



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

FILIFE MATHEUS BARROS DE ARAUJO FREIRE

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS FUNCIONAIS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS**

ARACAJU

2019

FILIPPE MATHEUS BARROS DE ARAUJO FREIRE

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS FUNCIONAIS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado pelo discente Filipe Matheus Barros de Araujo Freire ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como exigência parcial para obtenção do título de graduação no curso de medicina, sob a orientação da professora Dr^a. Ângela Maria da Silva.

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. ÂNGELA MARIA DA SILVA

ARACAJU

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS FUNCIONAIS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de medicina.

Autor: Filipe Matheus Barros de Araujo Freire

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ângela Maria da Silva

Aracaju
2019

FILIFE MATHEUS BARROS DE ARAUJO FREIRE

ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS FUNCIONAIS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado pelo discente Filipe Matheus Barros de Araujo Freire ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como exigência parcial para obtenção do título de graduação no curso de medicina.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Ângela Maria da Silva
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Diogo Costa Garção
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Fellipe Matos Melo Campos
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Me. José Caetano Macieira
Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

A Deus, por meio do qual todas as coisas são feitas possíveis.

À minha família, que não somente me deu suporte, mas tem também vivido o curso comigo.

À minha professora e orientadora deste trabalho, Dra. Ângela Maria da Silva, que me ensinou a ver a medicina para além das doenças e dos ambulatórios.

Aos meus companheiros de curso, que tornaram essa jornada possível, por vezes arrancando risadas em dias em que nada parecia funcionar.

RESUMO

Com o advento da terapia antirretroviral (TARV), a infecção pelo HIV passou por uma grande mudança tornando-se uma doença crônica e deixando de ser uma infecção com mortalidade quase total por infecções oportunistas. Nesse contexto, outras causas de mortalidade presentes na população geral ganharam destaque nesse grupo de pacientes, como as doenças neoplásicas e as cardiovasculares. O acometimento cardíaco dá-se por diferentes maneiras nos pacientes HIV positivos, sendo a doença miocárdica associada ao HIV (DMHIV) uma importante manifestação, estando presente mesmo naqueles em uso regular da TARV. Portanto, buscou-se neste estudo avaliar as alterações ecocardiográficas funcionais encontradas nesses indivíduos, bem como relacioná-las com a TARV instituída. Os dados deste trabalho foram obtidos a partir de estudo transversal, com pacientes maiores de 18 anos dos quais eram colhidos dados clínicos a respeito de seu risco cardiovascular, dados laboratoriais e clínicos referentes à infecção pelo HIV e realizado exame de ecodopplercardiografia transtorácica. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi a alteração mais comumente observada, estando presente em 20 (18,0%) pacientes, seguida pela disfunção de contração segmentar dessa mesma câmara, 6 (5,4%) pacientes, e disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em 3 (2,7%). Não houve associação entre os achados e o esquema de TARV utilizado.

Palavras chaves: HIV, Terapia Antirretroviral, Ecocardiografia

LISTAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes.....	31
Tabela 2 – Fatores relacionados à infecção pelo HIV.....	31
Tabela 3 – Alterações ecocardiográficas encontradas.....	32
Tabela 4 – Alterações encontradas de acordo com esquema antirretroviral utilizado	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas de Aracaju

DCV: doença cardiovascular

DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

DM: Diabetes Mellitus

DMHIV: doença miocárdica associada ao HIV

DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

HAPHIV: hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IAM: infarto agudo do miocárdio

INI: inibidor de integrase

IP: inibidor de protease

IP/r: inibidor de protease com reforço de ritonavir

ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

PCR: proteína c-reativa

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

PVHIV: pessoa vivendo com HIV

SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, *single photon emission computed tomography*)

TARV: terapia antirretroviral

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Doença Miocárdica associada ao HIV (DMHIV)	11
2.2 Alterações ecocardiográficas em PVHIV	12
2.2.1 Hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV (HAPHIV).....	12
2.2.2 Hipertrofia de ventrículo esquerdo.....	13
2.2.3 Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo	13
2.2.4 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	14
2.3 Relação entre TARV e DCV	14
REFERÊNCIAS.....	17
3 NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS	20
4 ARTIGO ORIGINAL	28
RESUMO.....	28
ABSTRACT	28
INTRODUÇÃO.....	29
METODOLOGIA.....	30
RESULTADOS	32
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	35
5 ANEXOS	37

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV ainda hoje é um dos grandes desafios de saúde enfrentados no Brasil e no mundo. Dados da UNAIDS revelam que até 2018 no mundo aproximadamente 37,9 milhões de pessoas possuíam essa infecção, sendo que dessas, apenas 79% sabiam de sua condição e 62% dispunham de tratamento (UNAIDS BRASIL, c2019).

Inicialmente fatal na quase totalidade dos casos, a infecção pelo HIV passou por uma grande transformação com o desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV), quando então os indivíduos acometidos passaram a ter um melhor prognóstico frente às infecções oportunistas características da fase avançada de imunossupressão da doença. Tal foi o ganho obtido com essa terapia que a infecção pelo HIV passou a ter um curso crônico com melhor qualidade de vida para os pacientes, sendo hoje parcela significativa da mortalidade nesse grupo não associada a infecções oportunistas (EYAWO et al., 2017).

Apesar do grande avanço em termos de morbimortalidade trazidos com o seu uso, ficou claro que a terapia antirretroviral não eximia os pacientes de risco aumentado para determinados grupos de patologias. Em especial, os acometimentos neoplásico e cardíaco tornaram-se responsáveis por parcela importante da mortalidade (SACKOFF et al., 2006).

O acometimento cardíaco, embora presente desde os primeiros anos do surto de AIDS, sofreu importantes transformações ao longo do tempo. Enquanto inicialmente era comum a apresentação de pacientes com miocardite ou efusão pericárdica, na era pós-TARV a doença vascular aterosclerótica, e em especial a doença arterial coronariana, passou a ser a principal alteração cardiovascular apresentada. Além dela, a hipertensão arterial pulmonar e a doença miocárdica associada ao HIV também possuem acometimento significativo nos indivíduos HIV positivos (CHEITLIN, 2019).

Por conta dessas alterações tornou-se importante encontrar formas de avaliar com acurácia o acometimento cardíaco desses pacientes. Nesse contexto, o exame de ecocardiografia ganha especial importância uma vez que permite avaliar tanto o componente estrutural quanto funcional do coração de maneira não invasiva. Além disso esse exame permite o diagnóstico de determinadas patologias como a doença miocárdica associada ao HIV ainda em estágio subclínico (CHEITLIN, 2019). Diante

dessas considerações, o presente estudo utilizou-se desse exame para verificar quais as principais alterações funcionais que seriam observadas em pacientes HIV positivos em acompanhamento ambulatorial.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Miocárdica associada ao HIV (DMHIV)

Não existe um consenso para definir a DMHIV, mas o espectro da doença varia desde achados incidentais na necrópsia, passando por alterações de imagem e função com pouca ou nenhuma sintomatologia e chegando à cardiomiopatia clínica. Casos de DMHIV foram descritos desde a década de 80, ainda nos anos iniciais da AIDS. Tal complicação era comum na era pré-TARV, possuindo prevalência estimada entre 10 e 40% (LUSDEM; BLOOMFIELD, 2016). Nesse período, era comum a ocorrência de miocardite, estando ela associada à infecção pelo próprio HIV, infecções oportunistas, supressão imune severa, dentre outros fatores (LUSDEM; BLOOMFIELD, 2016). É provável que essa miocardite fosse um dos principais fatores a ocasionar a DMHIV, cuja manifestação típica era a de disfunção sistólica sintomática com dilatação de ventrículo esquerdo. Nesse contexto, a presença de DMHIV estava associada a um mau prognóstico, com rápida mortalidade. Estudos de necrópsia mostraram achados de focos de miocardite mesmo em pacientes sem sintomatologia cardíaca e com ou sem evidência de necrose miocárdica, mostrando um acometimento cardíaco ainda maior do que o expresso clinicamente (CHEITLIN, 2019).

Com o surgimento da TARV, tornou-se possível o controle da evolução infecciosa do HIV, o que fez com que nos países de alta renda, nos quais há amplo acesso a essas medicações, houvesse uma transição no perfil da doença miocárdica relacionada a esse vírus. Houve uma expressiva redução nos casos de miocardite e cardiomiopatia dilatada e a outrora prevalente disfunção sistólica sintomática cedeu espaço para um aumento da prevalência de disfunção diastólica assintomática, perceptível apenas por meio de exames de imagem (LUMSDEN; BLOOMFIELD, 2016). A ecocardiografia desses pacientes costuma apresentar alterações com relativa frequência, sendo a disfunção diastólica uma das mais prevalentes, como será discutido adiante. Estudos de ressonância magnética nuclear também demonstram alterações semelhantes às observadas por meio da ecocardiografia, além de áreas de fibrose e inflamação.

Em contraste, nos países de baixa e média renda, a DMHIV permanece como um problema de elevada morbimortalidade, apesar do aumento no uso da TARV. Nesses países, a DSVE e a cardiomiopatia dilatada ainda são complicações com

elevada prevalência. Como ilustração da gravidade causada pelo comprometimento miocárdico, tem-se que em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, a infecção pelo HIV é um preditor independente para mortalidade após 180 dias, além de estar associada a maiores taxas de mortalidade durante internação, após 60 e após 180 dias (LUMSDEN; BLOOMFIELD, 2016). Baixo estado socioeconômico, maior tempo estimado de infecção, maior carga viral, estágio mais avançado da infecção pelo HIV e níveis plasmáticos reduzidos de selênio foram fatores associados à cardiomiopatia dilatada (TWAGIRUMUKIZA et al., 2007).

2.2 Alterações ecocardiográficas em PVHIV

Como já discutido, alterações ecocardiográficas são comuns nas PVHIV, mesmo quando assintomáticas. Na população HIV positiva, a prevalência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE), hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão arterial pulmonar mostrou-se maior que a da população geral (ISASTI et al., 2013). A causa para essas prevalências mais elevadas nesse grupo de pacientes ainda não está clara, existindo diversas teorias que buscam explicá-la.

2.2.1 Hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV (HAPHIV)

A HAPHIV é uma grave complicação da infecção pelo HIV, constituindo-se em fator de risco independente para mortalidade nesses pacientes. É caracterizada por um aumento progressivo da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar e sua prevalência situa-se em torno de 0,5%, sendo sua incidência milhares de vezes maior que a da hipertensão pulmonar idiopática na população geral (BARNES; LACSON; BAHRAMI, 2017). O sintoma mais apresentado pelos pacientes que desenvolvem essa complicação é a dispneia. O diagnóstico definitivo da HAPHIV é feito por meio de cateterismo da artéria pulmonar para determinação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Através do ecocardiograma transtorácico é possível estimar a PSAP por meio da velocidade de refluxo tricúspide, sendo que quando é feito apenas esse exame, é encontrada uma prevalência mais elevada de HAPHIV (JARRETT; BARNETT, 2017).

2.2.2 Hipertrofia de ventrículo esquerdo

Essa alteração apresenta prevalência variada, com alguns estudos achando ocorrência inferior a 10% (ISASTI et al.), enquanto outros maior que 25% (MONDY et al.). Parece haver uma relação inversa entre a gravidade da alteração e sua prevalência, predominando as formas leve e moderada. Diversos fatores foram associados a essa complicação em diferentes estudos, mas houve pouca concordância entre os fatores apontados por cada um deles. Alguns dos fatores encontrados foram: sexo feminino, Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica, coinfeção com vírus da hepatite C, nível elevado de PCR e uso atual de abacavir (um ITRN).

2.2.3 Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo

Essa alteração era frequente na era pré-TARV, na qual ela era uma forma comum de apresentação do acometimento miocárdico associado ao HIV, estando por vezes relacionada à hipertrofia do ventrículo esquerdo. Atualmente, nos locais em que os pacientes dispõem de fácil acesso às medicações antirretrovirais, a incidência dessa alteração vem diminuindo (LUMSDEN; BLOOMFIELD, 2016). Cerrato et al., realizando metanálise com 2.242 pacientes HIV positivos com pouca ou nenhuma sintomatologia, encontrou prevalência de DSVE pouco superior a 8%. Ainda que nessa metanálise tenham sido considerados alguns estudos que avaliavam a função cardíaca por meio de SPECT, a prevalência de DSVE desconsiderando esses estudos não sofria grande alteração, passando a ser em torno de 10%. Os fatores que se associaram positivamente à presença de DSVE foram: nível de PCR ultra-sensível > 5 mg/L, tabagismo atual e história prévia de infarto do miocárdio. Os estudos incluídos possuíam ao menos 75% dos participantes utilizando a TARV. Nos locais com baixo acesso à TARV, a DSVE ainda é uma alteração cardiovascular de maior importância, estando frequentemente relacionada à imunossupressão (CHEITLIN, 2019).

Além disso, é digno de nota que não apenas a função sistólica global do ventrículo esquerdo é comprometida, mas também a função sistólica segmentar, como demonstrado por exemplo em estudo que comparou um grupo de pacientes infectados pelo HIV com um outro grupo controle, de HIV negativos. Ambos os grupos eram compostos de indivíduos assintomáticos que foram submetidos a exame de ressonância nuclear magnética cardíaca. O grupo com HIV apresentou pior função

sistólica em 14 dos 16 segmentos miocárdicos, sendo essa diferença estatisticamente significativa em 3 deles (LAI et al., 2009).

2.2.4 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

A DDVE é a alteração ecocardiográfica mais comum observada em pacientes assintomáticos infectados pelo HIV (CHEITLIN, 2019). Na atualidade, essa alteração tem ganhado importância pois por vezes ela é a única manifestação da cardiomiopatia associada ao HIV em pacientes assintomáticos. Sua prevalência tem sido variável nos diferentes estudos, até mesmo por conta das diferentes metodologias utilizadas para avaliá-la. Em metanálise com mais de 2000 pacientes (anteriormente citada) a prevalência foi superior a 40%. Essa metanálise encontrou como fatores associados a essa alteração: maior idade e diagnóstico de HAS (CERRATO et al., 2013). A ecocardiografia é o exame padrão para a detecção dessa alteração cardíaca (LUMSDEN; BLOOMFIELD, 2016). De acordo com a diretriz conjunta de 2016 da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular, o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, na ausência de disfunção sistólica ou alteração estrutural, é estabelecido pela identificação de ao menos 3 das seguintes 4 condições: velocidade anular de e' septal < 7 cm/seg ou de e' lateral < 10 cm/seg; razão E/e' médio >14; volume indexado de átrio esquerdo > 34 mL/m²; e pico de velocidade de refluxo tricúspide > 2,8 m/seg (NAGUEH et al., 2016).

2.3 Relação entre TARV e DCV

Nas PVHIV há uma maior prevalência de diversas DCVs. Acredita-se que essa alta prevalência seja explicada pela tríade: elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, fatores de risco da própria infecção pelo HIV, e efeitos adversos da TARV. Ainda há lacunas na compreensão de qual o papel desempenhado pela TARV em relação à DCV, mas é sabido que ela é capaz de causar alterações metabólicas predisponentes ao acometimento cardiovascular.

A dislipidemia é possivelmente a alteração metabólica mais associada à TARV. A classe com a qual essa alteração é mais evidente é a dos inibidores de protease (IP), com destaque também para a classe dos inibidores de transcriptase reversa

análogos de nucleosídeos (ITRN). Mesmo outras classes de medicações antirretrovirais, que não são tradicionalmente associadas à dislipidemia, são responsáveis por provocar alterações no perfil lipídico. Entretanto, é interessante notar que antes do surgimento da TARV, mudanças no perfil lipídico já haviam sido relatadas (BOWMAN; FUNDERBURG, 2019).

Outro efeito adverso da TARV é a lipodistrofia, a qual está associada nos pacientes HIV positivos à presença de maior calcificação coronária. Além disso, a TARV também provoca alterações no metabolismo da glicose, e os IPs foram associados a maior prevalência de DM, outro importante fator de risco cardiovascular por si só (ZANETTI et al., 2018), (BOWMAN; FUNDERBURG, 2019). Por fim, foi observado que a prevalência de HAS é mais alta entre pacientes HIV positivos em uso de TARV do que entre os que não iniciaram tratamento, o que sugere uma contribuição desta no desenvolvimento dessa doença, que é o maior fator de risco cardiovascular na população geral (BOWMAN; FUNDERBURG, 2019).

Além dessa ação cardiovascular nociva da TARV através da influência em fatores de risco cardiovascular tradicionais, alguns estudos sugeriram um mecanismo de lesão direto de medicamentos específicos. Muitos desses estudos, entretanto, consistiram em metanálises de estudos observacionais, permanecendo ainda dúvidas quanto à confiabilidade dessa possível causa de lesão direta. O Abacavir foi uma dessas medicações, sendo sugerido um aumento de risco para IAM com seu uso, o qual não se confirmou em estudos subsequentes. Portanto, há um questionável aumento de risco, que se existente de fato, provavelmente é moderado (HEMKENS; BUCHER, 2014). Lopinavir e Indinavir (ambos pertencentes à classe dos IPs), também foram medicações suspeitas com base em dados de menor nível de evidência. De todo modo, esses medicamentos são hoje menos utilizados, tendo sido substituídos por outros com menores efeitos adversos (BALLOCCA et al., 2017).

Visando minimizar os efeitos adversos relacionados à TARV, o estudo SMART, que contou com a participação de mais de 5.000 pacientes infectados pelo HIV, separou os pacientes em dois grupos. Um desses grupos fez uso da TARV de maneira contínua, enquanto que o outro interrompia o uso das medicações antirretrovirais ao atingir um nível de células CD4 >350 céls./mm³. No grupo com interrupção da TARV, houve maior taxa de desenvolvimento de DCV, além de maior taxa de mortalidade (STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY [SMART]

STUDY GROUP, 2006). Esse estudo sugere que apesar dos efeitos adversos dos fármacos antirretrovirais, o seu uso ainda exerce efeito cardioprotetor ao controlar a progressão da infecção pelo HIV. Estudos subsequentes que observaram uma associação entre a menor contagem de células CD4 e a ocorrência de DCV, reforçam a tese da TARV como fator cardioprotetor (LACSON; BARNES; BAHRAMI, 2017).

REFERÊNCIAS

- BALLOCCA, Flavia et al. Cardiovascular disease in patients with HIV. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 27, n. 8, p. 558-563, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173817300890?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago. 2019.
- BARNES, Revery P.; LACSON, John Charles A.; BAHRAMI, Hossein. HIV infection and risk of cardiovascular diseases beyond coronary artery disease. **Current atherosclerosis reports**, v. 19, n. 5, p. 20, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315199>>. Acesso em: 21 ago. 2019.
- BOWMAN, Emily; FUNDERBURG, Nicholas T. Lipidome Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in HIV Infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 16, n. 3, p. 214-223, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11904-019-00442-9>>. Acesso em: 27 ago. 2019.
- CERRATO, Enrico et al. Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. **European heart journal**, v. 34, n. 19, p. 1432-1436, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/19/1432/424308>>. Acesso em: 28 ago. 2019.
- CHEITLIN, M. Cardiac and vascular disease in HIV-infected patients. In: **UpToDate**. UpToDate, Walham (MA), 2019. Acesso em: <<https://www.uptodate.com/contents/cardiac-and-vascular-disease-in-hiv-infected-patients?csi=12e41464-e4f7-4c2c-b74d-678aeced040&source=contentShare>>. Acesso em: 29 ago. 2019.
- EYAWO, Oghenowede et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 174, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329918/>>. Acesso em: 25 ago. 2019.
- HEMKENS, Lars G.; BUCHER, Heiner C. HIV infection and cardiovascular disease. **European heart journal**, v. 35, n. 21, p. 1373-1381, 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/21/1373/583046>>. Acesso em: 26 ago. 2019.
- ISASTI, Guillermo et al. Echocardiographic abnormalities and associated factors in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. **AIDS research and human retroviruses**, v. 29, n. 1, p. 20-24, 2013. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/AID.2012.0096?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=aid>. Acesso em: 24 ago. 2019.
- JARRETT, Harish; BARNETT, Christopher. HIV-associated pulmonary hypertension. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 12, n. 6, p. 566-571, 2017. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28902721>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

LACSON, John Charles A.; BARNES, Revery P.; BAHRAMI, Hossein. Coronary artery disease in HIV-infected patients: downside of living longer. **Current atherosclerosis reports**, v. 19, n. 4, p. 18, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066371/>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

LAI, Hong et al. HIV infection and abnormal regional ventricular function. **The international journal of cardiovascular imaging**, v. 25, n. 8, p. 809-817, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763877>>. Acesso em: 20 ago. 2019.

LUMSDEN, Rebecca H.; BLOOMFIELD, Gerald S. The causes of HIV-associated cardiomyopathy: a tale of two worlds. **BioMed research international**, v. 2016, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739004/>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

MONDY, Kristin E. et al. High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 3, p. 378-386, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/52/3/378/304946>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

NAGUEH, Sherif F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Journal of Echocardiography**, v. 17, n. 12, p. 1321-1360, 2016. Disponível em: <[https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(16\)00044-4/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(16)00044-4/fulltext)>. Acesso em: 23 ago. 2019.

OWMAN, Emily; FUNDERBURG, Nicholas T. Lipidome Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in HIV Infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 16, n. 3, p. 214-223, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11904-019-00442-9>>. Acesso em: 28 ago. 2019.

SACKOFF, Judith E. et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Annals of internal medicine**, v. 145, n. 6, p. 397-406, 2006. Disponível em: <<https://annals.org/aim/article-abstract/728442/causes-death-among-persons-aids-era-highly-active-antiretroviral-therapy?volume=145&issue=6&page=397>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 22, p. 2283-2296, 2006. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa062360?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 25 ago. 2019.

TWAGIRUMUKIZA, Marc et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. **Current HIV research**, v. 5, n. 1, p. 129-137, 2007. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/89784/article>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

UNAIDS BRASIL. **Estatísticas**. Disponível em: <<https://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

VOS, Alinda G. et al. Pro-inflammatory markers in relation to cardiovascular disease in HIV infection. A systematic review. **PLoS one**, v. 11, n. 1, p. e0147484, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726827/>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

ZANETTI, Hugo Ribeiro et al. Triad of the Ischemic Cardiovascular Disease in People Living with HIV? Association Between Risk Factors, HIV Infection, and Use of Antiretroviral Therapy. **Current atherosclerosis reports**, v. 20, n. 6, p. 30, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11883-018-0727-9>>. Acesso em: 29 ago. 2019.

3 NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

Periódico escolhido: Cadernos de Saúde Pública (*Reports in Public Health*; ISSN da versão impressa: 0102-311X, ISSN da versão online: 1678-4464)

1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo *e-mail*: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

2.1 – A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando

necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas,

entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* “Submeter nova versão”.

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração (Leia mais).

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9.

Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format),

ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras.

REFERÊNCIAS PARA NORMAS DO PERIÓDICO

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA. **Cadernos de Saúde Pública** (Reports in Public Health), [2015].
Passo-a-passo [para submissão de artigos]. Disponível em:
<<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/passo-a-passo>>. Acesso em: 09 set. 2019.

4 ARTIGO ORIGINAL

ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS FUNCIONAIS EM PACIENTES HIV POSITIVOS

Filipe Matheus Barros de Araujo Freire¹; Ângela Maria da Silva¹.

¹Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

RESUMO

Com o advento da terapia antirretroviral (TARV), a infecção pelo HIV passou por uma grande mudança tornando-se uma doença crônica e deixando de ser uma infecção com mortalidade quase total por infecções oportunistas. Nesse contexto, outras causas de mortalidade presentes na população geral ganharam destaque nesse grupo de pacientes, como as doenças neoplásicas e as cardiovasculares. O acometimento cardíaco dá-se por diferentes maneiras nos pacientes HIV positivos, sendo a doença miocárdica associada ao HIV (DMHIV) uma importante manifestação, estando presente mesmo naqueles em uso regular da TARV. Portanto, buscou-se neste estudo avaliar as alterações ecocardiográficas funcionais encontradas nesses indivíduos, bem como relacioná-las com a TARV instituída. Os dados deste trabalho foram obtidos a partir de estudo transversal, com pacientes maiores de 18 anos dos quais eram colhidos dados clínicos a respeito de seu risco cardiovascular, dados laboratoriais e clínicos referentes à infecção pelo HIV e realizado exame de ecodopplercardiografia transtorácica. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi a alteração mais comumente observada, estando presente em 20 (18,0%) pacientes, seguida pela disfunção de contração segmentar dessa mesma câmara, 6 (5,4%) pacientes, e disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em 3 (2,7%). Não houve associação entre os achados e o esquema de TARV utilizado.

Palavras chaves: HIV, Terapia Antirretroviral, Ecocardiografia

ABSTRACT

With the advancement of antiretroviral therapy (ART), the HIV infection has undergone a major change becoming a chronic disease instead of being an infection with near-total mortality from opportunistic infections. In this context, other causes of mortality present in the general population have stood out in this group of patients, such as neoplastic and cardiovascular diseases. Cardiac involvement occurs in different ways in HIV-positive patients, with HIV-associated myocardial disease being an important manifestation, present even in those on regular ART use. Therefore, the aim of this study was to evaluate the functional echocardiographic changes detected in these individuals, as well as to relate them to the instituted ART. The data of this study was obtained through a cross-sectional study, with patients over 18 years old, of which were collected clinical data on cardiovascular risk, laboratory and clinical data on HIV infection and who were examined with a transthoracic ecodopplercardiography. Left ventricular diastolic dysfunction was the most commonly observed alteration, being present in 20 (18,0%) patients, followed by segmental contraction dysfunction of the same chamber, in 6 (5,4%) patients and left ventricular systolic dysfunction in 3 (2,7%). There was no association between the findings and the ART scheme used.

Key words: HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Echocardiography

INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV ainda hoje é um dos grandes desafios de saúde enfrentados no Brasil e no mundo. Dados da UNAIDS revelam que até 2018 no mundo aproximadamente 37,9 milhões de pessoas possuíam essa infecção, sendo que dessas, apenas 79% sabiam de sua condição e 62% dispunham de tratamento.¹

Inicialmente fatal na quase totalidade dos casos, a infecção pelo HIV passou por uma grande transformação com o desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV), quando então os indivíduos acometidos passaram a ter um melhor prognóstico frente às infecções oportunistas características da fase avançada de imunossupressão da doença. Tal foi o ganho obtido com essa terapia que a infecção pelo HIV passou a ter um curso crônico com melhor qualidade de vida para os pacientes, sendo hoje parcela significativa da mortalidade nesse grupo não associada a infecções oportunistas.²

Apesar do grande avanço em termos de morbimortalidade trazidos com o seu uso, ficou claro que a terapia antirretroviral não eximia os pacientes de risco aumentado para determinados

grupos de patologias. Em especial, os acometimentos neoplásico e cardíaco tornaram-se responsáveis por parcela importante da mortalidade.³

O acometimento cardíaco, embora presente desde os primeiros anos do surto de AIDS, sofreu importantes transformações ao longo do tempo. Enquanto inicialmente era comum a apresentação de pacientes com miocardite ou efusão pericárdica; na era pós-TARV a doença vascular aterosclerótica, e em especial a doença arterial coronariana, passou a ser a principal alteração cardiovascular apresentada. Além dela, a hipertensão arterial pulmonar e a doença miocárdica associada ao HIV também possuem acometimento significativo nos indivíduos HIV positivos.⁴

Por conta dessas alterações tornou-se importante encontrar formas de avaliar com acurácia o acometimento cardíaco desses pacientes. Nesse contexto o exame de ecocardiografia ganha especial importância uma vez que permite avaliar tanto o componente estrutural quanto funcional do coração de maneira não invasiva. Além disso esse exame permite o diagnóstico de determinadas patologias como a doença miocárdica associada ao HIV ainda em estágio subclínico.⁴ Diante dessas considerações, o presente estudo utilizou-se desse exame para verificar quais as principais alterações funcionais que seriam observadas em pacientes HIV positivos em acompanhamento ambulatorial.

METODOLOGIA

Os dados deste estudo foram obtidos a partir do trabalho de doutoramento “Avaliação do escore de cálcio coronário em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana”, que foi um estudo observacional, transversal, com dados obtidos de maneira prospectiva.⁵ Resumidamente, o trabalho (de doutoramento) consistiu na aplicação de um questionário padronizado para obtenção de informações a respeito das principais variáveis relacionadas ao risco cardiovascular, bem como informações básicas sobre a infecção pelo HIV; coleta de sangue para realização de exames laboratoriais relacionados a essa infecção (ver adiante) e realização de exame de ecodopplercardiografia transtorácica, além de outros exames cujas informações não foram utilizadas em nosso trabalho.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de infecção por HIV, com mais de 18 anos de idade, em acompanhamento ambulatorial no serviço de infectologia do Hospital Universitário de Sergipe ou no Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (CEMAR).

Crítérios de exclusão

Foram excluídas da pesquisa pacientes que possuam os critérios de inclusão e que estejam gestantes.

Variáveis

As seguintes variáveis serão relatadas: características sociodemográficas (idade, sexo), dados referentes a fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão arterial sistêmica [HAS], diabetes mellitus [DM], tabagismo, dislipidemia, obesidade), dados referentes à infecção pelo HIV (carga viral, contagem de células CD4, tempo desde o diagnóstico, esquema de antirretrovirais em uso atual, tempo de uso do esquema atual) e alterações ecocardiográficas estudadas.

Ecodopplercardiografia transtorácica

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados por examinador único com experiência na realização deste exame, em aparelho com capacidade para realização de doppler pulsado e contínuo e mapeamento de fluxo a cores. Será avaliada a função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo, bem como sua função diastólica global. A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método de Teichholz ou, nos casos onde houve déficit de contração, pelo método de Simpson. Os valores de fração de ejeção serão considerados normais quando se encontrarem na faixa de 52% a 72% para homens e 54 a 74% para mulheres. Quando o valor encontrar-se abaixo dos considerados normais para cada sexo, mas acima de 40%, será classificado como disfunção sistólica leve. Quando entre 30 e 40%, disfunção sistólica moderada e inferior a 30%, disfunção sistólica grave, independente do sexo. A avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo será feita de acordo com a diretriz conjunta elaborada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular, publicada em abril de 2016.⁶ Resumidamente essa diretriz recomenda que na ausência de disfunção sistólica ou alteração estrutural, seja considerada presente a disfunção diastólica quando houver no mínimo 3 dos seguintes 4 parâmetros: relação E/e' médio > 14; velocidade e' septal < 7 cm/s ou lateral < 10 cm/s; velocidade do refluxo tricúspide > 2,8 cm/s e volume indexado do átrio esquerdo > 34 mL/m².⁶ A disfunção diastólica quando presente será classificada em grau 1 (relaxamento ventricular anormal sem aumento de pressões de enchimento), grau 2 (elevação das pressões de enchimento coexistindo com relaxamento alterado) ou grau 3 (pressões de enchimento muito elevadas, acompanhadas de padrão restritivo do fluxo mitral) de acordo com os critérios da mesma diretriz citada acima.

Análise estatística

As variáveis contínuas serão apresentadas como média \pm desvio padrão. Para as variáveis categóricas serão utilizadas frequência simples (contagem) e porcentagem. Para verificar a

existência de associação entre as alterações ecocardiográficas estudadas e o esquema antirretroviral em uso, será utilizado o teste exato de Fisher. Serão considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Conforme citado, os dados utilizados foram obtidos a partir de projeto de doutorado referido anteriormente, o qual foi submetido ao comitê de ética e aprovado sob o CAAE 70279317.0.0000.5546 e Parecer de número 2.244.171.

RESULTADOS

O presente estudo contou com a participação de 111 pacientes. Destes, 75 eram do sexo masculino e 36 do feminino, a média de idade dos participantes foi de 45,5 anos. Com relação aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, 25 pacientes possuíam HAS; 7 deles, DM; 44 já fumaram, sendo que desses, 13 ainda eram fumantes; e 30 apresentavam dislipidemia. A tabela 1 a seguir fornece as principais características dos participantes:

Sexo	
Masculino	75 (67,6%)
Feminino	36 (32,4%)
Idade (anos)	45,5 ± 11,7
HAS	25 (22,5%)
DM	7 (6,3%)
Dislipidemia	30 (27,0%)
Tabagismo	44 (39,6%)
Ex-tabagista	31 (70,4%)
Tabagismo atual	13 (29,5%)
Obesidade	17 (15,3%)

DM: Diabetes Mellitus, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

Com relação à infecção pelo HIV, a contagem média de células CD4/mm³ foi de 592,1 células/mm³. Vinte e oito pacientes (25,2%) apresentavam carga viral detectável. O tempo médio de diagnóstico foi de 8,4 anos. O esquema de TARV utilizado pelos pacientes bem como o tempo médio de uso do esquema atual estão expostos na tabela 2 que resume os dados relativos à infecção pelo HIV:

CD4 (cél./mm ³)	592,1 ± 363,7
Carga viral detectável	28 (25,2%)
Carga viral (cópias/ml)	55.535,8 ± 116.450,7
Tempo de diagnóstico (anos)	8,4 ± 6,5
Tempo de uso do esquema atual (anos)	6,8 ± 5,2
Esquema da TARV	
2 ITRN + 1 INI	26 (23,4%)
2 ITRN + 1 IP/r	46 (41,4%)
2 ITRN + 1 ITRNN	35 (31,5%)
Outros esquemas	4 (3,6%)

INI: inibidor de integrase, IP/r: inibidor de protease com reforço de ritonavir, ITRN: inibidor nucleosídeo de transcriptase reversa, ITRNN: inibidor não nucleosídeo de transcriptase reversa.

As alterações ecocardiográficas encontradas foram as seguintes: 20 (18,0%) indivíduos apresentaram disfunção diastólica, sendo esta de grau 1 em 18 deles e de grau 2, em outros 2. Já a disfunção sistólica esteve presente em 3 (2,7%) participantes, com 2 casos de disfunção discreta e 1 caso de disfunção grave, não ocorrendo casos de disfunção moderada. Seis (5,4%) pacientes apresentaram disfunção de contração segmentar. As alterações encontradas estão resumidos na tabela 3 abaixo:

Disfunção diastólica	20 (18,0%)
Grau 1	18 (16,2%)
Grau 2	2 (1,8%)
Grau 3	0
Disfunção sistólica	3 (2,7%)
Discreta	2 (1,8%)
Moderada	0
Grave	1 (0,9%)
Disfunção de contração segmentar	6 (5,4%)

Por fim, a tabela 4 demonstra as alterações encontradas divididas de acordo com o esquema antirretroviral em uso:

	2 ITRN + 1 INI	2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP/r	Outros esquemas	p-valor
DSVE	0 (0)	0 (0)	3 (100%)	0 (0)	0,334
DSVE discreta	0 (0)	0 (0)	2 (100%)	0 (0)	0,540
DSVE grave	0 (0)	0 (0)	1 (100%)	0 (0)	1,000
Disfunção de contração segmentar	0 (0)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0 (0)	0,501
DDVE	2 (10%)	6 (30%)	12 (60%)	0 (0)	0,219
DDVE grau 1	2 (11,1%)	6 (33,3%)	10 (55,6%)	0 (0)	0,453
DDVE grau 2	0 (0)	0 (0)	2 (100%)	0 (0)	0,540

DDVE: Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, DSVE: Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, INI: Inibidor de integrase, IP/r: Inibidor de protease com reforço de ritonavir, ITRN: Inibidor nucleosídeo de transcriptase reversa, ITRNN: Inibidor não nucleosídeo de transcriptase reversa.

DISCUSSÃO

As alterações encontradas foram vistas com maior prevalência na população geral, com 28% de DDVE e 6% de DSVE. No entanto, os critérios utilizados para identificar essas alterações não foram os mesmos adotados para este trabalho, além disso, o estudo que encontrou essas prevalências possuía participantes com média de idade acima de 60 anos.⁷

Com relação a estudos anteriores com pacientes HIV positivos, Mondy et al., ao analisar os dados obtidos por meio do estudo multicêntrico SUN, com 656 participantes, obteve valores de 26% de DDVE e 18% de DSVE.⁸ Outro estudo mais recente, realizado por Isasti et al. com 196 pacientes HIV positivos assintomáticos, encontrou uma frequência de alterações funcionais mais próxima à vista nesta pesquisa.⁹ A DDVE esteve presente em 19,9% (grau discreto: 15,8%; grau moderado: 4,1%) dos participantes e a DSVE em 1% deles. Valor similar de

DDVE (19,5%) foi observado por BADIE et al. em estudo com 231 pacientes em uso de TARV, com a prevalência de DSVE sendo de 5,6%.¹⁰

Observou-se uma elevada variação na prevalência da DSVE, a qual provavelmente não é explicada apenas pela variedade de critérios utilizados para diagnosticá-la. Em particular, o estudo de Mondy et al. obteve um percentual de ocorrência dessa alteração bastante destoante dos demais. É possível que isso deva-se em parte aos demais estudos haverem sido realizados com pacientes assintomáticos, o que pode ter servido como uma espécie de triagem para a parcela dos pacientes com alterações sistólicas mais importantes, capazes de gerar manifestações clínicas. No que diz respeito a este estudo, não houve exclusão com base na sintomatologia e cerca de 65% dos participantes eram assintomáticos do ponto de vista cardiovascular.

Outro dado que merece atenção é a média de contagem de células CD4, cujo valor em nosso estudo foi de 592, valor superior ao do trabalho de Isasti et al., 462 e Mondy et al., 544. Além disso, neste último, pouco menos de 75% dos pacientes estavam em uso da TARV, enquanto nos demais trabalhos esse percentual foi maior. Em nosso estudo, todos os pacientes realizavam tratamento com a TARV. É possível que essas variáveis estejam relacionadas a uma maior chance para o desenvolvimento de DSVE em consequência de uma menor supressão viral e com isso a presença de maior inflamação crônica. Estudos subsequentes são necessários para investigar essa possibilidade.

A frequência encontrada de DDVE não variou tanto quanto a vista em relação à disfunção sistólica, apesar de também aqui haver discrepância quanto aos critérios utilizados. Assim como em todos os trabalhos acima citados, houve uma maior prevalência do acometimento diastólico em relação ao sistólico, o que se acredita estar relacionado a um estágio mais inicial de acometimento miocárdico associado ao HIV nos pacientes em uso da TARV.¹¹

Não foram encontrados estudos prévios que avaliassem a presença de disfunção segmentar sistólica através de ecodopplercardiografia. Apesar disso, no trabalho de Lai et al. com o uso de ressonância magnética cardíaca foi observada essa alteração comparando-se os parâmetros de *strain* entre um grupo de pacientes com HIV e um outro grupo controle sem a infecção.¹² Os participantes da pesquisa eram assintomáticos e não apresentavam disfunção diastólica ou sistólica global. A hipótese levantada pelos autores foi de que a alteração regional miocárdica poderia ser um estágio inicial do acometimento miocárdico na infecção pelo HIV. Dos 6 pacientes com disfunção de contração segmentar vistos nesta pesquisa: 2 não apresentavam DSVE ou DDVE; 1 apresentou DDVE grau 1; e 2 pacientes, a DDVE grau 2. Um único paciente

apresentou concomitantemente DDVE grau 1 e DSVE de grau discreto. Desse modo, nossos dados não corroboram a hipótese daqueles pesquisadores, embora certamente serão necessários novos estudos para melhor avaliar a consistência da associação observada entre alteração de contração segmentar e alteração funcional global de ventrículo esquerdo.

Em nenhum dos estudos citados houve associação entre a DDVE ou a DSVE e o uso de qualquer medicação antirretroviral. Conforme citado anteriormente, no estudo de Mondy et al, o qual contou com o maior número de participantes até então, o percentual de pacientes em uso da TARV foi pouco inferior a 75% e o tempo médio de uso foi de apenas 2,3 anos. Com isso, talvez a curta exposição aos antirretrovirais tenha sido insuficiente para a manifestação de efeitos cardiovasculares negativos em uma proporção estatisticamente significativa. Nos demais estudos, com este incluso, o número de voluntários foi expressivamente menor, o que pode ter reduzido a probabilidade de se evidenciar uma associação estatística entre determinado medicamento ou classe antirretroviral e as alterações de funcionais do ventrículo esquerdo.

CONCLUSÃO

Em nosso estudo observou-se a ocorrência de DSVE em 3 participantes (2,7%), sendo esta discreto em 2 deles e de grau grave em 1. A DDVE esteve presente em 20 participantes (18%), sendo classificada como de grau 1 em 18 deles e de grau 2 nos outros 2. A disfunção de contração segmentar ocorreu em 6 dos pacientes (5,4%). Não houve associação estatisticamente significativa entre qualquer dessas alterações e algum dos esquemas de TARV em uso. Novos estudos são necessários para elucidar qual o significado da disfunção de contração segmentar no contexto do acometimento miocárdico associado ao HIV.

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS Brasil. Estatísticas. <https://unaid.org.br/estatisticas/> (acesso em 25 de agosto de 2019).
2. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017;17:174.
3. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.

4. Cheitlin M. Cardiac and vascular disease in HIV-infected patients. In: UpToDate. UpToDate, Walham (MA), 2019.
5. Costa, UMM. Avaliação do escore de cálcio coronário em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana [tese]. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe; 2019.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
7. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
8. Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, Henry K, Bush T, Conley L, et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52:378-86.
9. Isasti G, Pérez I, Moreno T, Cabrera F, Palacios R, Santos J. Echocardiographic abnormalities and associated factors in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:20-4.
10. Badie SM, Rasoulinejad M, Salehi MR, Kochak HE, Alinaghi SAS, Manshadi SAD, et al. Evaluation of Echocardiographic Abnormalities in HIV Positive Patients Treated with Antiretroviral Medications. *Infect Disord Drug Targets* 2017;17:43-51.
11. Lumsden RH, Bloomfield GS. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy: A Tale of Two Worlds. *Biomed Res Int* 2016;2016:8196560.
12. Lai H, Redheuil A, Tong W, Bluemke DA, Lima JA, Ren S, et al. HIV infection and abnormal regional ventricular function. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:809-17.

5 ANEXOS

ANEXO A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA TESE “AVALIAÇÃO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO EM PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA”

AVALIAÇÃO DE ESCORE DE CÁLCIO (EC) EM PACIENTES HIV POSITIVOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Nós estamos convidando você a participar de um estudo sobre o risco de desenvolver problemas no coração, a exemplo de infarto, angina e derrame.

Neste estudo avaliaremos esse risco através da realização de uma tomografia com a medida da quantidade de cálcio nas coronárias (os vasos do coração), sem a necessidade de furar veia nem usar contraste. Você ficará exposto a uma pequena dose de radiação, semelhante àquela da realização por exemplo de uma mamografia.

Caso seu exame tenha alguma alteração, você será devidamente orientado, medicado e encaminhado para o acompanhamento necessário a esta alteração. Realizará também um ecocardiograma sob estresse para melhor avaliação do caso.

Os dados obtidos serão sigilosos e sem a identificação. Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar, poderá recusar-se a participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não do seu nome. Caso aceite participar, você pode desistir a qualquer momento sem nenhum tipo de prejuízo.

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei desistir ou solicitar novas informações. Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Assinatura do paciente ou responsável

Data

Prof. Pós-Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira
Pesquisadora responsável

Costa, U.M.M. **Escore de cálcio coronariano em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana**. Tese – Universidade Federal de Sergipe. Aracaju, p.54. 2019.