respiratórias ter existido, o uso da terapia combinada também levou a uma acentuada redução das infecções de repetição e da presença de pneumonia linfocítica intersticial.

Uma vez que a utilização da terapia combinada com anti-retroviral já resultou em evidências clínicas e laboratoriais de melhora da qualidade de vida, e do aumento do tempo de sobrevivência^{30,32}, não é possível, do ponto de vista ético, propor nenhum tipo de estudo clínico prospectivo em que haja um grupo controle sem uso da terapia, a fim de demonstrar os efeitos dos anti-retrovirais na evolução do acometimento cardiológico nessas crianças com AIDS.

Os resultados aqui descritos sugerem associação entre o não-

Artigo Original

uso da terapia tríplice combinada com anti-retrovirais e a presença de disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma.

Este estudo não se propôs a avaliar o efeito da terapia anti-retroviral no envolvimento cardíaco, análise essa que já foi realizada por Plebani e cols.⁸, quando acompanharam por cinco anos 38 crianças com AIDS, adquirida por transmissão vertical. Os autores observaram a resolução de disfunção ventricular esquerda prévia (documentada em cinco casos) com o início do tratamento e a ausência de novos eventos cardiovasculares ou alterações metabólicas durante o período de administração da terapia. Algumas hipóteses podem ser levantadas diante dos resultados aqui apresentados, que sugerem menor incidência de disfunção ventricular esquerda em pacientes com AIDS tratados com terapia anti-retroviral combinada tríplice (HAART):

a) a terapia anti-retroviral combinada tríplice poderia ser responsável direta pela não agressão ao músculo cardíaco;

b) a terapia anti-retroviral combinada tríplice poderia reverter o quadro prévio de miocardiopatia dilatada e, como aqui se avaliou apenas um momento, não se detectou a doença inicial (conforme descrito por Plebani e cols.⁸).

c) a terapia anti-retroviral combinada tríplice poderia retardar o aparecimento da miocardiopatia dilatada.

A menor incidência de disfunção ventricular esquerda aqui verificada não pode reduzir a preocupação que se deve ter com as crianças HIV+ em uso de terapia anti-retroviral. Ao contrário, maior atenção deve ser dada a elas, uma vez que estudos evolutivos de longa duração em adultos vêm descrevendo alterações cerebrovasculares, cardiovasculares e endoteliais secundárias provavelmente ao uso dos agentes e/ou à própria doença, após períodos longos de vida^{33,34}.

Um maior tempo de seguimento das crianças se faz

necessário para afastar a possibilidade de que, com o advento da terapia anti-retroviral combinada, tenha havido apenas retardo no aparecimento do acometimento cardíaco.

Neste estudo de crianças com AIDS, os resultados confirmam os achados epidemiológicos da literatura internacional para populações carentes, nos quais o diagnóstico da doença por transmissão vertical em crianças ainda é tardio, já existindo, em muitos casos, grave envolvimento clínico-imunológico.

Da mesma forma, os resultados aqui descritos, embora realizados em crianças graves, selecionadas e que foram encaminhadas para acompanhamento em um serviço de referência, sugerem menor acometimento cardiológico, melhora do estado imunológico e nutricional das crianças com AIDS, quando em uso da terapia tríplice anti-retroviral combinada (HAART), semelhante aos poucos estudos recentes publicados, com grupos específicos de pacientes. Com futura avaliação prospectiva desse grupo, ainda sob acompanhamento, poder-se-á melhor estudar a evolução do acometimento cardiológico pela AIDS, em nosso meio.

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

Este artigo é parte de tese de Doutorado em Medicina (área de concentração em Cardiologia) de Maria do Carmo Soares Alves Cunha pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Ministério da Saúde. Situação atual e tendências. semana epidemiológica - 48/99 a 22/00. Boletim Epidemiológico AIDS. 2000; 13 (1): 3-13.
2. Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. N Engl J Med. 1998; 339: 1153-5.
3. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. AIDS Res. 1998; 14: 1071-7.
4. Barbarini G, Barbaro G. Incidence of involvement of the cardiovascular system in HIV infection. AIDS. 2003; 17 (Suppl 1): S46-S50.
5. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Circulation. 2000; 102: 1542-8.
6. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. Circulation. 2002; 106: 1420-5.
7. Herdy GV, Pinto CA, Lopes VG, Ribeiro RP, Gomes IM, Tchou HY, et al. Estudo das alterações cardíacas em crianças com SIDA em relação à terapêutica com anti-retrovirais: estudo prospectivo de 47 casos. Arq Bras Cardiol. 2003; 80: 311-5.
8. Plebani A, Esposito S, Pinzani R, Fesslova V, Bojanin J, Salice P, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cardiovascular involvement in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 559-63.
9. Diogenes MS, Succi RC, Machado DM, Moises VA, Novo NF, Carvalho AC. Estudo cardiológico longitudinal em crianças expostas ao vírus da imunodeficiência humana tipo 1 por via perinatal. Arq Bras Cardiol. 2005; 85 (4): 233-40.
10. Starc, T. J. Incidence of cardiac abnormalities in children with HIV infection: the prospective PC HIV study. J Pediatr. 2002; 141: 327-34.
11. Ministério da Saúde - Secretaria Executiva. Coordenação de Nacional de DST e AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças 2002-2003. 2ª ed. Brasília; 2003.
12. Cunha MCA. Aspectos semiológicos da cardiologia pediátrica. In: Aires VLT. Práticas pediátricas. São Paulo: Ed. Atheneu; 2000. p. 3-21.
13. Moss and Adams. Heart disease in infants, children, and adolescents. 5th Edition: Williams & Wilkins, 1995.
14. Feigenbaum H. Echocardiography: cardiomyopathy. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981. p. 452-77.
15. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements on normal subjects from infancy to old age. Circulation. 1980; 62 (5): 1054-60.
16. Richard AM. Echocardiography. In: Moss and Adams. Heart disease in infants, children, and adolescents. 5th ed. Baltimore: William & Wilkins; 1995.
17. Center for Disease Control and Prevention (CDC). EPI Info 6.04 for DOS. Atlanta; 2005.

18. Ministério da Saúde - 01 a 52 semanas epidemiológicas. Janeiro a dezembro de 2003. Boletim Epidemiológico AIDS. 2003; 17 (1): 3-52.
19. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet*. 1992; 339: 1249-53.
20. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 115-24.
21. Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K, Lipshultz SE. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA*. 1993; 269: 2869-75.
22. Johann-Liang R, Cervia JS, Noel GJ. Characteristics of human immunodeficiency virus-infected children at the time of death: an experience in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 1145-50.
23. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. The P2C2 Study Group. Reliability of central echocardiographic measurements. *Circulation*. 1998; 98: 2525.
24. Keesler MJ, Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiac manifestations of HIV infection in infants and children *Ann NY Acad Sci*. 2001; 169-77.
25. McKinney RE. Abnormalities in growth and development. In: Pizzo PA, Wilfert CM. *Pediatrics AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 417-26.
26. Lipshultz SE, Broncroft EA, Boller SMAM. Cardiovascular manifestation of HIV infection in children. In: Pizzo PA, Wilfert CM. *Pediatrics AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
27. Turner BJ, Denison M, Eppes SC, Houchens R, Fanning T, Markson LE. Survival experience of 789 children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 310-20.
28. Grenier MA, Karr SS, Rakusan TA, Martin GR. Cardiac disease in children with HIV: relationship of cardiac disease to HIV symptomatology. *Pediatr AIDS HIV Infect*. 1994; 5: 174-9.
29. Gortmaker SI, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. for the Pediatric AIDS clinical trials group protocol 219 team effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1522-8.
30. Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, McCann HA, Ditttrich HC. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individual: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 1270-6.
31. Gibb MD, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams M, Novell Vi, et al, on behalf of the National Study of HIV in Pregnancy and childhood (NSHPC) and the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS): decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ*. 2003; 327: 1019- 23.
32. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17: 1179-93.
33. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 348: 702-10.