

**NATHÁLIA GASPAR VALLILO**

**Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com  
transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Dra. Gabriela Nunes Leal

**São Paulo**

**2020**

**NATHÁLIA GASPAR VALLILO**

**Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com  
transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Dra. Gabriela Nunes Leal

**São Paulo**

**2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vallilo, Nathália Gaspar  
Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos  
com transmissão vertical do vírus da  
imunodeficiência humana / Nathália Gaspar Vallilo. -  
- São Paulo, 2020.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientadora: Gabriela Nunes Leal.

Descritores: 1.HIV 2.Criança 3.Adolescente  
4.Terapia antirretroviral 5.Ecocardiograma

USP/FM/DBD-098/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora, Dra. Gabriela Nunes Leal, por ter acreditado neste trabalho desde o início e ter me guiado durante todas as etapas desse projeto. Agradeço imensamente pela confiança, paciência e ensinamentos que obtive ao longo deste trabalho.*

*Aos médicos da equipe da Infectologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas-FMUSP, em especial à Dra. Heloisa Helena de Sousa Marques pelo apoio e incentivo deste projeto.*

*Aos médicos do Departamento de Ecocardiografia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas-FMUSP pelo trabalho e dedicação na realização de tantos ecocardiogramas ao longo destes anos.*

*Ao meu marido, Luiz Felipe Paiva Lazarini, pelo incentivo a dar início a este trabalho e por toda paciência durante todos os meus anos de estudo.*

*À minha família, em especial aos meus pais Luiz Claudio Vallilo e Maria Rosa Gaspar Vallilo, por me apoiarem e permitirem a seguir a carreira médica e estarem do meu lado nos momentos mais difíceis.*

*Agradecimento mais que especial para a pessoa que chegou em minha vida há poucos meses, virou minha vida do avesso, mas com toda a certeza me tornou uma pessoa melhor. Meu amor, meu filho Joaquim.*

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals*

# SUMÁRIO

**Lista de Abreviaturas e Siglas**

**Lista de Figuras**

**Lista de Tabelas**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
4.1. Desenho de Estudo e População.....	14
4.2. Ecocardiograma.....	15
4.3. Variáveis Clínicas, Laboratoriais e Terapêuticas.....	16
4.4. Análise Estatística.....	18
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CD4= Linfócitos T CD4 positivos
- CDC= Centers for Disease Control and Prevention
- HAART= Terapia antirretroviral altamente ativa
- HIV= Vírus da imunodeficiência humana
- HP= Hipertensão pulmonar
- IF= Inibidores de fusão
- IMC= Índice de massa corpórea
- INI= Inibidores da integrase
- IP= Inibidores de protease
- ITRN= Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
- ITRNN= Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
- NYHA= New York Heart Association
- OMS= Organização Mundial da Saúde
- PSAP= Pressão sistólica artéria pulmonar
- SIDA= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- TARV= Terapia antirretroviral
- TNF= Fator de necrose tumoral
- VD= Ventrículo direito
- VE= Ventrículo esquerdo

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Espaço amostral.....	21
-------------------	----------------------	----



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Comparação entre pacientes com ecocardiogramas persistentemente normais (Grupo 1) e pacientes com pelo menos um ecocardiograma alterado durante o seguimento (Grupo 2).....	24
<b>Tabela 2-</b>	Análise bruta e ajustada dos parâmetros associados com as alterações ecocardiográficas.....	25

## Resumo

Vallilo NG. *Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Os efeitos do HIV e da terapia antirretroviral no sistema cardiovascular de crianças e adolescentes com transmissão vertical ainda não são completamente conhecidos. Os objetivos do estudo foram determinar a prevalência de anormalidades cardíacas em uma coorte retrospectiva de pacientes com transmissão vertical do HIV e investigar possíveis associações entre parâmetros ecocardiográficos e clínicos durante o seguimento a longo prazo. Trata-se de um estudo realizado através da revisão de prontuários digitalizados de 148 crianças com transmissão vertical do HIV (0-18 anos) entre janeiro de 1991 e dezembro de 2015. Foram analisados 480 ecocardiogramas e 46 pacientes (31%) apresentaram alterações ecocardiográficas, frequentemente subclínicas e transitórias. A contagem de CD4 no nadir foi maior nos pacientes com ecocardiograma persistentemente normal: 263 (4-1480) vs. 202 (5-1746) células/ $\mu$ l,  $p = 0,021$ . A dilatação do VD foi encontrada em 18,9%, dilatação do VE em 21,6%, hipertrofia septal em 12,2%, hipertrofia de parede posterior em 6%, disfunção sistólica de VE em 8% e hipertensão pulmonar em 8,7% dos pacientes. Infecções oportunistas foram associadas à dilatação do VD (OR = 4,34; 1,78-10,53;  $p < 0,01$ ), hipertensão pulmonar (OR = 8,78; 2,80-27,51;  $p < 0,01$ ) e disfunção sistólica do VE (OR = 5,38; 1,55-18,71;  $p < 0,01$ ). Maior duração da HAART foi associada a redução do risco de dilatação do VE (OR = 0,91; 0,85-0,97;  $p < 0,01$ ) e disfunção sistólica (OR = 0,71; 0,59-0,85;  $p < 0,01$ ). O uso de inibidores de protease foi associado a redução do risco de dilatação do VD (OR = 0,54; 0,30-0,97;  $p < 0,05$ ), dilatação do VE (OR = 0,35; 0,21-0,60;  $p < 0,01$ ) e disfunção sistólica do VE (OR = 0,07; 0,02-0,31;  $p < 0,01$ ). Maior contagem de CD4 foi associada a menor risco de disfunção sistólica do VE (OR = 0,82; 0,69-0,98;  $p < 0,05$ ). O ecocardiograma identificou anormalidades cardíacas em crianças com infecção perinatal do HIV e os dados sugerem que o status imunológico e as estratégias terapêuticas ao longo do desenvolvimento podem influenciar a ocorrência de comprometimento cardíaco nessa população.

**Descritores:** HIV; Criança; Adolescente; Terapia antirretroviral; Ecocardiograma.

## Abstract

Vallilo NG. *Echocardiographic follow-up of perinatally HIV-infected children and adolescents* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

The effects of HIV and antiretroviral therapy on cardiovascular system of perinatally infected children throughout their development are not fully understood. The study objectives were to determine the prevalence of cardiac abnormalities in a retrospective cohort of perinatally HIV-infected patients and to investigate associations between echocardiographic and clinical data during their follow-up. This study was carried out through the review of medical records. Review of medical records and echocardiogram reports of 148 perinatally HIV-infected patients (0-18 years) between January 1991 and December 2015. Four hundred and eighty echocardiograms were analyzed and 46 (31%) patients showed cardiac abnormalities, frequently subclinical and transient. Nadir CD4 count was higher in patients with consistently normal echocardiogram: 263 (4-1480) versus 202 (5-1746) cells/ $\mu$ L,  $p = 0.021$ . Right ventricular (RV) dilation was detected in 18.9%, left ventricular (LV) dilation in 21.6%, septal hypertrophy in 12.2%, LV posterior wall hypertrophy in 6%, LV systolic dysfunction in 8% and pulmonary hypertension in 8.7% of patients. Opportunistic infections were associated with RV dilation (OR = 4.34; 1.78-10.53;  $p < 0.01$ ), pulmonary hypertension (OR = 8.78; 2.80-27.51;  $p < 0.01$ ) and LV systolic dysfunction (OR = 5.38; 1.55-18.71;  $p < 0.01$ ). Longer duration of highly active antiretroviral therapy was associated with reduced risk of LV dilation (OR = 0.91; 0.85-0.97;  $p < 0.01$ ) and systolic dysfunction (OR = 0.71; 0.59-0.85;  $p < 0.01$ ). Protease inhibitors use was associated with reduced risk of RV dilation (OR = 0.54; 0.30-0.97;  $p < 0.05$ ), LV dilation (OR = 0.35; 0.21-0.60;  $p < 0.01$ ) and LV systolic dysfunction (OR = 0.07; 0.02-0.31;  $p < 0.01$ ). Higher CD4 count was associated with lower risk of LV systolic dysfunction (OR = 0.82; 0.69-0.98;  $p < 0.05$ ). Echocardiogram identified cardiac abnormalities among children with perinatally acquired HIV infection and data suggest that immunologic status and therapeutic strategies throughout development can influence cardiac disease burden in this population.

**Descriptors:** HIV; Children; Adolescent; Antiretroviral therapy; Echocardiogram.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

---

Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2018, cerca de 1,7 milhões de indivíduos com menos de 15 anos estavam infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Neste mesmo ano, 160 mil novas infecções foram registradas nesta faixa etária, sendo 409 casos no Brasil. Esse cenário epidemiológico apresenta características distintas quando comparamos países desenvolvidos e em desenvolvimento, com nítido predomínio dos casos neste segundo grupo<sup>1,2</sup>.

A taxa de detecção de casos de SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) em crianças com menos de 5 anos tem sido utilizada como indicador para monitoramento da transmissão vertical do HIV. Na última década ocorreu significativa redução desta taxa, que passou de 3,6 casos/100.000 habitantes em 2008 para 1,9/100.000 habitantes em 2018, em decorrência do maior número de diagnósticos e do tratamento efetivo das gestantes com HIV. No entanto, a transmissão vertical ainda permanece como a principal forma de infecção pelo HIV entre os indivíduos menores de 13 anos (86,2%)<sup>3</sup>.

A terapia antirretroviral (TARV) é a principal ferramenta no tratamento em indivíduos infectados pelo HIV. Nos últimos anos, avanços foram obtidos no combate a SIDA principalmente com a descoberta e aperfeiçoamento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) que consiste no uso de três ou mais medicamentos de pelo menos duas classes diferentes de antirretrovirais, entre eles os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF), inibidores de integrase (INI) e antagonista de CCR5 (ACCR5).

Desde 1996, a distribuição da HAART foi incorporada à política de saúde pública brasileira, garantindo acesso universal aos medicamentos para o tratamento da SIDA. A combinação desta terapia com diagnóstico precoce e acompanhamento clínico rigoroso transformou o perfil da SIDA, reduzindo a mortalidade precoce e tornando-a uma doença de evolução crônica<sup>4,5</sup>. Entretanto, as doenças cardiovasculares, que eram muito frequentes na era pré-HAART, continuam sendo descritas nestes pacientes, sendo atribuídas tanto à ação direta do HIV (replicação viral em miocárdio, disfunção mitocondrial, autoimunidade, disfunção autonômica) quanto indireta (infecções oportunistas, terapia antirretroviral, deficiência de micronutrientes)<sup>6-7</sup>.

Estudos conduzidos nas últimas décadas demonstram que o comprometimento cardiovascular é frequente nos indivíduos que vivem com HIV e em crianças a incidência desta complicação chegou a 90%, na era pré-HAART<sup>8,9</sup>. A presença de disfunção ventricular em crianças com HIV, mesmo que de grau discreto, está associada a uma taxa de mortalidade de 55% em 5 anos<sup>8,9</sup>. A expressão clínica do envolvimento cardiovascular é espectral, variando de disfunção ventricular assintomática até quadros de limitação severa aos esforços<sup>5,6</sup>. A frequência das alterações ecocardiográficas na população pediátrica com HIV é variável na literatura, sendo descritas principalmente dilatação, disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), aumento da massa do VE e a hipertensão arterial pulmonar<sup>6,10-15</sup>.

A miocardite causada pelo HIV é fator determinante para o desenvolvimento da cardiomiopatia. A invasão direta dos miócitos pelo vírus, por ligação com receptores da parede celular (CCR5 e CXCR) ou por macropinocitose, traz uma liberação local de citocinas, assim como infiltração e

expansão clonal de células B em miocárdio<sup>16</sup>. Macrófagos presentes no miocárdio funcionam como reservatórios do HIV e também amplificam a apoptose dos cardiomiócitos via ativação de caspases, toxicidade mitocondrial e produção de fator de necrose tumoral (TNF)<sup>17</sup>. Altas taxas de miocardite estão associadas a contagens de linfócitos T CD4 positivos (CD4) inferiores a 400 células/mm<sup>3</sup> e 2/3 dos pacientes com SIDA sem tratamento apresentam evidência de miocardite em necropsias.

A autoimunidade nestes indivíduos também parece contribuir para a agressão aos cardiomiócitos, que uma vez infectados pelo HIV e por outros vírus oportunistas (ex. Citomegalovírus), têm seus antígenos de superfícies modificados através da exposição de epítomos antes ocultos. O nível de autoanticorpos contra o miocárdio é maior em pacientes infectados que apresentam disfunção ventricular esquerda do que naqueles infectados sem comprometimento cardíaco<sup>18</sup>.

Estudos longitudinais comprovaram que alterações metabólicas como dislipidemia e resistência insulínica, a modificação da distribuição da gordura corporal (lipodistrofia) e a indução de alterações vasculares pelo próprio HIV aceleram o processo de aterosclerose, acarretando elevação da resistência vascular periférica e contribuindo para a disfunção ventricular sistólica e diastólica, além da hipertrofia ventricular<sup>4-6</sup>.

A desnutrição e as deficiências nutricionais são comuns em indivíduos infectados pelo HIV, principalmente nas fases mais avançadas da doença. Possíveis causas de desnutrição em crianças incluem dieta inadequada, aumento das demandas metabólicas ou anormalidades na absorção gastrointestinal. A carência de micronutrientes, em especial o selênio, vitamina

B12 e carnitina, tem sido associada ao desenvolvimento de dilatação ventricular e ao comprometimento da função sistólica<sup>4-6</sup>.

A anemia é a principal complicação hematológica no curso da infecção pelo HIV e tem sido associada com a severidade clínica da doença<sup>19</sup>. A patogênese da anemia é multifatorial, sendo atribuída tanto pela ação do HIV na eritropoese, como pela presença de infecções oportunistas, neoplasias, deficiências nutricionais e drogas utilizadas na TARV<sup>19</sup>.

A prevalência de hipertensão pulmonar (HP) na população adulta com HIV é de 0,4 a 0,6%, 1000 a 2500 vezes maior do que na população geral<sup>6,14</sup>. Estudos na população pediátrica são ainda escassos, provavelmente porque esses pacientes não são submetidos a uma avaliação ecocardiográfica sistemática na maioria dos serviços<sup>14</sup>. A fisiopatologia da HP no HIV ainda não está totalmente estabelecida e aparenta ser também multifatorial, com alguma contribuição de predisposição genética. O HIV funciona como um gatilho, promovendo processo inflamatório crônico<sup>14</sup>. Acredita-se que o HIV não infecte diretamente o endotélio vascular pulmonar, uma vez que nunca foi isolado nestas células. A melhor hipótese é de que o vírus promova disfunção endotelial através da síntese de proteínas virais (Nef e Tat) ou através de mediadores inflamatórios liberados por macrófagos alveolares infectados<sup>20,21</sup>. A arteriopatia pulmonar caracteriza-se por lesões plexiformes, fibrose laminar concêntrica da camada íntima, hiperplasia da camada média, infiltrado de leucócitos e eventualmente trombose de pequenos vasos. A disfunção endotelial é marcada pelo déficit na produção de vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico) e aumento da produção de vasoconstritores (endotelina-1)<sup>22</sup>. Sabe-se que a presença de hipertensão pulmonar em



pacientes adultos com HIV está associada a um pior prognóstico, com sobrevida de 21 a 46% ao final de três anos do diagnóstico<sup>23-26</sup>.

O maior estudo ecocardiográfico que investigou os efeitos do HIV sobre o sistema cardiovascular de pacientes com transmissão vertical do HIV (*Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study - P2C2 HIV*)<sup>27,28</sup>, conduzido na era pré-HAART, identificou o aumento da massa e a redução da contratilidade ventricular esquerda como preditores precoces de mortalidade, mesmo em indivíduos ainda assintomáticos do ponto de vista cardiovascular. O *Adolescent Master Protocol* (AMP)<sup>10</sup>, conduzido nos Estados Unidos na era pós-HAART, documentou significativa redução na incidência de dilatação e/ou disfunção sistólica do VE entre pacientes com transmissão vertical do HIV. No estudo P2C2, 44% dos indivíduos preenchem critérios para cardiomiopatia dilatada (escore Z do diâmetro diastólico do VE > +2 e/ou escore Z da fração de encurtamento do VE < -2), contra apenas 4% no estudo AMP<sup>10</sup>. Acredita-se que a supressão da carga viral decorrente da HAART seja o principal mecanismo protetor contra a cardiomiopatia induzida pelo HIV. Corroborando essa hipótese, apenas 8% dos pacientes acompanhados no estudo P2C2 atingiram carga viral < 400 cópias/ml, enquanto que esta marca foi alcançada em 69% dos pacientes do estudo AMP<sup>10</sup>.

Se por um lado a HAART tem contribuído para a redução da incidência de cardiomiopatia pelo HIV em crianças e adolescentes, alguns agentes antirretrovirais têm sido associados ao aumento do risco cardiovascular futuro<sup>5,6,10</sup>. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), como a zidovudina, foram associados à agressão mitocondrial e ao

desenvolvimento de dilatação ventricular<sup>29</sup>. A zidovudina age tanto na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV quanto na gama DNA-polimerase, uma proteína essencial para a replicação do DNA mitocondrial (mtDNA) das células humanas<sup>30,31</sup>. A deficiência da gama DNA-polimerase resulta em uma fosforilação oxidativa prejudicada e consequente disfunção mitocondrial. Os inibidores de protease foram implicados na disfunção sistólica e diastólica do VE, bem como aumento da massa ventricular e aceleração do processo de aterogênese<sup>32,33</sup>. Além disso, a exposição à HAART tem sido associada também à presença de disfunção do endotélio vascular e à evolução para hipertensão arterial sistêmica<sup>34,35</sup>.

O uso da HAART nas gestantes, visando o controle tanto da infecção materna como a redução da transmissão vertical do HIV, também tem sido associada com efeitos adversos no feto. Como consequência da exposição fetal aos antirretrovirais são descritas a presença de alterações hepáticas, anemia, baixo peso ao nascimento, prematuridade e defeitos congênitos, que apesar de frequentes, não são graves em sua maioria, o que mostra a importância do uso das medicações antirretrovirais durante a gestação<sup>36,37</sup>.

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca nos pacientes pediátricos com HIV muitas vezes são erroneamente atribuídos à anemia, desnutrição ou a infecções pulmonares concomitantes, levando a um subdiagnóstico dessa condição clínica. O ecocardiograma é uma ferramenta diagnóstica não invasiva e de baixo custo, que possibilita identificação precoce do comprometimento cardiovascular e intervenção terapêutica oportuna. No entanto, não há um consenso na literatura sobre a periodicidade com a qual devem ser realizadas as avaliações ecocardiográficas de rotina em indivíduos com infecção vertical

pelo HIV. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (PCDT) do Ministério da Saúde de 2018 também não há recomendações claras quanto a realização deste exame<sup>38</sup>. Já em relação aos exames laboratoriais (perfil metabólico, função renal e função hepática, contagem CD4 e carga viral do HIV), orienta-se realizá-los pré-tratamento e assim que um novo medicamento é introduzido; se esses exames estiverem sem alterações, realizar monitoramento a cada seis meses<sup>38</sup>.

Somente 4 estudos nacionais descrevem achados cardiológicos em crianças com transmissão vertical do HIV. No estudo prospectivo longitudinal de Diógenes *et al*<sup>39</sup>, das 41 crianças infectadas, 11 (26,8%) evoluíram com alguma alteração ecocardiográfica. Cunha *et al*<sup>40</sup> realizou estudo retrospectivo transversal com inclusão de 93 crianças com diagnóstico confirmado de SIDA e encontrou acometimento cardíaco em 40 crianças (43%), sendo a disfunção ventricular esquerda o principal achado ecocardiográfico (24,7%). O estudo prospectivo de Herdy *et al*<sup>41</sup>, demonstrou maior frequência de alterações ecocardiográficas no grupo de crianças tratadas somente com uma única droga antirretroviral (50%) em comparação com aquelas que fizeram uso de duas ou mais medicações (40% e 24%). O estudo prospectivo transversal de Silva *et al*<sup>13</sup>, avaliou a função diastólica ventricular e entre os 94 indivíduos, 50% deles apresentavam disfunção ventricular sem associação com o *status* imunológico.

## **2. JUSTIFICATIVA**

---

Há uma grande carência de publicações nacionais descrevendo a prevalência de alterações ecocardiográficas em pacientes com transmissão vertical do HIV, particularmente de estudos longitudinais e com amostragem significativa<sup>13,39-41</sup>.

Além disso, faz-se necessário investigar aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos associados à ocorrência de alterações ecocardiográficas nestes pacientes, identificando os casos com maior risco de complicações e que podem vir a se beneficiar de um seguimento clínico mais rigoroso ao longo de seu desenvolvimento. Cabe lembrar que a identificação de fatores de risco para alterações cardíacas em pacientes com transmissão vertical do HIV abre caminho para futuros estudos de intervenção, com vistas a reduzir o impacto destas alterações na vida adulta.

### **3. OBJETIVOS**

---

- 3.1. Determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com transmissão vertical do HIV em nosso meio, independente da presença ou não de sintomas cardíacos.
  
- 3.2. Investigar possíveis associações entre as alterações ecocardiográficas e variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

---



#### 4.1. Desenho de Estudo e População

Trata-se de um estudo longitudinal e retrospectivo, realizado a partir da revisão dos prontuários digitalizados de crianças e adolescentes (0 a 18 anos) com transmissão vertical do HIV e que realizaram acompanhamento no ambulatório de Infectologia Pediátrica no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP) entre janeiro de 1991 e dezembro de 2015. Todos os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), publicados em 1994<sup>42</sup>.

Cabe ressaltar que os atendimentos ambulatoriais em nossa instituição passaram ter registro digital após o ano de 2000, sendo que os prontuários pregressos disponíveis em papel foram idealmente digitalizados a partir dessa data.

Critérios de exclusão: ausência de prontuário digital disponível no sistema, ausência de ecocardiograma durante todo o período de acompanhamento, presença de cardiopatias congênitas associadas e transmissão do HIV por outras formas que não a vertical.

A rotina de avaliação ambulatorial dos pacientes incluiu retornos a cada 3 ou 4 meses, com resultados de exames laboratoriais e de imagem. Alguma variação neste intervalo deveu-se a maior ou menor gravidade da doença, a critério do médico assistente. Na década de 1990, os ecocardiogramas eram solicitados apenas para pacientes sintomáticos do ponto de vista cardiovascular. Mais recentemente, os ecocardiogramas têm sido incluídos como parte da nossa rotina ambulatorial, sendo solicitados pelo menos uma

vez ao ano. Pacientes com sintomas cardiovasculares ou anormalidades ecocardiográficas são vistos com maior frequência e têm esquemas de avaliação individualizados.

O presente projeto obteve prévia aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Parecer n. 1.905.988 em 02/02/2017), conforme Anexo 1.

#### **4.2. Ecocardiograma**

Os ecocardiogramas foram realizados por cardiologistas pediátricos experientes, de acordo com as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>43</sup>. As avaliações incluíram os modos unidimensional (M) e bidimensional (2D), além do estudo Doppler com mapeamento de fluxo em cores. Nossos primeiros pacientes foram avaliados nos anos 90, quando não havia uma recomendação formal de realização das medidas de cavidades cardíacas e de função sistólica ventricular pelo ecocardiograma 2D. Visando uma análise uniforme das medidas ecocardiográficas em toda a coorte histórica, compilamos apenas as medidas obtidas ao modo M. Os diâmetros ventriculares diastólicos e sistólicos foram medidos ao corte paraesternal de eixo curto (ao nível dos músculos papilares), assim como a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE. Os valores obtidos foram comparados com a média esperada para a área de superfície corporal, permitindo o cálculo do escore Z para cada medida, segundo Kampmann *et al*<sup>44</sup>. Os valores do escore Z foram considerados normais entre -2 e +2. A função sistólica do VE foi avaliada através da fração de ejeção obtida pelo método de Teichholz: valores iguais ou acima de 55% foram considerados

normais para todas as idades. A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada pela regurgitação tricúspide e hipertensão pulmonar (HP) foi diagnosticada sempre que a PSAP > 35 mmHg<sup>45</sup>. A função diastólica do VE não foi investigada no presente estudo, uma vez que os registros de Doppler tecidual em anel mitral não faziam parte da rotina do ecocardiograma pediátrico no início da década de noventa em nosso serviço. Desta forma, optamos restringir os parâmetros ecocardiográficos aos que estariam presentes em todos os laudos arquivados.

#### **4.3. Variáveis Clínicas, Laboratoriais e Terapêuticas**

Os prontuários médicos dos pacientes foram cuidadosamente revisados para as variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas, em um intervalo máximo de 3 meses antes ou após a data da avaliação ecocardiográfica. A informação demográfica avaliada incluiu: sexo, idade, idade no diagnóstico e duração da doença. A classificação clínica da infecção pelo HIV foi determinada de acordo com os critérios do CDC de 1994<sup>42</sup>.

O estado nutricional foi avaliado pelo escore Z do índice de massa corporal (IMC)<sup>46</sup>. A presença de anemia, um potencial contribuinte para dilatação ventricular e insuficiência cardíaca de alto débito, também foi investigada. Anemia foi definida como valores de hemoglobina inferiores a 110 g/L entre 6 e 59 meses, 115 g/L entre 5 e 11 anos, 120 g/L entre 12 e 14 anos, 120 g/L para mulheres com idade superior a 15 anos e 130 g/L para homens com idade superior a 15 anos<sup>47</sup>. A presença de pneumonia intersticial linfocítica (LIP) e/ou infecções oportunistas associadas ao HIV no momento do ecocardiograma também foram documentadas.

A classe funcional foi estabelecida de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA)<sup>48</sup>. Fatores clássicos de risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica<sup>49</sup> e dislipidemia<sup>50</sup>, foram investigados, assim como o uso de drogas cardiovasculares. Hipertensão arterial foi diagnosticada na presença de pressão arterial sistólica e/ou diastólica superior ao percentil 95 para sexo, idade e altura em mais de 3 ocasiões<sup>49</sup>. Dislipidemia foi diagnosticada quando: colesterol total  $\geq 170$  mg/dL, e/ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade  $\geq 130$  mg/dL, e/ou colesterol de lipoproteína de alta densidade  $< 45$  mg/dL, e/ou triglicerídeos  $\geq 130$  mg/dL<sup>50</sup>.

Para a análise quantitativa da carga viral do HIV (cópias/ml), foram utilizadas as seguintes técnicas: Amplificação Sequencial de Ácidos Nucléicos (NASBA)<sup>51</sup>, Reação de Polimerização em Cadeia (COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR versão 1.5 e 2.0 Roche Diagnostics)<sup>51</sup>, Técnica de bDNA (branched DNA – SIEMENS)<sup>51</sup> e mais recentemente PCR em Tempo Real<sup>51</sup>. A contagem de células CD4 foi obtida a partir da citometria de fluxo<sup>52</sup>.

Dados sobre antirretrovirais utilizados e duração da terapia foram avaliados, incluindo os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF), inibidores de integrase (INI) e antagonista de CCR5 (ACCR5).

Inicialmente, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de anormalidades ecocardiográficas:

**Grupo 1:** pacientes com ecocardiograma persistentemente normal.

**Grupo 2:** pacientes com pelo menos um ecocardiograma anormal durante o seguimento.

Os dois grupos foram comparados quanto as variáveis demográficas e terapêuticas, bem como à contagem de CD4 e à idade do nadir.

Os ecocardiogramas foram então divididos de acordo com a presença ou ausência de cada anormalidade ecocardiográfica, a saber: dilatação do VD, dilatação do VE, hipertrofia do septo interventricular, hipertrofia da parede posterior, disfunção sistólica do VE e HP. Os grupos resultantes foram comparados quanto as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas do paciente no momento dos exames.

Por fim, obteve-se a frequência de pacientes que apresentaram anormalidades ecocardiográficas transitórias ao longo do seguimento.

#### **4.4. Análise Estatística**

Para comparar os grupos 1 e 2, os dados categóricos foram relatados como porcentagens e os dados contínuos, como média (DP) ou mediana (intervalo). O teste t de Student foi utilizado para avaliar dados contínuos de distribuição normal e o teste U de *Mann-Whitney* para os dados anormais. O teste exato de Fisher foi escolhido para comparar os dados categóricos. Para analisar a associação entre variáveis independentes e diferentes resultados ecocardiográficos foi realizada regressão bruta e ajustada (para variáveis com  $p < 0,1$ ). Ajustes foram feitos para os efeitos de confusão de idade, sexo e década em que o paciente foi examinado. Ajustamos modelos de dados em painel com média populacional usando Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), com logit como função de link e assumindo correlação igual (opção intercambiável em software) como estrutura de correlação dentro do grupo. O software usado foi o Stata 14.0.

## **5. RESULTADOS**

---

---

Das 424 crianças e adolescentes avaliadas durante o período do estudo, 44 foram excluídos devido à transmissão não vertical do HIV, 50 pela ausência de prontuários digitalizados, 3 por cardiopatias congênitas e 179 pela ausência de ecocardiograma. Por fim, foram incluídos 148 pacientes que realizaram 480 ecocardiogramas no período de estudo. Destes, 102 (68,9%) pacientes apresentaram ecocardiogramas persistentemente normais (grupo 1), com mediana de 2 (1-8) exames / indivíduo, realizados em intervalo mediano de 2,2 (0,2-9,6) anos. Apenas 46 (31,1%) pacientes apresentaram pelo menos um ecocardiograma alterado (grupo 2), com mediana de 4 (1-11) exames / indivíduo, realizada em um intervalo mediano de 1,4 (0,5-6,6) anos (Figura 1). A mediana do tempo de seguimento foi de 14,8 (0,1-20) anos no grupo 1 e de 13,4 (3-19) anos no grupo 2 (Tabela 1). Somente 2 pacientes realizaram ecocardiogramas entre 1990 e 1999, no total de 3 exames. De 2000 a 2009, 121 pacientes foram avaliados e 290 ecocardiogramas foram registrados. Por fim, de 2010 a 2015, 103 pacientes foram avaliados e 187 ecocardiogramas foram realizados.

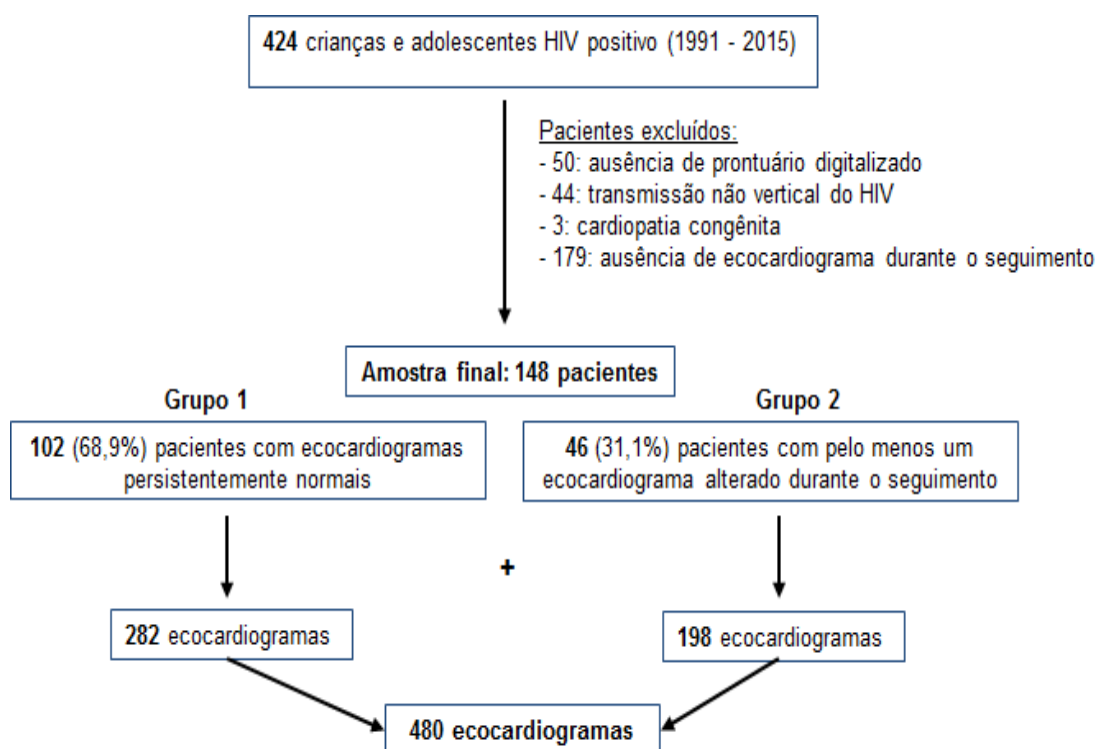


Figura 1 - Espaço amostral

Apenas 6 (1,2%) dos 480 ecocardiogramas foram acompanhados por sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional NYHA > 1). Entre os 148 pacientes, 15 (10,1%) receberam drogas cardiovasculares, principalmente relacionados à dilatação do VE e/ou disfunção sistólica detectada pelo ecocardiograma (13 pacientes), ou hipertensão arterial sistêmica secundária à nefrotoxicidade da TARV (2 pacientes). Os fármacos mais utilizados foram os diuréticos (9/15), seguidos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (8/15), digoxina (6/15), carvedilol (5/15), amlodipina (2/15), losartan (1/15) e hidralazina (1/15).

Todos os pacientes foram considerados normotensos no momento dos



ecocardiogramas, mesmo os 2 indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva. Dislipidemia foi detectada em 133 (89,8%) e anemia em 62 (41,9%) pacientes.

Entre os 480 ecocardiogramas, 27 (5,6%) foram realizados em vigência de doença oportunista, com presença de mais de um tipo de infecção em 5 exames. As infecções por Herpes vírus foram as mais frequentes (13/27), seguida pela tuberculose pulmonar (6/27) [*Mycobacterium tuberculosis* (5/27) e *Mycobacterium gordon* (1/27)], citomegalovirose (7/27), micobacteriose atípica (2/27), criptococose (2/27), pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (1/27), candidíase esofágica (1/27), tuberculose óssea (1/27) e diarreia por *Cryptosporidium sp* (1/27).

A pneumonia intersticial linfocítica foi diagnosticada em 5 crianças durante o período do estudo e todas apresentaram alterações ecocardiográficas; no momento do diagnóstico 4 deles estavam em uso de HAART há menos de um ano e 1 em uso de monoterapia, refletindo acesso limitado a terapia eficaz. Linfoma foi diagnosticado em 3 crianças, sendo 2 deles com alterações ecocardiográficas. Um único paciente evoluiu a óbito durante o período do seguimento clínico, desfecho atribuído a linfoma e choque séptico.

O grupo 1 foi similar ao grupo 2, com exceção a contagem de CD4 no nadir que foi inferior no grupo 2: 263 (4-1480) células/ $\mu$ l vs. 202 (5-1746) células/ $\mu$ l ( $p = 0,021$ ) (Tabela 1).

A dilatação do VD foi diagnosticada em 28 (18,9%) dos 148 pacientes e em 61 (12,7%) dos 480 exames realizados. Em 15/28 (53,5%) pacientes a dilatação do VD foi transitória, não estando presente ao exame final. Após

análise ajustada, a dilatação de VD foi associada com a classificação clínica C, ao uso dos inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, infecções oportunistas e LIP. O maior tempo de duração da TARV e o uso de inibidor de protease (IP) reduziram o risco de dilatação do VD (Tabela 2).

A alteração ecocardiográfica mais frequente foi a dilatação do VE, detectada em 32 (21,6%) dos 148 pacientes e em 82 (17,1%) dos 480 exames. Em 14 dos 32 pacientes a dilatação do VE foi transitória e foi associada com LIP, escore Z do IMC < -2, NYHA > 1 e uso de drogas cardiovasculares. O risco reduzido de dilatação do VE foi associado ao uso de HAART e IP, duração de HAART e aumento da porcentagem de CD4 (Tabela 2).

A hipertrofia septal foi identificada em 18 (12,2%) dos 148 pacientes e em 23 (4,8%) dos 480 exames realizados. Esta alteração foi transitória em 15 dos 18 pacientes avaliados (83,3%) e foi associada a presença de infecções oportunistas e LIP (Tabela 2).

A hipertrofia da parede posterior foi diagnosticada em apenas 9 (6%) dos 148 pacientes e em 2,5% dos 480 exames. Foi transitória em todos os casos e associada com elevada carga viral, presença de infecções oportunistas e LIP (Tabela 2).

A disfunção sistólica do VE foi documentada em 12 (8%) dos 148 pacientes e em 26 (5,4%) dos 480 ecocardiogramas. A disfunção foi transitória em 9 dos 12 (75%) pacientes e associada com infecções oportunistas, escore Z do IMC < -2, NYHA > 1 e uso de drogas cardiovasculares. Fatores de proteção para disfunção sistólica do VE incluíram uso de HAART e IP, contagem de CD4 elevada e maior tempo de duração da HAART (Tabela 2).

A hipertensão pulmonar foi encontrada em 13 (8,7%) dos 148 pacientes e em 19 (4%) dos 480 ecocardiogramas. A ocorrência de HP foi associada a classificação clínica C, anemia, infecções oportunistas, LIP e escore Z do IMC < -2. Fatores de proteção incluíram elevada CD4 em porcentagem e duração da TARV (Tabela 2).

Tabela 1- Comparação entre pacientes com ecocardiogramas persistentemente normais (Grupo 1) e pacientes com pelo menos um ecocardiograma alterado durante o seguimento (Grupo 2)

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo 1 (n = 102)</b>	<b>Grupo 2 (n = 46)</b>	<b>p †</b>
<i>Sexo (masculino)</i>	45/102 (44,1%)	23/46 (50%)	0,59
<i>Idade do início do seguimento (anos)</i>	1,3 (0,1-13,2)	2,9 (0,1-13,8)	0,067
<i>Tempo de seguimento (anos)</i>	14,8 (0,1-20)	13,4 (3-19)	0,98
<i>Idade na introdução da TARV (anos)</i>	1,8 (0,1-18,3)	2,8 (0,1-17,2)	0,43
<i>Duração da TARV (anos)</i>	14,1 (0,2-18,9)	13,5 (1,5-18,5)	0,69
<i>+ Uso da HAART</i>	99/102 (97%)	45/46 (97,8%)	1,00
<i>Idade da introdução da HAART (anos)</i>	4,9 (0,1-18,4)	6,6 (0,1-17,8)	0,17
<i>++ Duração da HAART (anos)</i>	10 (0,1-16,9)	8,5 (0,1-17,8)	0,8
<i>Nadir de CD4 (cél/s/μl)</i>	263 (4-1480)	202 (5-1746)	<b>0,021</b>
<i>Nadir de CD4 (%)</i>	17 (1-45)	15 (1-38)	0,55
<i>Idade ao nadir de CD4 (anos)</i>	12,8 (0,2-18,1)	13,8(2,1-18)	0,18

\* Dados categóricos: porcentagem; Teste exato de Fisher usado para comparar dados categóricos.

\*\* Dados contínuos: média (desvio-padrão) ou mediana (intervalo); Teste de Mann-Whitney para avaliar os dados contínuos.

† p < 0,05 foi considerado estaticamente significativo.

+ Uso da HAART: significa que a HAART foi utilizada em algum momento do período de acompanhamento.

++ Duração da HAART: significa o tempo total de duração da HAART durante todo o período de acompanhamento.

ART: terapia antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral altamente ativa

Tabela 2 - Análise bruta e ajustada dos parâmetros associados com as alterações ecocardiográficas

	DILATAÇÃO VD						DILATAÇÃO VE				HIPERTROFIA SEPTAL				
	Análise bruta			Análise ajustada			Análise bruta		Análise ajustada		Análise bruta		Análise ajustada		
	OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	
CD4 (decil de céls/ $\mu$ l) ++	0,95	0,86	1,05				0,93	0,85	1,01	0,94	0,86	1,03	1,05	0,90	1,23
CD4 (%) ++	0,98	0,95	1,01				0,97	0,95	1,00	0,97*	0,95	0,99	1,02	0,98	1,07
Categoria C (CDC)	1,63	1,10	2,40	1,61*	1,08	2,40	1,03	0,77	1,37				1,29	0,73	2,28
Carga viral log ++	0,98	0,86	1,13				1,06	0,94	1,20				1,50	1,14	1,98
Carga viral log > 5	1,43	0,60	3,40				1,19	0,53	2,69				5,46	2,09	14,31
Uso da TARV	0,67	0,22	2,03				0,98	0,32	2,96				1,12	0,14	8,68
Duração da TARV (anos) ++	0,93	0,87	0,99	0,87**	0,80	0,95	0,98	0,93	1,04				0,85	0,77	0,95
Uso da HAART	0,90	0,48	1,68				0,33	0,20	0,55	0,38**	0,22	0,64	0,53	0,22	1,29
Duração da HAART (anos) ++	0,98	0,92	1,04				0,91	0,86	0,96	0,91**	0,85	0,97	0,89	0,79	1,00
ITRN	0,74	0,24	2,23				1,54	0,45	5,29				1,23	0,16	9,48
ITRNN	1,81	1,03	3,16	1,82*	1,03	3,20	1,37	0,83	2,27				1,09	0,44	2,72
IP	0,57	0,33	0,99	0,54*	0,30	0,97	0,34	0,20	0,56	0,35**	0,21	0,60	0,47	0,20	1,13
IF	1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)	
INI	2,03	0,72	5,67				0,21	0,03	1,58				1,00	(sem desfecho)	
Anemia	1,59	0,86	2,95				1,52	0,87	2,64				2,79	1,14	6,82
Dislipidemia	1,53	0,66	3,54				0,57	0,31	1,05	0,59	0,31	1,11	3,06	0,40	23,67
HAS	1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)	
Infecções oportunistas	3,86	1,65	9,03	4,34**	1,78	10,53	1,76	0,72	4,32				5,48	1,86	16,13
LIP	11,32	3,10	41,37	15,56**	3,66	66,14	5,10	1,44	18,06	11,74**	2,64	52,26	25,06	6,65	94,37
IMC escore Z < - 2	1,49	0,63	3,53				2,30	1,12	4,75	2,59*	1,22	5,50	1,67	0,47	5,88
NYHA classe > 1	1,74	0,36	8,40				5,10	1,44	18,06	4,39*	1,19	16,21	1,00	(sem desfecho)	
Uso de droga cardiovascular	2,79	0,96	8,12	2,69	0,90	8,00	5,33	2,05	13,88	5,27**	1,95	14,22	4,74	1,26	17,82

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança 95%.

Modelos ajustados foram controlados por sexo, idade e década em que os pacientes foram avaliados; análise ajustada foi realizada em todos os modelos que apresentaram  $p < 0,10$ .

++ variáveis contínuas: as estimativas correspondem ao aumento de 1 unidade ou alteração de categoria no fator de risco.

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

TARV: Terapia antirretroviral; HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa; ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores de protease; IF: inibidores de fusão; INI: Inibidores de integrase; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; LIP: Pneumonia intersticial infocítica; IMC: Índice de massa corpórea; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 (continuação) - Análise bruta e ajustada dos parâmetros associados com as alterações ecocardiográficas

	HIPERTROFIA PAREDE POSTERIOR						FRAÇÃO DE EJEÇÃO < 55%				HIPERTENSÃO PULMONAR					
	Análise bruta			Análise ajustada			Análise bruta		Análise ajustada		Análise bruta		Análise ajustada			
	OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%		
CD4 (decil de céls/μl) ++	1,08	0,87	1,35				0,80	0,67	0,94	0,82*	0,69	0,98	0,93	0,79	1,09	
CD4 (%) ++	1,02	0,96	1,08				0,96	0,91	1,00	0,96	0,92	1,01	0,94	0,89	0,98	
Categoria C (CDC)	2,58	0,83	8,08				0,78	0,50	1,23				3,00	1,23	7,29	
Carga viral log ++	2,66	1,59	4,47	1,78*	1,05	3,02	0,94	0,76	1,16				0,99	0,79	1,24	
Carga viral log > 5	9,42	2,74	32,39	3,76	0,81	17,52	1,00	(sem desfecho)					3,97	1,35	11,65	
Uso da TARV	0,55	0,07	4,41				1,00	(sem desfecho)					0,24	0,07	0,90	
Duração da TARV (anos) ++	0,81	0,69	0,94	1,22	0,76	1,96	0,98	0,90	1,07				0,84	0,75	0,94	
Uso da HAART	0,40	0,12	1,29				0,09	0,04	0,22	0,10**	0,04	0,25	0,83	0,29	2,35	
Duração da HAART (anos) ++	0,83	0,69	1,00	0,97	0,74	1,25	0,71	0,59	0,85	0,71**	0,59	0,85	0,91	0,81	1,02	
ITRN	0,60	0,07	4,82				1,00	(sem desfecho)					0,45	0,10	2,05	
ITRNN	1,81	0,56	5,80				0,97	0,39	2,37				1,87	0,73	4,74	
IP	0,18	0,04	0,81	0,25	0,05	1,26	0,07	0,02	0,31	0,07**	0,02	0,31	0,52	0,20	1,35	
IF	1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)		
INI	1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)		
Anemia	5,53	1,53	19,98	3,13	0,77	12,69	0,69	0,23	2,06				6,08	2,29	16,12	
Dislipidemia	1,07	0,12	9,25				1,85	0,42	8,19				3,06	0,40	23,67	
HAS	1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)					1,00	(sem desfecho)		
Infecções oportunistas	9,65	2,71	34,41	5,82*	1,27	26,68	3,40	1,08	10,68	5,38**	1,55	18,7	9,67	3,34	27,96	
LIP	38,42	9,05	163,0	13,92**	2,38	81,35	1,00	(sem desfecho)					32,57	8,45	125,50	
IMC score Z < - 2	1,00	(sem desfecho)					5,75	2,32	14,24	6,88**	2,58	18,4	3,10	0,98	9,82	
NYHA classe > 1	1,00	(sem desfecho)					13,55	3,56	51,50	9,42**	2,30	38,5	2,79	0,34	23,22	
Uso de droga cardiovascular	2,56	0,31	21,07				6,15	1,85	20,42	6,77**	1,88	24,4	3,27	0,70	15,38	

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança 95%.

Modelos ajustados foram controlados por sexo, idade e década em que os pacientes foram avaliados; análise ajustada foi realizada em todos os modelos que apresentaram p < 0,10.

++ variáveis contínuas: as estimativas correspondem ao aumento de 1 unidade ou alteração de categoria no fator de risco.

\* p < 0,05; \*\*p < 0,01.

TARV: Terapia antirretroviral; HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa; ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores de protease; IF: inibidores de fusão; INI: Inibidores de integrase; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; LIP: Pneumonia intersticial linfocítica; IMC: índice de massa corpórea; NYHA: New York Heart Association

## **6. DISCUSSÃO**

---

O presente estudo destaca-se pela avaliação ecocardiográfica seriada de uma coorte de pacientes pediátricos com infecção vertical pelo HIV, permitindo determinar a frequência e o curso do comprometimento cardíaco ao longo de seu desenvolvimento. Além disso, revelou associações significativas entre anormalidades ecocardiográficas e variáveis clínicas, imunológicas e terapêuticas nessa população.

Assim como o estudo de Patel *et al.*<sup>53</sup>, conduzido na era pós-HAART, encontramos associação entre menores valores de CD4 no nadir e presença de comprometimento cardíaco. No entanto, esse foi o único parâmetro capaz de identificar pacientes que apresentariam anormalidades ecocardiográficas durante o acompanhamento.

O comprometimento ventricular direito em pacientes infectados pelo HIV pela transmissão vertical não tem sido extensivamente investigado na literatura, uma vez que a maioria dos estudos se concentra exclusivamente em anormalidades do ventrículo esquerdo. Além disso, tanto a dilatação do VD como a disfunção sistólica são frequentemente atribuídas à hipertensão pulmonar nessa população. A frequência de dilatação do VD (18,9%) entre os nossos pacientes foi superior à frequência de hipertensão pulmonar (8,7%). Conseqüentemente, o aumento do VD não poderia ser interpretado como consequência de um aumento da pós-carga. De fato, Simon e cols.<sup>54</sup> propuseram que o comprometimento do VD no HIV pode representar uma entidade independente da hipertensão pulmonar e também da cardiomiopatia do VE. Entre outras hipóteses, os autores lançaram como justificativas para o comprometimento ventricular direito no HIV a presença de infecções oportunistas e a toxicidade da TARV. O uso de inibidores da transcriptase

reversa não-nucleosídeo, recentemente associado à dilatação do VE em pacientes infectados pelo HIV<sup>55</sup>, foi associado à dilatação do VD em nossa coorte. A ausência de IP no regime antirretroviral, previamente relacionado apenas à dilatação do VE em crianças com HIV<sup>55</sup>, também foi associada à presença de dilatação do VD em nossos pacientes. Semelhante ao descrito para o VE no estudo AMP<sup>10</sup>, infecções mais graves pelo HIV (classificação clínica C do CDC) foram associadas a maior comprometimento do VD.

Corroborando mais uma vez os achados de Patel *et al*<sup>63</sup>, a frequência de dilatação do VE (21,6%) em nosso estudo foi muito menor do que a relatada nos estudos da era pré-HAART. De acordo com o estudo AMP<sup>10</sup>, valores mais baixos de CD4 foram associados com dilatação de VE entre nossos pacientes. O aumento do risco de dilatação do VE na presença de LIP em nossa coorte pode ser explicado pelo acesso limitado à HAART, conhecido por estar implicado em ambas as condições<sup>31,32,56,57</sup>. De fato, nossos dados sustentam que o uso da HAART, bem como o maior tempo de duração da HAART pode reduzir o risco de dilatação do VE.

Assim com Idris *et al.*<sup>58</sup> identificamos não apenas a dilatação do VE, mas também a hipertrofia da parede septal e hipertrofia de parede posterior em uma pequena porção de nossa coorte. Esses autores propuseram que a hipertrofia do VE resulta da supressão parcial da carga viral pela TARV. Em concordância com os achados de Okeke *et al.*<sup>59</sup> em uma coorte adulta, nós identificamos a elevada carga viral como fator de risco para hipertrofia do VE, destacando a potencial cardiotoxicidade direta do HIV. O aumento do risco de hipertrofia septal e da parede posterior do VE na presença de infecções oportunistas reforça a contribuição de outros agentes cardioprotóxicos para o dano à



arquitetura do miocárdio em nossos pacientes infectados pelo HIV<sup>59</sup>. A associação peculiar entre a hipertrofia do septo e parede posterior do VE e LIP em nossos pacientes pode estar relacionada ao uso frequente de corticosteroides, principalmente em pacientes sintomáticos<sup>60</sup>.

A duração da HAART também foi menor em nossos casos com disfunção sistólica do VE, reforçando esse esquema terapêutico como cardioprotetor em pacientes pediátricos com transmissão vertical do HIV<sup>15</sup>. O uso de IP, classicamente relacionado à aterogênese e uma maior incidência de infarto em adultos com HIV<sup>61</sup>, foi associado a menores diâmetros e melhor função sistólica do VE em nossos pacientes. Achados semelhantes foram descritos por Williams *et al.*<sup>55</sup>, sugerindo um papel protetor do IP na população pediátrica. Estes últimos autores ponderaram que o risco metabólico do uso de IP deve ser reavaliado na vida adulta, quando outros fatores como obesidade, tabagismo e hipertensão arterial são super ajuntados. Embora a dislipidemia tenha sido frequente em nossos pacientes (89,8%), ela não se associou à disfunção do VE, pelo menos na infância e adolescência.

O escore Z do IMC < -2 foi associado à dilatação e disfunção sistólica do VE em nossa coorte. Esse dado pode ser interpretado de duas maneiras diferentes. Em primeiro lugar, o comprometimento miocárdico do VE pode ser o resultado da deficiência de micronutrientes secundária à má absorção, diarreia e síndrome consumptiva que também comprometem o desenvolvimento das crianças na infecção pelo HIV<sup>5</sup>. Em segundo lugar, a própria existência da disfunção sistólica do VE diminui a liberação de nutrientes aos tecidos e aumenta a taxa metabólica basal, prejudicando o desenvolvimento destes pacientes<sup>8</sup>. Não é de surpreender que a dilatação e a disfunção do VE no

ecocardiograma estejam associadas a sintomas de insuficiência cardíaca (classe NYHA > 1) e à necessidade de medicamentos cardiovasculares.

A prevalência de HP em pacientes com transmissão vertical do HIV é controversa, variando de 2,1% em uma coorte brasileira<sup>39</sup> a 41% em um estudo realizado na Tailândia<sup>62</sup>. Entre nossos pacientes, 8,7% foram diagnosticados com HP, o que foi associado à pneumonia intersticial linfocítica, assim como os achados de Pongprot et al<sup>62</sup>. Também identificamos associação entre HP e anemia, classificação clínica C e atraso no desenvolvimento (escore Z do IMC < -2), o que caracteriza a maior gravidade da infecção pelo HIV nesses pacientes. A associação entre HP e infecções oportunistas deve-se provavelmente ao predomínio de infecções respiratórias em nossa coorte. O aumento do tempo de duração da TARV e da porcentagem de CD4 reduziram o risco de HP, reforçando o papel da recuperação imunológica na melhora desta condição<sup>14,26</sup>.

Uma das contribuições mais relevantes do estudo atual foi a constatação de que as alterações ecocardiográficas podem ser transitórias, levantando a hipótese de que modificações no esquema terapêutico, melhora do *status* imunológico ou mesmo a recuperação nutricional podem influenciar na prevalência do comprometimento cardiovascular em crianças e adolescentes com transmissão vertical do HIV. Além disso, a maioria dos pacientes apresentou anormalidades ecocardiográficas na ausência de qualquer sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca. Nossos achados favorecem a inclusão do ecocardiograma na triagem de rotina para crianças e adolescentes infectados no período perinatal pelo HIV, possibilitando a detecção precoce e intervenções terapêuticas oportunas.

---

Como limitações do estudo, destacamos seu caráter retrospectivo e o fato de ter sido realizado em um único centro acadêmico. Além disso, informações sobre o pré-natal, como a exposição à TARV durante a gravidez, não foram incluídas. Muitos pacientes não nasceram em nossa instituição ou não estavam sob custódia dos pais, o que impediu a aquisição confiável de dados. Também excluimos um grande número de pacientes acompanhados no ambulatório devido à ausência de ecocardiograma em seus prontuários (n = 179). É importante enfatizar que nossa análise foi feita através da revisão de relatórios ecocardiográficos; como nossa instituição não contava com armazenamento permanente das imagens ecocardiográficas no período do estudo, a revisão das imagens por um especialista cego não foi possível.

## **7. CONCLUSÃO**

---

1. Os ecocardiogramas identificaram anormalidades cardíacas subclínicas em pacientes infectados pelo HIV, que foram transitórias em um número significativo de casos.
2. Foi encontrada associação entre as anormalidades ecocardiográficas e estado imunológico, bem como estratégias terapêuticas adotadas ao longo do acompanhamento.



## Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com infecção perinatal pelo vírus da imunodeficiência humana

**Pesquisador:** Gabriela Nunes Leal

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 63353516.0.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.905.988

#### Apresentação do Projeto:

Estudo observacional retrospectivo com objetivo de determinar a prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes infectados pelo vírus HIV no período perinatal. Serão incluídos no estudo todos os adolescentes e crianças em acompanhamento ambulatorial no ICR da FMUSP no período de janeiro a dezembro de 2014.

Inicialmente será analisado variáveis ecocardiográficas bidimensionais e com doppler da população que apresentar o exame de ecocardiograma no período do estudo. Além disso, os pesquisadores farão a análise de variáveis clínicas e laboratoriais com o objetivo de fazer associações entre as alterações encontradas no exame de ecocardiograma e estas variáveis. A amostra será dividida em dois grupos:

- Grupo I: crianças e adolescentes que apresentaram ecocardiograma normal em todas as avaliações.
- Grupo II: crianças que em algum momento do acompanhamento clínico apresentaram alterações ecocardiográficas.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.905.988

**Objetivo da Pesquisa:**

1. Determinar a prevalência de alterações ecocardiográficas, incluindo dilatação ventricular, disfunção sistólica e/ou diastólica, hipertensão pulmonar e hipertrofia ventricular, em pacientes pediátricos portadores de HIV, independente da presença ou não de sintomas cardíacos.
2. Investigar possíveis associações entre as alterações ecocardiográficas e variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisa não envolve riscos aos participantes da pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto apresentado de maneira clara e objetiva, com fundamentação científica em literatura nacional e internacional e com metodologia adequada aos objetivos propostos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos necessários à condução do estudo foram apresentados adequadamente.

**Recomendações:**

Sem recomendações!

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Estudo factível do ponto de vista ético e científico estando aprovado para condução.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_843106.pdf	23/12/2016 08:48:32		Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br





Continuação do Parecer: 1.905.988

Declaração de Pesquisadores	aprovacao.pdf	23/12/2016 08:47:19	Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cadastro_online.pdf	23/12/2016 08:47:09	Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	exequibilidade.pdf	23/12/2016 08:46:59	Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_TCLE.pdf	23/12/2016 08:46:49	Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	FR_DraGabriela.pdf	23/12/2016 08:46:39	Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RESUMO.docx	15/12/2016 12:27:01	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	15/12/2016 12:26:24	Gabriela Nunes Leal	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 02 de Fevereiro de 2017

Assinado por:  
ALFREDO JOSE MANSUR  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## **9. REFERÊNCIAS**

---

1. World Health Organization. Global summary of the HIV / AIDS epidemic. Julho, 2019. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/data/en>. Data de acesso: 30 de janeiro de 2020.
2. UNAIDS Global AIDS Update 2019. Disponível em: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf). Data de acesso: 30 de janeiro de 2020.
3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV-AIDS, número especial, dezembro de 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>. Data de acesso: 30 de janeiro de 2020.
4. Bloomfield G.S. et al. Human Immunodeficiency Virus and Heart Failure in Low- and Middle-Income Countries. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):579-90.
5. Lumsden R.H.; Bloomfield G.S. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy: A Tale of Two Worlds. *BioMed Res Int.* 2016; 2016:8196560
6. Lipshultz S.E. et al. Cardiac effects in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children and adolescents: a view from the United States of America. *J Int AIDS Society.* 2013;16(1):18597.

- 
7. Steven E.; Lipshultz, M.D. Declining Incidence of Systolic Left Ventricular Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Cardiol.* 2016; 117:1194-1195
  8. Lipshultz S.E. et al. Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Am J Cardiol.* 1989;63:1489-1497.
  9. Luginbuhl L.M. et al. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA.* 1993; 269:2869-2875.
  10. Lipshultz S.E. et al. Cardiac status of children infected with human immunodeficiency virus who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2013; 167:520–7.
  11. Lipshultz S.E. et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P2C2 HIV): a cohort study. *The Lancet.* 2002; 360:368-373.
  12. Rajeshwari K. et al. Cardiac abnormalities in HIV infected children presenting to a tertiary level teaching hospital at New Delhi. *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2014;4(1):237-243.

- 
13. Silva M.L. et al. Biventricular diastolic function assessed by doppler echocardiogram in children vertically infected with human immunodeficiency virus. *Jornal de Pediatria*. 2014;90(4):403-407.
  14. L'Huillier A.G. et al. Pulmonary arterial hypertension among HIV-infected children: results of a national survey and review of the literature. *Front Pediatr*. 2015;3:25.
  15. Idris N.S. et al. Cardiac Effects of Antiretroviral-Naive versus Antiretroviral-Exposed HIV Infection in Children. *PLoS One*. 2016;11(1).
  16. Magnani J.W.; Dec G.W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*, 2006; 113(6):876– 890.
  17. Twu C. et al. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled path-ways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(22):14386–14391.
  18. Currie P.F. et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart*. 1998; 79(6):599–604.
  19. Calis J.C., van Hensbroek M.B., de Haan R.J., Moons P., Brabin B.J., Bates I. HIV-associated anemia in children: a systematic review from

- 
- a global perspective. *AIDS*. 200;22(10):1099-112.
20. Lehmann M.H. et al. Extra-cellular HIV-1 Nef increases migration of monocytes. *Exp Cell Res*. 2006;312(18):3659–68.
21. Cota-Gomez A. et al. The human immunodeficiency virus-1 Tat protein activates human umbilical vein endothelial cell E-selectin expression via an NF-kappa B-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2002; 277(17):14390–9.
22. Humbert M. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonar arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12 Suppl S):13S–24S.
23. Mehta N.J. et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000;118(4):1133–41.
24. Nunes H. et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(10):1433–9.
25. Opravil M. et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(3):990–5.
26. Zuber J.P. et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection:

- 
- improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1178–85.
27. Fisher S.D. et al. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J*. 2005; 150(3):439-447
28. Lipshultz S.E. et al. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: the prospective P2C2 HIV multicenter study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation*. 2000;102(13):1542-1548
29. Frericks F.C.P.; Dingemans K.P.; Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *NEJM*. 2002;347:1895–1896.
30. Brinkman K.; Kakuda T.N. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy?. *Curr Opin Dis*. 2000;13(1):5-11.
31. Currie P.F.; Boon N.A. Immunopathogenesis of HIV-related heart muscle disease: current perspectives. *AIDS*. 2003;17 (Suppl 1):S21–S28.

- 
32. Tassiopoulos K. et al. Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(5): 607-614.
  33. Meng Q. et al. Use of HIV protease inhibitors is associated with left ventricular morphologic changes and diastolic dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(3):306-310.
  34. Idris N.S. et al. Effects of paediatric HIV infection on childhood vasculature. *Eur Heart J.* 2016;pii:ehv702.
  35. Nduka C.U. et al. Evidence of increased bloodpressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2016;30(6):355-62.
  36. Delicio, A.M., Lajos, G.J., Amaral, E., Cavichioli, F., Polydoro, M., & Milanez, H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reproductive health.* 2018;15(1):76.
  37. Hofer, C.B. et al. In Utero Exposure to Antiretroviral Drugs: Effect on Birth Weight and Growth Among HIV-exposed Uninfected Children in Brazil. *The Pediatric infectious disease journal.* 2016;35(1):71-7.
  38. Ministério da saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para



Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, DF [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>.

39. Diógenes, M.S.B., Succi, R.C.M., Machado, D.M., Moisés, V.A., Novo, N.F., Carvalho, A.C. (2005). Estudo cardiológico longitudinal em crianças expostas ao vírus da imunodeficiência humana tipo 1 por via perinatal. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(4):233-240.
40. Cunha, M.C.S.A. et al. AIDS in Childhood: Cardiac Involvement with and without Triple Combination Antiretroviral Therapy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008;90(1):11-17.
41. Herdy G.V., Pinto C.A., Lopes V.G., Ribeiro R.P., Gomes I.M., Tchou H.Y., Melo R., Kurdian B., Junior Tavares Pde A. Study of the cardiac alterations in HIV-infected children consequent to the antiretroviral therapy. Prospective study of 47 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80:311–320.
42. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-

- CM. *MMWR* 1994;4 (No. RR-12):4-6.
43. Lopez L.; Colan S.D.; Frommelt P.C.; Ensing G.J.; Kendall K.; Younoszai A.K.; Lai W.W.; Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465-95
44. Kampmann C. et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83(6):667-672.
45. Guimarães J.I.; Lopes A.A.; Martins R.F.; Aiello V.D.; et al. Guideline for diagnosis, evaluation and therapeutic of pulmonary hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(Suppl 8):1-10.
46. WHO Child Growth Standards, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en>. Data de acesso: 10 de julho de 2018.
47. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Disponível em: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Data de acesso: 28 de setembro de 2016.

- 
48. Dolgin M. The Criteria Committee of the New York Heart Association. In: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th edition. Boston, MA: Little, Brown & Co. 1994; 253–256.
  49. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
  50. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(6):3-36.
  51. Cobo F. Application of molecular diagnostic techniques for viral testing. *Open Virol J*. 2012;6:104–114.
  52. Neves Jr I, Morgado MG. Immunological evaluation of human immunodeficiency vírus infected individuals by cytometry. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*. 2000;95:393- 400.
  53. Patel K, Van Dyke RB, Mittleman MA, Colan SD, Oleske JM, Seage GR, 3rd, International Maternal Pediatric Adolescent ACTCST The impact of HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-1. *AIDS*. 2012;26:2027–2037.

- 
54. Simon MA, Lacomis CD, George MP, et al. Isolated right ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(6):414-421.
  55. Williams PL, Correia K, Karalius B, et al. Cardiac status of perinatally HIV-infected children: assessing combination antiretroviral regimens in observational studies. *AIDS*. 2018;32(16):2337–2346.
  56. Pitcher RD, Lombard C, Cotton MF, et al. Clinical and immunological correlates of chest X-ray abnormalities in HIV-infected South African children with limited access to anti-retroviral therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:581–588.
  57. Dufour V, Wislez M, Bergot E, et al. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36:e127– e130.
  58. Idris NS, Grobbee DE, Burgner D, et al. Cardiovascular manifestations of HIV infection in children. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1452–1461.
  59. Okeke NL, Alenezi F, Bloomfield GS, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in an HIV Clinical Cohort. *J Card Fail*. 2018;24:496–503.

- 
60. Saito M, Hatakeyama S, Wakabayashi Y, et al. A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy. *J Infect Chemother.* 2015;21:868–872.
  61. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *The Journal of Infectious Diseases.* 2010; 201(3):318–330.
  62. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Silvilairat S, et al. Cardiac manifestations in HIV-infected Thai children. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24(2):153–159.