



**INSTITUTO POLITÉCNICO
DE SAÚDE DO NORTE**
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DO VALE DO AVE

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infetados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tese de Mestrado em Técnicas Cardiológicas

Acúrcio de Almeida Mesquita Marcos

Trabalho Apresentado no Instituto Politécnico de Saúde do Vale do Ave - Instituto Politécnico de Saúde do Norte, para obtenção do Grau de Mestre, sob orientação de Margarida Maria Gomes Mota Carvalho (Msc) e Co-Orientação de Dr. Ricardo Manuel Alves Monteiro Fontes de Carvalho (MD)

Junho de 2013

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Marcos, A. (2013). Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infetados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART. Trabalho de Projeto apresentado ao Curso de Metrado em Técnicas Cardiológicas da Escola Superior de Saúde do Vale do Ave – Instituto Politécnico de Saúde do Norte.

PALAVRAS-CHAVE: VIH; Função sistólica; Função diastólica; Ecocardiografia.

Agradecimentos

Agradeço à minha família o apoio, a paciência e a dedicação transmitidas ao longo da execução deste trabalho, pelo contributo valioso nas várias etapas do processo de pesquisa e operacionalização do mesmo.

À Dra. Margarida Mota, minha orientadora, pela incansável paciência e empenho que colocou para que este trabalho obtivesse os melhores resultados.

Ao Dr. Ricardo Fontes de Carvalho, como co-orientador, pela forma diferente e inteligente como reformulou e orientou a execução da tese.

Ao Professor Doutor Manuel Vaz da Silva pela amizade, disponibilidade e contributo importante para o sucesso do trabalho.

À Dr^a Jennifer Mancio pelas horas dedicadas ao trabalho em detrimento do seu próprio descanso, para que todas as conclusões estatísticas tivessem o melhor encaminhamento em prol dos melhores resultados.

Ao Edgar Mesquita pelo esforço na concretização das metas pretendidas, bem como na ajuda da compreensão das mesmas.

Ao Diogo, incansável companheiro, pelo esforço, sacrifício e disponibilidade permanentemente manifestada.

Ao Dr. Tiago Teixeira, pela amizade, consideração e conhecimentos dispensados. A toda a equipa da Dra. Margarida Mota, Dra. Filipa Borges, Dra. Sofia Pereira e Dra. Ana Luísa, pelo incansável trabalho de recolha de dados analíticos.

Aos médicos, aos colegas e aos restantes membros do meu departamento de trabalho pela amizade e pelo empenho que colocaram na ajuda à realização deste trabalho.

Ao Carlos Faria e à Raquel Barros, pela amizade, pelo empenho e pelo tempo que me têm dedicado.

Ao meu serviço hospitalar, na pessoa do seu diretor Dr. Vasco Gama, pelas facilidades concedidas.

A todos os que, direta ou indiretamente se envolveram na realização do mesmo com os contributos que entenderam necessários.

Índice de Conteúdos

Lista de Siglas	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1. Introdução	1
1.1. Definição	1
1.2. Epidemiologia	2
1.3. Fisiopatologia	3
1.4. Terapêutica antiretroviral	4
1.5. A função cardíaca.....	5
1.6. Envolvimento do músculo cardíaco	10
1.7. Avaliação da função ventricular esquerda: o papel do ecocardiograma.....	11
2. Objetivos	15
3. Método	17
3.1. Desenho do estudo.....	17
3.2. Participantes.....	17
3.3. Procedimento	18
3.4. Instrumentos.....	18
3.4.1. Ecocardiograma	18
3.4.1.1. Avaliação da função diastólica.....	19
3.4.1.2. Avaliação da função sistólica.....	22
3.4.2. Avaliação da gravidade da infeção HIV-1	25
3.5. Análise estatística.....	27
4. Resultados	29
4.1. Características clínicas, analíticas e ecocardiográficas.....	29
4.2. Avaliação da Função Disfunção diastólica.....	31
4.2.1. Prevalência de Disfunção Diastólica.....	31
4.2.2. Determinantes da Disfunção Diastólica	32
4.2.3. Determinantes do E´Medial	35
4.2.4. Determinantes do E´lateral	37
4.2.5. Determinantes do Índice de Volume da Aurícula Esquerda	38
4.3. Avaliação da Função sistólica.....	39
4.3.1. Prevalência da disfunção sistólica	39

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

4.4.	Determinantes da disfunção sistólica.....	40
5.	Discussão	43
6.	Conclusão	49
7.	Referências.....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1: <i>Características clínicas, analíticas e ecocardiográficas dos doentes do grupo TAR e ST.....</i>	30
Tabela 2: <i>Avaliação da prevalência de Disfunção Diastólica na população total e de acordo com os grupos de tratamento.....</i>	31
Tabela 3: <i>Comparação dos doentes de acordo com a presença ou ausência de Disfunção Diastólica na população total.....</i>	33
Tabela 4: <i>Análise Multivariada pelo método de regressão logística dos determinantes de Disfunção Diastólica na população total.....</i>	34
Tabela 5: <i>Efeito da Idade, Diabetes, Glicose, Dislipidemia, Colesterol Total, LDL, Triglicerídeos e Peso ajustado para a Medicação.....</i>	35
Tabela 6: <i>Análise Multivariada pelo método de regressão logística dos determinantes de disfunção diastólica de acordo com o grupo de tratamento.....</i>	35
Tabela 7: <i>Determinantes Multivariados do E' medial pelo método de regressão linear simples</i>	36
Tabela 8: <i>Determinantes Multivariados do E' lateral pelo método de regressão linear.....</i>	37
Tabela 9: <i>Determinantes Multivariados do IVAE pelo método de regressão linear</i>	39
Tabela 10: <i>Avaliação da Prevalência de Disfunção Sistólica na população total e de acordo com os grupos de tratamento.....</i>	40
Tabela 11: <i>Análise Univariada pelo método de regressão linear simples dos determinantes de disfunção diastólica de acordo com o grupo de tratamento</i>	41

Índice de Figuras

Figura 1: <i>Indicadores Chave da epidemia do VIH (OMS, 2011)</i>	2
Figura 2: <i>Fatores Determinantes da Função Cardíaca (Silva et al., 2003)</i>	7
Figura 3: <i>Velocidade do fluxo transmitral avaliada por Doppler (imagem superior) e velocidade Doppler tecidual ao nível do anel mitral (imagem inferior) em corações normais e na presença de disfunção diastólica de graus variáveis (Carvalho & Leite-Moreira, 2009)</i>	21
Figura 4: <i>Algoritmo para caracterizar a função diastólica (Nagueh, et al., 2009)</i>	22
Figura 5: <i>Valores de referência da velocidade S' e das relações E/A e E/E' septal e lateral (Chahal, et al., 2010)</i>	25
Figura 6: <i>Estadiamento clínico para adolescentes e adultos Segundo o CDC (OMS, 2006)</i>	26
Figura 7: <i>Estadiamento clínico para adolescentes e adultos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006)</i>	27
Figura 8: <i>Distribuição da Disfunção Diastólica de acordo com o grau de disfunção (Nenhum, Grau I, Grau II ou Indeterminado)</i>	31
Figura 9: <i>Associação entre o E' medial e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B) e ST (C)</i>	36
Figura 10: <i>Associação entre o E' medial e o Colesterol Total na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B)</i>	37
Figura 11: <i>Associação entre o E' Lateral e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B) e ST (C)</i>	38
Figura 12: <i>Associação entre o E' Lateral e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento e TAR (B)</i>	38
Figura 13: <i>Associação entre o IVAE e Índice de massa do VE na População Total</i> ...	39
Figura 14: <i>Distribuição das frequências de parâmetros de Disfunção Sistólica na população geral e de acordo com o grupo de tratamento</i>	40

LISTA DE SIGLAS

- ADN – Ácido Desoxirribonucléico
AE – Aurícula Esquerda
ARN – Ácido Ribonucleico
ASE – American Society of Echocardiography
DC – Débito Cardíaco
DD – Disfunção diastólica
DS – Disfunção sistólica
FC – Frequência Cardíaca
FE – Fração de Ejeção
G. ECO – Grupos em estudo (ST+TAR)
HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HTA – Hipertensão arterial
IP – Inibidor da protéase
K⁺ – Potássio
LAP – Pressão da Aurícula Esquerda
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
Na⁺ – Sódio
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – Proteína C Reativa
ST- grupo de pacientes sem terapêutica inibidora da protéase
TAR – grupo de pacientes com terapêutica inibidora da protéase
UNAIDS – United Nations Programme on HIV/AIDS
UNICEF – United Nations Children`s Fund
VD – Volume Diastólico
VE – Ventrículo Esquerdo
VE_d – Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
VS – Volume Sistólico

RESUMO

Introdução: Na infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) a terapêutica antiretroviral (HAART) permitiu uma redução significativa da mortalidade e melhoria da qualidade de vida dos doentes tornando esta infeção numa doença crónica. Dados de estudos recentes têm demonstrado uma prevalência mais elevada de doença cardiovascular que pode estar associada à doença, ao estado inflamatório crónico ou à própria terapêutica.

Objetivo: Avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em doentes infetados pelo VIH-1, comparando os doentes com ou sem terapêutica HAART.

Métodos: De Novembro de 2011 a Maio de 2013 foram recrutados, da consulta externa de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE doentes infetados pelo VIH-1 para avaliação clínica, analítica e ecocardiográfica. A função diastólica foi avaliada pela análise do fluxo mitral, Doppler tecidual do anel mitral (E' e E/E' septal e lateral) e índice de volume da aurícula esquerda. Definiu-se a presença de disfunção diastólica de acordo com os critérios de consenso da Associação Europeia de Ecocardiografia e Sociedade Americana de Ecocardiografia. A função sistólica foi avaliada pela análise da fração de ejeção e velocidade sistólica do anel mitral (S' septal e S' lateral).

Resultados: Foram incluídos 212 doentes (71% de homens, idade média de 42 ± 9 anos, 17% em estadio C3 de infeção) dos quais 56% estavam com HAART. A prevalência de disfunção diastólica foi de 22% (15.6% com disfunção diastólica de grau I e 6.6% com disfunção diastólica de grau II) e não foi diferente entre os grupos de TAR e ST (25% vs 19.6%, $p=0.332$). Na análise dos determinantes da função diastólica, observou-se que os doentes com disfunção diastólica tinham significativamente maior média de idades, de peso corporal, de glicemia em jejum, de colesterol total, de LDL e de triglicérideos, e maior prevalência de hipertensão arterial e de Diabetes *mellitus*. Não se verificaram diferenças

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

significativas quanto ao estadio da doença ou parâmetros analíticos específicos da infeção VIH-1. Na análise multivariada a idade foi o único fator identificado como determinante independente de disfunção diastólica no grupo ST e no grupo TAR, para além da idade, foram determinantes de disfunção diastólica a hipertensão arterial, a Diabetes mellitus, a hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e obesidade.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava diminuída em apenas num doente mas em 67% dos doentes pelo menos um dos parâmetros de disfunção sistólica (S´medial, S´lateral ou fração de ejeção) estava diminuído, não havendo diferenças de prevalência entre os grupos de tratamento ($p=0.222$). Não se verificou associação significativa entre disfunção sistólica e os fatores metabólicos ou parâmetros analíticos específicos da infeção VIH-1.

Conclusão: Nesta população de doentes infetados pelo VIH-1, a prevalência de disfunção diastólica foi elevada para a idade mas não esteve associada à terapêutica antiretroviral; os determinantes da função diastólica foram a idade e os fatores de risco metabólico. Não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento em relação à função ventricular sistólica.

PALAVRAS-CHAVE: VIH; Função sistólica; Função diastólica; Ecocardiografia.

ABSTRACT

Introduction: In the Human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1) the antiretroviral therapy (ART) enabled a significant mortality decrease and a life quality improvement of the patients, converting this infection to a chronic disease. Data from recent studies have shown a higher prevalence of cardiovascular disease which can be related to the disease, to chronic inflammatory condition or to the therapy itself.

Goal: To evaluate the systolic and diastolic function of the left ventricle in patients infected with HIV-1 by comparing the patients with and without the ART therapy.

Methods: From November 2011 till May 2013, HIV-1 infected patients from the external department of Infectious Diseases of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE were selected for clinical, analytical and echocardiographic evaluation. The diastolic function was evaluated by the mitral flow analysis, Tissue Doppler mitral valve annulus (E' and E/E' septal and lateral) and left atrium volume index. The presence of diastolic dysfunction was defined in accordance with the criteria set by the European Association of Echocardiography and American Society of Echocardiography. The systolic function was evaluated by the ejection fraction analysis and the mitral annular systolic velocity (S' septal and S' lateral).

Results: Out of the 212 patients analyzed (71% were men with an average age of 42 \pm 9 years, 17% in a C3 infection phase), 56% were using ART.

The prevalence of diastolic dysfunction was present in 22% of the patients (15.6% with diastolic dysfunction of grade I and 6.6% with diastolic dysfunction of grade II) and it was not different between the TAR and ST groups (25% vs 19.6%, p=0.332). Analysis of the determinants of diastolic function showed that patients with diastolic dysfunction had a significantly higher rate of age, body weight, fasting glucose, total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides and higher arterial hypertension and diabetes mellitus prevalence. There were no significant differences regarding the phase of the disease or specific analytical parameters of the HIV-1 infection. Multivariate analysis revealed that age was the only factor identified as independent determinant of diastolic function in the ST group and in

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

the TAR group. Besides age, arterial hypertension, Diabetes mellitus, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and obesity were identified as determinants of diastolic dysfunction.

Left ventricle ejection fraction was reduced in one patient only but least one of the systolic dysfunction parameters (S´medial, S´lateral or ejection fraction) was reduced in 67% of the patients, showing no prevalence differences between the treatment groups ($p=0.222$). There was no significant association between systolic dysfunction and the metabolic risk factors or specific analytical parameters of the HIV-1 infection.

Conclusion: In this cohort study of VIH-1 infected patients the diastolic dysfunction prevalence was high regarding age, nonetheless it was not related the antiretroviral therapy. Age and metabolic risk factors were determinants of diastolic function. Significant differences were not verified between the two treatment groups concerning ventricular systolic function.

KEYWORDS: HIV; Systolic function; Diastolic function; Echocardiography.

1. INTRODUÇÃO

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é uma pandemia que origina um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Pertence à família *Retroviridae*, género *Lentiviru*, infeta células CD4+, predominantemente linfócitos *T-help*, com conseqüente morte/destruição das mesmas e instalação progressiva de imunodeficiência. Esta imunossupressão predispõe a patologias oportunistas, quer infecciosas quer neoplásicas, sendo responsável pela morte de milhões de pessoas em todo o mundo.

A história da infeção pelo VIH divide-se em dois períodos: antes e depois de 1996. No primeiro período após a descoberta da infeção em 1981, o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças oportunistas eram a única preocupação. Após 1996 com a introdução da terapêutica antiretroviral combinada HAART o combate à infeção melhorou a qualidade de vida dos infetados, com o conseqüente aumento da sobrevivência bem como da própria expectativa de vida associada à redução das infeções oportunistas. A ocorrência de doenças crónicas e outras, relacionadas com fatores de risco comuns à população em geral, como as cardiovasculares, levantou o problema dos efeitos adversos associados aos antiretrovirais, tendo aumentado de importância nos últimos anos (Hajjar et al., 2005; Yunis, 1998).

1.1. DEFINIÇÃO

VIH significa vírus da imunodeficiência humana, que pode levar à síndrome da imunodeficiência adquirida ou SIDA.

O corpo humano, contrariamente a outros vírus, não consegue libertar-se do VIH, significando que qualquer pessoa infetada assim permanecerá para toda a vida. Afeta células específicas do sistema imunitário, chamadas de células T CD4 +, ou de células-T auxiliares ao longo do tempo, destruindo muitas delas, impedindo que o corpo possa combater as infeções e outras doenças. Quando isto acontece, a infeção pelo HIV conduz à SIDA.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Esta doença tem uma progressão bem documentada e sem tratamento, o VIH é quase universalmente fatal porque sobrecarrega o sistema imunitário, resultando na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Qualquer pessoa pode transmitir o VIH para outras, em qualquer dos estadios evolutivos da doença, sabendo-se que o tratamento ajuda a reduzir ou a prevenir a progressão da mesma, de uma fase para a seguinte (Mello et al., 2008).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

No mais recente relatório sobre a resposta ao "VIH/SIDA Global" de 30/11/2011 da Organização Mundial de Saúde (OMS) da *United Nations Children`s Fund* (UNICEF) e da *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), ressalta que o maior acesso da população mundial aos serviços de saúde do VIH resultou numa redução de 15% das novas infeções durante a última década e num declínio de 22% nos casos de SIDA com mortes, nos últimos cinco anos. No quadro indicativo da epidemiologia (Fig. 1), observa-se que em 2010 cerca de 34 milhões de pessoas são portadoras do VIH, 2,7 milhões são novos infetados, 18 milhões faleceram com SIDA, e 6,65 milhões receberam terapêutica retroviral (OMS, 2011).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of people living with HIV (in millions)	29.5 [27.7-31.7]	30.2 [28.4-32.1]	30.7 [28.8-32.5]	31.0 [29.2-32.7]	31.4 [29.6-33.0]	31.8 [29.9-33.3]	32.3 [30.4-33.8]	32.9 [31.0-34.4]	34.0 [31.6-35.2]
Number of people newly infected with HIV (in millions)	3.1 [3.0-3.3]	3.0 [2.8-3.1]	2.9 [2.7-3.0]	2.8 [2.6-3.0]	2.8 [2.6-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.4-2.9]
Number of people dying from AIDS-related causes (in millions)	2.0 [1.8-2.3]	2.1 [1.9-2.4]	2.2 [2.0-2.5]	2.2 [2.1-2.5]	2.2 [2.1-2.4]	2.1 [2.0-2.3]	2.0 [1.9-2.2]	1.9 [1.7-2.1]	1.8 [1.6-1.9]
% of pregnant women tested for HIV ^a				8%	13%	15%	21%	26%	35%
Number of facilities providing antiretroviral therapy ^b						7 700	12 400	18 600	22 400
Number of people receiving antiretroviral therapy ^b	300 000	400 000	700 000	1 330 000	2 034 000	2 970 000	4 053 000	5 255 000	6 650 000
Number of children receiving antiretroviral therapy ^b				71 500	125 700	196 700	275 400	354 600	456 000
Coverage of antiretroviral medicines for preventing mother-to-child transmission (%) ^c			9%	14%	23%	33%	43%	48%	48%

^a In low- and middle-income countries.

^b The coverage data includes provision of single-dose nevirapine which is no longer recommended by WHO.

^c This data does not include single-dose nevirapine regimen which is no longer recommended by WHO. It should not be compared with the previous years. When including single-dose nevirapine, the coverage in 2010 is 59%.

Figura 1: *Indicadores Chave da epidemia do VIH* (OMS, 2011)

1.3. FISIOPATOLOGIA

Ao infetar os linfócitos CD4, o vírus funde-se à membrana celular, sendo o seu conteúdo libertado no citoplasma celular. A enzima transcriptase reversa do VIH dá origem à produção de uma cópia de ADN (ácido desoxirribonucleico) a partir do ARN (ácido ribonucleico) do vírus, sendo transportada para o núcleo celular, onde a enzima integrase promove a incorporação do ADN viral no material genético do hospedeiro, originando a transcrição do ARN a partir do ADN do VIH e a tradução das proteínas virais. Estas proteínas virais recém-formadas são produzidas na forma de precursores de poliproteínas, que juntamente com o ARN viral se deslocam para a superfície celular para incorporação dos novos vírus que chegam à membrana celular, levando parte da mesma, para formar a camada externa dos novos vírus. Estes tornam-se infetantes graças ao trabalho das enzimas proteases do VIH, ao processarem as poliproteínas virais em proteínas e enzimas funcionantes (Mello et al., 2008; Werneck et al., 1999).

As várias etapas evolutivas do VIH começam com **a infeção aguda**. Duas a quatro semanas após a infeção com o VIH dá-se início à chamada síndrome retroviral aguda (ARS), ou infeção primária, e que é a resposta natural do organismo à infeção, com sintomas de tipo gripal, que no entanto, algumas pessoas podem não desenvolver.

Durante este período de infeção, grandes quantidades de VIH são produzidas no hospedeiro. O vírus usa importantes células do sistema imunológico chamadas células CD4 para fazer cópias de si mesmo e destrói essas células no processo, originando uma diminuição drástica na contagem dos CD4. A capacidade invasiva do VIH é maior durante este estadio, porque a quantidade de vírus no sangue é muito elevada.

A resposta do sistema imunitário faz com que a quantidade de vírus no sangue permaneça em níveis estacionários e que o número de CD4 aumente, não retornando aos níveis pré-infeção (Hajjar et al., 2005; Mello et al., 2008).

O período seguinte pode ser denominado por **Assintomático ou por Inatividade clínica ou por Infeção crónica** pelo VIH. Durante esta fase, o VIH ainda está ativo, mas reproduz-se em níveis muito baixos. Pode não haver

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

sintomas ou não se estar doente durante este tempo. Os doentes que estão com terapêutica antiretroviral (HAART) podem viver com inatividade clínica durante várias décadas, embora alguns possam evoluir para outras fases mais rapidamente. Mais para o meio ou no final deste período, a carga viral começa a subir e a contagem de células CD4 começa a cair. Quando isto acontece, os sintomas de infeção pelo VIH aparecem, estando o sistema imunológico fraco demais para a potenciar a proteção desejada (Mello et al, 2008; Werneck et al., 1999).

SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) é a fase de infeção que ocorre quando o sistema imunológico está seriamente danificado e o organismo se torna vulnerável a infeções, cancros e outras doenças, chamadas de oportunistas. Quando o número de células CD4 cai abaixo de 200 células por milímetro cúbico de sangue (200 células/mm³), é considerada a evolução para AIDS. A contagem de CD4 normais está entre 500 e 1.600 células/mm³. Também pode ser diagnosticada a AIDS se se desenvolverem uma ou mais doenças oportunistas, independentemente da contagem de CD4. Sem tratamento, as pessoas que são diagnosticadas com AIDS têm uma expectativa de vida reduzida, sendo ainda mais agravada na presença de doenças oportunistas, pelo que o tratamento médico é importante para evitar a morte (Mello et al, 2008; Werneck et al., 1999).

1.4. TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL

A terapêutica antirretrovírica bloqueia várias etapas do ciclo de vida do VIH, sendo constituída por inibidores dos coreceptores CCR5 (maraviroc), inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (zidovudina, lamivudina, estavudina, tenofovir, emtricitabina, abacavir), inibidores não nucleosídeos da transcriptase (nevirapina, efavirenz, etravirina), inibidores das protéases (indinavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir, tripanavir, darunavir, ritonavir) e pelos inibidores da integrase (raltegravir) (OMS, 2003).

A Terapêutica antirretroviral diminuiu significativamente a mortalidade e melhorou o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes infetados pelo VIH,

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

tornado esta infeção numa doença crónica e controlável, com risco elevado de doença cardiovascular. Houve modificações qualitativas relativamente às diversas manifestações cardiovasculares, observando-se redução nas doenças cardíacas causadas pelos agentes anteriormente descritos, constatando-se contudo, ser crescente o número de síndromes coronárias e alterações ou eventos vasculares periféricos, relacionados quer com o aumento da sobrevivência dos pacientes, quer pela toxicidade medicamentosa (Barbaro, 2002; Hajjar et al., 2005).

A terapêutica HAART induz supressão virológica e recuperação imunológica, com redução das patologias oportunistas ou seja, franca redução da morbilidade e mortalidade. Ao longo do follow-up destes pacientes verificou-se um acumular de efeitos laterais dos fármacos que comprometia a segurança e a eficácia dos tratamentos, como por exemplo, os efeitos metabólicos, a intolerância à glicose, a dislipidémia, a lipodistrofia, entre outros, com conseqüente aumento dos riscos para eventos cardíacos e cerebrovasculares (Hajjar et al., 2005; Yunis, 1998).

1.5. A FUNÇÃO CARDÍACA

Durante muitos anos a avaliação da função cardíaca fundamentou-se indiretamente nos dados clínicos, radiológicos e do eletrocardiograma, permitindo concluir haver diversos graus de dilatação, hipertrofia e/ou disfunção cardíaca, sendo reservados os métodos invasivos para melhor avaliação objetiva do desempenho ventricular (Silva et al., 2003).

A função sistólica do ventrículo esquerdo é um processo complexo que envolve a contração coordenada das fibras musculares subendocárdicas, miocárdicas e Subepicárdicas, colocadas de forma helicoidal complexa, e orientadas na parte média ventricular de forma circunferencial, contribuindo a sua contração para o decréscimo da dimensão no eixo menor do ventrículo, sendo responsáveis por grande parte do volume sanguíneo ejetado (Aurigemma, 1995).

As fibras orientadas longitudinalmente no subendocárdio e no subepicárdio contribuem para o encurtamento do eixo longo e para o volume sistólico. Para

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

além disto, o ápex do ventrículo esquerdo gira em sentido anti-horário durante a contração, enquanto a base gira no sentido horário. Este movimento (“*twist*”) cardíaco, assim como o encurtamento das fibras, sugere ser influenciado pelo estado contrátil do miocárdio e em consonância com estes aspetos, o engrossamento parietal contribui para o deslocamento de volume e para a origem do débito cardíaco (Buchalter, 1990; Dumesnil, 1979; Reichneck, 1991). A avaliação do estado da função ventricular esquerda é portanto importante pelo seu contributo clínico para o paciente individualmente, para pesquisas ou estudos epidemiológicos e particularmente para maior apreciação dos aspetos fisiopatológicos.

Praticamente todas as formas de cardiopatia orgânica adquirida estão associadas a anomalias da Função Sistólica e/ou Diastólica em graus variáveis, oferecendo a sua avaliação importantes informações prognósticas (Feigenbaun, 2007).

O conhecimento do grau de deterioração da função contrátil do VE é fundamental para o tratamento adequado do paciente com doença cardíaca, em razão da proporcionalidade existente entre disfunção sistólica, gravidade da doença e prognóstico.

A distribuição do sangue oxigenado para suprir necessidades metabólicas em repouso ou em diferentes condições hemodinâmicas faz com que em condições clínicas alteradas, possa haver variações de pressão de enchimento e de débito que são decorrentes de vários fatores, nos quais se incluem a contratilidade miocárdica, as condições de pré e pós-carga, a frequência cardíaca, a função diastólica, o uso de drogas etc., tal como se mostra na Figura 2.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

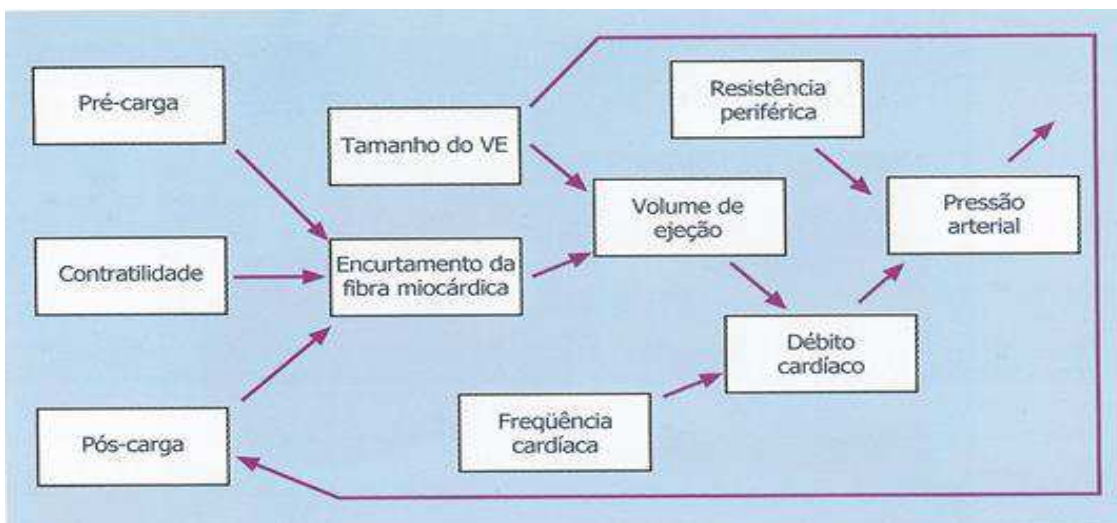


Figura 2: *Fatores Determinantes da Função Cardíaca* (Silva et al., 2003)

A presença de uma função diastólica normal permite que o ventrículo se encha rápida e completamente e se mantenham normais as pressões diastólicas em repouso e/ou durante o exercício. Pode ser vista genericamente como a capacidade do ventrículo para se distender, relaxando e para voltar a encher de novo. A diástole começa com o encerramento da válvula aórtica e termina com o encerramento da válvula mitral. É determinada por dois processos, alteração do relaxamento ativo do miocárdio e diminuição da distensibilidade passiva do ventrículo (Carvalho, 2009).

A função diastólica do VE reflete uma interação complexa de eventos, estando longe de ser simples consequência da distensibilidade miocárdica ou do coração. Na Síndrome de Restrição Diastólica, que resulta de alterações do relaxamento ventricular e/ou do aumento da rigidez ventricular, os ventrículos não conseguem encher-se do modo satisfatório, causando baixo débito cardíaco e choque. A evolução da disfunção diastólica é complexa e a sua fisiologia é dependente de fatores que são intrínsecos e extrínsecos ao miocárdio e que por último tem efeito sobre os determinantes da função diastólica, influenciando as quatro fases da diástole: relaxamento isovolumétrico, que corresponde ao tempo entre o encerramento da válvula aórtica e abertura da válvula mitral e a fase do enchimento ventricular esquerdo, dividida em três momentos,

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

o enchimento inicial rápido, a diástase, e o enchimento tardio, a partir da contração auricular (Leite-Moreira, 2006).

Sendo um processo *ativo*, o relaxamento miocárdico influencia a fase de relaxamento isovolumétrico e parte da fase de enchimento inicial. Os fatores que o influenciam incluem:

- As forças de pressão internas;
- O recuo elástico do miocárdio;
- As forças de pressão externas, tais como o aumento da impedância arterial que pode prejudicar o relaxamento; a sobrecarga do cálcio intracelular, que pode atrasar ou prolongar o relaxamento miocárdico, colidindo e/ou afetando a fase de enchimento inicial da diástole;
- A não-uniformidade ou assincronia entre eventos de contração e relaxamento, como por exemplo nos defeitos de condução intraventricular, resultando na dissipação da energia miocárdica e por último condicionando o relaxamento ventricular.

A Distensibilidade Ventricular é um processo *passivo* que influencia as restantes fases da diástole. Os componentes intrínsecos que alteram a *compliance* ventricular incluem:

- A rigidez miocárdica, resultantes duma fibrose difusa e/ou de doenças infiltrativas;
- A rigidez das cavidades cardíacas, resultantes do aumento das dimensões e/ou do espessamento.

Os fatores extrínsecos que têm um papel na redução da *compliance* ventricular incluem:

- As estruturas que rodeiam o coração tais como o pericárdio;
- O ventrículo direito;
- Os pulmões, com eventuais mudanças nas pressões intrapleurais.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Para além do relaxamento miocárdico e da distensibilidade ventricular, as características das veias pulmonares, da aurícula esquerda e da válvula mitral estão também envolvidas na função diastólica. A aurícula esquerda e as veias pulmonares, sendo a fonte para o enchimento ventricular esquerdo, influenciam as respetivas fases de enchimento. Um aumento do gradiente de pressão entre a AE e o VE (*preload*) desenvolve ou acentua o enchimento diastólico precoce. A redução dos gradientes atenua o enchimento precoce do VE (Carvalho, 2009; Lacalzada et al., 2011).

De igual modo, o enchimento ventricular esquerdo pode influenciar a pressão na aurícula esquerda. Um atraso no relaxamento pode inibir o enchimento precoce, e isto por seu turno, conduz a um aumento da pressão da AE. Este aumento da pressão da AE ajudará o retorno do enchimento precoce ou precoce ao normal. Durante a diástase, as pressões da AE e do VE são praticamente iguais. O enchimento ventricular esquerdo durante esta fase é determinado pelo grau do retorno venoso pulmonar que é uma função da função sistólica do VE. Durante a sístole, a base do coração estica para baixo resultando em decréscimo da pressão na AE e a aceleração do retorno venoso pulmonar (Carvalho, 2009; Leite-Moreira, 2006).

A sístole auricular tem um papel predominante na fase tardia do enchimento diastólico. Na presença dum VE com distensibilidade diminuída, a aurícula serve como bomba “*estimuladora*” para compensar a redução do enchimento diastólico precoce. A importância da contração auricular no enchimento do VE é claramente demonstrada nas diferentes décadas de vida. Em adultos jovens, o relaxamento do VE é rápido, resultando em aproximadamente 95% do enchimento durante a fase rápida. Na meia-idade, o relaxamento VE diminui tal como o enchimento rápido do VE, aumentando a contribuição da contração auricular em aproximadamente 30%. Por altura da sexta década de vida há maior decréscimo da capacidade de relaxamento ventricular e cerca de 50% do fluxo ocorre com maior empenho da sístole auricular.

As anomalias na válvula mitral não alteram geralmente o enchimento do VE, exceto na presença de estenose mitral (Carvalho, 2009; Lacalzada et al., 2011).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

O Ritmo Cardíaco é um determinante adicional da função diastólica, influencia o relaxamento miocárdico e todas as fases do enchimento ventricular. Na presença de bradicardia, a maior parte do enchimento do VE ocorre antes da contração auricular e na presença de taquicardia, o enchimento precoce é bloqueado por não existir a fase da diástase. Nesta circunstância, a sístole auricular tem um papel importante em manter o débito cardíaco. (Carvalho, 2009).

1.6. ENVOLVIMENTO DO MÚSCULO CARDÍACO

O envolvimento cardíaco relacionado com o VIH foi inicialmente descrito em 1983, de forma superficial, em parte por uma patogenia nem sempre clara e também porque as repercussões clínicas nem sempre eram evidentes. Sabe-se hoje que o envolvimento é relativamente comum, embora com escassa repercussão clínica em estadios precoces, não havendo ainda séries suficientes de estudos que descrevam a prevalência das alterações em pacientes assintomáticos.

As manifestações cardiovasculares são as mais diversas, desde as decorrentes da própria infeção pelo VIH, da autoimunidade, das reações imunológicas face às outras infeções virais, da inflamação crónica, das neoplasias, da imunossupressão prolongada, da desnutrição, e da cardiotoxicidade dos medicamentos. As principais manifestações cardíacas da infeção pelo VIH são: a disfunção miocárdica, a hipertensão arterial, as anomalias da coagulação, a doença coronária, a pericardite, as cardiopatias valvulares, o envolvimento cardíaco tumoral e o *cor pulmonale* (Arshad, 2000; Hajjar et al., 2005).

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo pode ser observada em diversas enfermidades cardíacas, mesmo quando a função sistólica está conservada, daí que a avaliação de ambas, em doentes infetados e assintomáticos, deva ser utilizada para a deteção de alterações do atingimento miocárdico.

A disfunção sistólica sintomática é frequentemente uma manifestação tardia do atingimento cardíaco pelo VIH e só uma pequena percentagem de doentes

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

desenvolve insuficiência cardíaca congestiva que evolui de forma acelerada, vindo a falecer por causa de origem cardíaca (Hernández, 2001).

1.7. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA: O PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA

A ecocardiografia tem sido o método de eleição para avaliação anatómica e funcional das estruturas cardíacas em função da sua elevada correspondência anatómica, facilidade de execução, disponibilidade, baixo custo e reduzido risco associado. (Feigenbaun, 2007)

A introdução de equipamentos com frequências harmónicas, melhor resolução de imagem e do Doppler cardíaco, permitiu melhorar a análise, do ponto de vista hemodinâmico, das variáveis sistólicas e diastólicas, contribuindo para um melhor diagnóstico diferencial das várias síndromes, bem como dos estágios evolutivos, em particular da doença coronária. A indicação do estudo ecocardiográfico com o objetivo de avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo corresponde a uma das principais aplicações clínicas deste método de diagnóstico, sabendo-se que as alterações ecocardiográficas dependem da fase da doença (Feigenbaum, 2007; Otto, 2007).

A Ecocardiografia reúne uma série de características como método útil para a avaliação das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, possibilitando uma maior compreensão de toda a informação obtida e uma maior racionalização da sua utilização, quer no seguimento clínico quer na investigação.

Existem diversos índices quantitativos ou semiquantitativos para avaliação ecocardiográfica do desempenho ventricular, com maiores ou menores limitações à sua aplicabilidade e à informação obtida, bem como à familiaridade com o uso clínico, contudo a avaliação subjetiva e qualitativa com recurso ao método bidimensional continua a ter um papel importante na sua aplicação clínica e prognóstica (Feigenbaun, 2007).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

A ecocardiografia possui características peculiares para a avaliação da estrutura e da função cardíaca, uma vez que:

- Possui boa resolução espacial e temporal, permitindo adequada avaliação em todo o ciclo cardíaco;
- Possibilita a análise em tempo real, facilitando a comparação e a descoberta das diferentes alterações decorrentes de manobras provocativas;
- Permite a avaliação dinâmica de toda a estrutura cardíaca, facilitando a identificação das diversas anomalias que possam influenciar a função cardíaca, nomeadamente, peri cardiopatias, valvulopatias, miocardiopatias de diferentes etiologias, a presença de tumores intra ou extracardíacas, e alterações da contração segmentar regional ventricular;
- Permite a análise e a quantificação das dimensões das diferentes estruturas cardíacas, nomeadamente das ventriculares, no decorrer do ciclo cardíaco, em repouso ou sob stresse, com boa reprodutibilidade para estudos de seguimento;
- Não é invasiva, possuindo boa relação custo/benefício, facilitando estudos de larga escala;
- Apresenta boa portabilidade, possibilitando estudos associados a outros métodos diagnósticos, como nas salas de hemodinâmica ou em apoio ao “*follow-up*” de pacientes em locais restritos do hospital, fora do laboratório de ecocardiografia, como por exemplo nas unidades de cuidados intensivos, nos centros cirúrgicos, e outros (Graziosi, 1998).

O ecocardiograma tecidual é uma modalidade da ecocardiografia com capacidade de avaliar as velocidades de contração longitudinal miocárdica, sendo uma ferramenta útil que completa a ecocardiografia bidimensional ao analisar principalmente a contração radial miocárdica, tendo uma excelente resolução temporal e espacial. O Doppler Tecidual, a par de um melhor conhecimento da fisiologia cardíaca e da fisiopatologia, veio permitir analisar a função diastólica do ventrículo esquerdo pela associação de várias metodologias

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Doppler, melhorando sensivelmente a discriminação do método (Feigenbaun, 2007; Otto, 2007; Souza, 2001).

Esta avaliação qualitativa é rotineiramente aplicada na análise da contractilidade segmentar do VE, particularmente na investigação da doença coronária em repouso ou utilizando scores para análise da função regional, como os recomendados pela ASE.

Os métodos usuais para análise das funções sistólica e diastólica baseiam-se fundamentalmente nas técnicas do modo M, Bidimensional e Doppler, na combinação destas com dados estimados da pressão ventricular e da monitorização eletrocardiográfica, por forma a potenciar a informação obtida.

Com a ecocardiografia bidimensional, áreas, volumes e cálculos derivados de volumes, como a fração de ejeção são dados recomendados e facilmente exequíveis.

Com a ecocardiografia Doppler e Doppler Cor são possíveis de obter dados que oferecem informações sobre fluxos intracardíacos, sistólicos e diastólicos, que com o desenvolvimento dos mais recentes algoritmos, permitem a determinação da função e do enchimento ventricular, de vários índices, como o de desempenho miocárdico e também a avaliação da função diastólica (Otto, 2007; Souza, 2001).

Os princípios físicos do Doppler Tecidual são os mesmos do Doppler convencional. Ao fazermos variar a frequência dos ultrassons que emitimos, medimos as velocidades e o sentido do movimento dos glóbulos vermelhos. Quando no Doppler Tecidual queremos observar o deslocamento do miocárdio, filtramos as altas frequências para podermos dispor das mais baixas. As velocidades do sangue no músculo cardíaco são muito menores que as da corrente sanguínea, entre 0.05 a 0.1 m/s, produzindo sinais Doppler com amplitude muito maior. Ao colocarmos a amostra do Doppler Tecidual em determinado ponto do miocárdio, estamos a observar a direção e a velocidade daquele segmento miocárdico, em relação ao transdutor. O anel valvular mitral desloca-se em direção ao ápex do Ventrículo Esquerdo na sístole, originando uma onda positiva S, septal ou lateral, e ao afastar-se na diástole gera duas

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

ondas, E' e A', septal ou lateral correspondendo à proto e à telediástole (Feigenbaun, 2007).

As velocidades de deslocamento no músculo podem ser codificadas em cores e integradas no ecocardiograma bidimensional (Eco2D) e/ou no Modo M; o mapeamento do fluxo em cores quando o miocárdio se desloca em direção ao transdutor é codificado a vermelho e quando se afasta a azul, à semelhança do Doppler codificado em cor.

Esta técnica oferece a possibilidade de se poderem fazer medições simultâneas de pontos diferentes do miocárdio durante e após a realização do exame.

A possibilidade de uma rápida comparação qualitativa e quantitativa dos segmentos estudados fornece elementos para uma imediata avaliação funcional sistólica e diastólica do Ventrículo (Feigenbaun, 2007).

2. OBJETIVOS

A infeção por VIH-1 tornou-se uma doença crónica e controlável, com risco elevado de doença cardiovascular, graças à terapêutica antirretroviral, melhorando o prognóstico. A disfunção diastólica isolada pode ser a primeira manifestação e um marcador precoce de doença coronária.

Alguns estudos revelam uma elevada prevalência de disfunção diastólica e dos fatores de risco cardiovasculares do ventrículo esquerdo, em populações infetadas com VIH-1, contudo insuficientes para a confirmação em pacientes com ou sem terapêutica HAART, nomeadamente inibidores da protease (IP). (Cerrato et al., 2013; Reinsch et al., 2010)

O objetivo deste trabalho é avaliar o comportamento da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo dos doentes infetados pelo VIH-1, com ou sem terapêutica HAART, e com origem na consulta externa de Doenças Infeciosas de um Centro Hospitalar da região Norte de Portugal, através da realização de Ecocardiogramas modo M e Bidimensionais com Doppler pulsado e contínuo, Doppler/Côr e Doppler Tecidual, da análise do estadiamento clínico da doença e da evolução dos dados analíticos, bem como do contributo dos fatores de risco para a alteração das mesmas, procurando determinar-se o comportamento, a prevalência e as implicações clínicas da terapêutica HAART, na população em estudo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE.

3. MÉTODO

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Tipo de Estudo: Estudo Transversal

Local do Estudo: Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho E.P.E.

Duração do estudo: Novembro de 2011 a Maio de 2013.

População Alvo: Indivíduos observados na consulta externa de Doenças Infeciosas, infetados com o VIH-1, a efetuar medicação retroviral HAART e os observados pela primeira vez na consulta, ainda sem medicação.

Amostra: Pacientes divididos em dois grupos de estudo, sendo o primeiro sem terapêutica antirretroviral atribuída (ST) e outro a realizar terapêutica antirretroviral HAART

Critério de Inclusão: Homens ou mulheres de idades compreendidas entre 18 e 80 anos, *inclusivé*; diagnóstico de infeção VIH (independente da fase da doença e de estarem a fazer ou não terapêutica antiretroviral designada como de “alta atividade” – HAART: High Activity AntiRetroviral Therapy; realização do ecocardiograma/Doppler com a análise dos parâmetros enunciados.

Critério de exclusão: Doentes com mais de 65 anos, com doença cardíaca previamente diagnosticada ou que apresentem alterações valvulares associadas, constituindo-se como relevantes as consideradas para além do grau de ligeiro e como tal sujeitas ao critério de exclusão.

3.2. PARTICIPANTES

Foram consultados, retrospectiva e prospetivamente, os processos clínicos de doentes com infeção VIH e que tenham efetuado ecocardiografia transtorácica entre Novembro de 2011 e Maio de 2013, no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE. Na avaliação destes doentes

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

constavam os vários aspetos consignados nos critérios da *American Society of Echocardiography* e *European Association of Echocardiography* para a sua leitura e interpretação (Lang et al., 2006). Foram ainda usados outros critérios, publicados no livro de ecocardiografia de Feigenbaum (2007) e para classificar vários aspetos da função/disfunção diastólica, os publicados por Nagueh et al. (2009). Os diferentes critérios usados para classificar os achados ecocardiográficos serão devidamente identificados e referenciados mais adiante.

3.3. PROCEDIMENTO

Foram recolhidos do processo clínico, dados sócio-demográficos, antropométricos, antecedentes patológicos (diagnóstico definitivo e fatores de risco cardiovascular major: hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo), resultados referentes à infeção VIH e à sua fase de evolução (nomeadamente, ano do diagnóstico, duração da doença, número de linfócitos CD4 e CD8, carga vírica), resultados analíticos (hemograma, função renal, “função” hepática, perfil lipídico), dados sobre a terapêutica antiretroviral (precrita segundo critérios médicos que habitualmente indicam o início do tratamento farmacológico nos indivíduos com um número de linfócitos CD 4 < 350/mm³) e dados referentes aos ecocardiogramas transtorácicos efetuados retrospectiva e prospetivamente.

3.4. INSTRUMENTOS

3.4.1. Ecocardiograma

A avaliação ecocardiográfica foi realizada nos seguintes ecógrafos: Philips iE33, Philips Sonos 7500, e Siemens Acuson SC2000, com características equivalentes, e arquivada digitalmente.

O operador, “Técnico de Cardiopneumologia” foi sempre o mesmo - investigador principal - com conhecimento da condição patológica do doente, a fazer ou não terapêutica antiretroviral. Na colheita ecocardiográfica foi realizado um exame

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

standard, que comporta modo M, bidimensional, estudo Doppler, Doppler codificado em cor e Doppler Tecidual, considerando-se relevante os seguintes dados:

- Parâmetros obtidos por módulo M e 2-D:
 - as espessuras telediastólicas do septo interventricular e parede posterior,
 - a dimensão, área e volume da aurícula esquerda (AE);
 - os volumes telediastólico e telessistólico do ventrículo esquerdo (VE)
 - a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE);
 - a massa do VE e a massa do VE indexada à superfície corporal;
- Parâmetros obtidos por Doppler pulsado
 - fluxo mitral (onda E, A e ratio E/A).
- Parâmetros obtidos por Doppler Tecidual
 - Para avaliação da função diastólica, a onda e', a' no anel mitral a nível do septo interventricular e do segmento basal da parede lateral.
- Avaliação morfológica e funcional das estruturas valvulares
- Análise da contratilidade segmentar do miocárdio do VE,
- Avaliação da pressão sistólica na artéria pulmonar
- Avaliação do pericárdio.

3.4.1.1. Avaliação da função diastólica

No indivíduo com função diastólica normal a maior parte do enchimento ventricular ocorre no início da diástole, durante a fase de enchimento rápido, sendo relativamente pequena a contribuição da contração auricular. Nos doentes com alteração do relaxamento, o enchimento do ventrículo é menor na fase inicial da diástole ficando mais dependente da função auricular.

A avaliação da Função Diastólica do VE através do fluxo diastólico mitral com Doppler pulsado, faz-se calculando-se o tempo de desaceleração, as

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

velocidades das ondas E, A e o rácio E/A, e com Doppler Tecidual as ondas E', A' das paredes septal e lateral. Estas duas técnicas Doppler permitiram calcular as relações E'/E septal e lateral.

Com base na avaliação ecocardiográfica, integrando sobretudo os dados do Doppler do fluxo transmitral e do Doppler Tecidual, podem ser definidos quatro graus de disfunção diastólica (Figura 3). No indivíduo normal (painel A), ocorre um pico na velocidade do fluxo transmitral no início da diástole (onda E), seguido posteriormente de outro pico de velocidade durante a contração auricular - onda A.

No grau I de Disfunção Diastólica (painel B), ocorre um atraso do relaxamento que faz com que a velocidade do fluxo transmitral seja menor no início da diástole - há diminuição da velocidade da onda E, pelo que o fluxo é maior sobretudo durante a contração auricular - aumento da onda A, o que causa uma inversão da relação E/A e um aumento do tempo de desaceleração diastólico (DDT).

Com a progressão da DD, surge o grau II (painel C). A maior parte do enchimento do VE passa a ocorrer novamente no início da diástole uma vez que, com o agravar da disfunção diastólica, a pressão no VE no fim da diástole é tão elevada que a contribuição da contração da aurícula passa novamente a ser menor. Nesta fase o padrão do fluxo transmitral é semelhante ao do indivíduo normal - daí ser chamado de padrão "pseudo-normal", com uma onda E novamente superior à onda A.

O diagnóstico diferencial entre este grau II de DD e o normal faz-se sobretudo recorrendo à análise da velocidade do Doppler tecidual a nível do anel mitral, e mais concretamente, à relação E/e', que está aumentada em todos os graus de disfunção diastólica. Finalmente, com o agravamento da rigidez ventricular surge o padrão restritivo (painel D). Este caracteriza-se por um novo aumento da velocidade da onda E, que se torna muito elevada, mas com uma rápida desaceleração deste fluxo (diminuição do DDT). Este padrão restritivo está associado aos graus III e IV de DD (conforme este padrão seja ou não reversível, respetivamente) e está associado a um mau prognóstico (Carvalho, 2009).

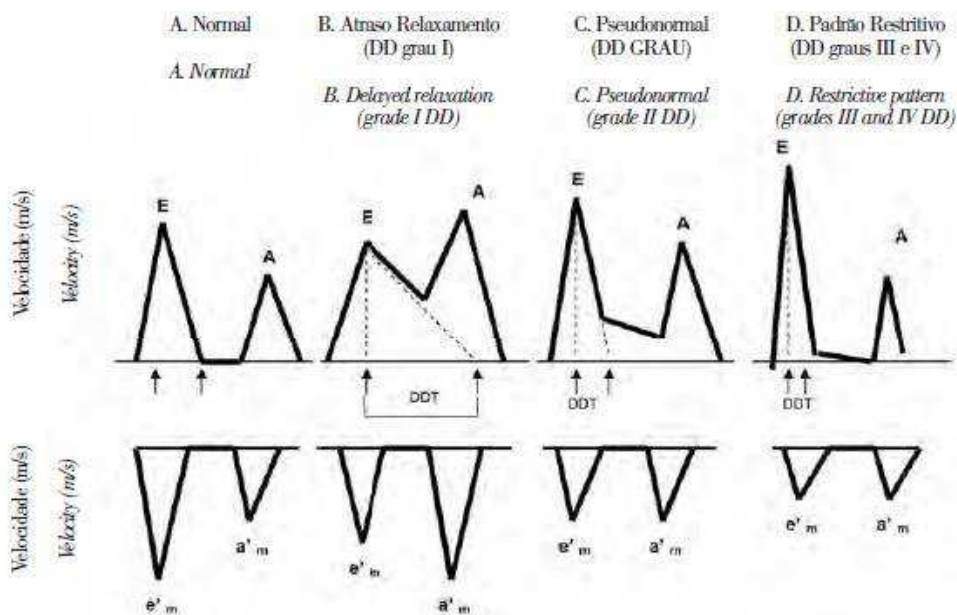
Os critérios usados para definir função normal ou anormal da diástole foram os propostos por Nagueh et al (2009) (Figura 4), não se tendo em consideração

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

neste trabalho, o volume da aurícula esquerda, mas apenas as velocidades da onda e' obtida por Doppler tecidual no septo interventricular e da parede lateral, próximo do anel mitral, o ratio E/A e o TD.

Considerou-se:

- função diastólica normal: $E'_{\text{septal}} \geq 8$; $E'_{\text{lateral}} \geq 10$;
- disfunção diastólica: $E'_{\text{septal}} < 8$; $E'_{\text{lateral}} < 10$;
- disfunção diastólica tipo I (alteração do relaxamento); disfunção ligeira: $E/A < 0,8$ e $TD > 200$ ms e $E/e' \leq 8$;
- disfunção tipo II (padrão pseudonormal); disfunção moderada: $E/A 0,8 - 1,5$; $TD 160 - 200$ ms e $E/e' 9-12$;
- disfunção tipo III (padrão restritivo); disfunção grave: $E/A > 2$; $TD < 160$ ms e $E/e' \geq 13$.



Legenda: DD - Disfunção diastólica; DDT - Tempo de desaceleração diastólica; E - velocidade de fluxo transmitral durante o enchimento ventricular precoce; A - velocidade de fluxo transmitral durante a contração auricular; e' - velocidade do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; a' - velocidade do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante a contração auricular.

Figura 3: Velocidade do fluxo transmitral avaliada por Doppler (imagem superior) e velocidade Doppler tecidual ao nível do anel mitral (imagem inferior) em corações normais e na presença de disfunção diastólica de graus variáveis (Carvalho & Leite-Moreira, 2009)

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

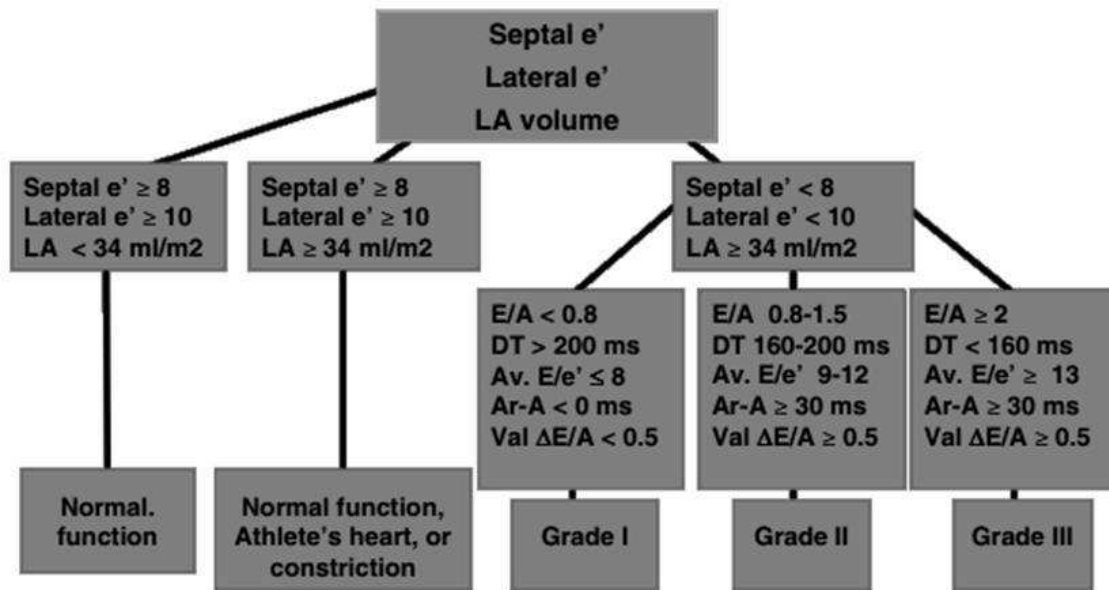


Figura 4: Algoritmo para caracterizar a função diastólica (Nagueh, et al., 2009)

3.4.1.2. Avaliação da função sistólica

É possível estimar a função sistólica global de ventrículo esquerdo, utilizando-se os mesmos critérios e "scores" para a análise da função regional, como por exemplo, o recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, em queo ventrículo é dividido em 17 segmentos, com uma respectiva pontuação conforme o padrão de contração regional (ou seja, normal = 1, hipocinésia = 2, acinésia = 3 e discinésia = 4), cuja soma é dividida pelo total de segmentos analisados para obtenção do respetivo "score" ("wall motion score index").

Os índices da fase de ejeção traduzem o desempenho global de ventrículo esquerdo e utilizam parâmetros adquiridos durante a ejeção ventricular. Embora sejam dependentes de pré e pós-cargas, das frequências cardíacas, da geometria ventricular e da contratilidade miocárdica, estão alguns deles, entre os mais popularmente utilizados clinicamente, contribuindo com importantes informações prognósticas.

Deste modo, a fração de encurtamento, a fração de ejeção, o débito cardíaco e o volume sistólico, fazem parte dos mais utilizados. O desempenho ventricular medido por estes métodos tem como denominador comum a estimativa do

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

volume sanguíneo ejetado ou as relações entre as dimensões do ventrículo esquerdo no final da diástole e da sístole. Os cálculos de dimensões e volumes ventriculares, pelos modos M e bidimensional, bem como suas respetivas vantagens e limitações, estão bem caracterizados pelas guidelines.

A fração de encurtamento (F_{enc}° %) baseia-se na relação entre os diâmetros transversais do ventrículo esquerdo, obtidos no final da diástole e no final da sístole, cujo cálculo é: $F_{enc}^{\circ} (\%) = (D_d - D_s)/D_d$, onde D_d = diâmetro diastólico final e D_s = diâmetro sistólico final, sendo expressa em percentagem. Os diâmetros podem ser obtidos tanto em modo M como em bidimensional, seguindo determinados padrões de referência (ou seja, perpendiculares às paredes ventriculares, na altura dos músculos papilares).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo segue o mesmo princípio da fração de encurtamento, sendo o cálculo porém baseado nos volumes ventriculares. É talvez o mais conhecido dos índices de desempenho ventricular. Vale a pena ressaltar que como os cálculos são volumétricos, baseados em fórmulas que utilizam dos diâmetros ventriculares, as variabilidades ou os erros de medição são elevados ao cubo.

O cálculo dos volumes telediastólicos e telessistólicos do VE foram estimados pelo método de *Simpson* e a fração de ejeção calculada pela fórmula – $FE = (VTD - VTS)/VTD \times 100\%$; (VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico) (Feigenbaum et al., 2007).

A FEVE, quando determinada por ecocardiografia tem como valores considerados:

- Normais entre 55 e 75%.
- Ligeiramente comprometida para valores entre 45-54%.
- Moderadamente comprometida para valores entre 30-44%.
- Severamente comprometida para valores inferiores a 30%. (Lang et al., 2005).

Apesar de sua sensibilidade à variação de cargas, a fração de ejeção é um índice bastante útil clinicamente, podendo representar a função contrátil ventricular em situações hemodinamicamente estáveis e/ou crónicas, devendo ter-se em

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

consideração o estado e as modificações da remodelagem ventricular (ou seja o stresse parietal). O débito cardíaco pode ser estimado a partir dos dados volumétricos obtidos por modo M e bidimensional, ou preferencialmente pelo Doppler. O débito cardíaco, na verdade, corresponde ao volume ejetado pelo ventrículo esquerdo em cada sístole (volume sistólico) por uma unidade de tempo (por exemplo, minuto). Portanto, através dos cálculos volumétricos de ventrículo esquerdo é possível estimar-se o volume sistólico que multiplicado pela frequência cardíaca, permite estimar o débito cardíaco.

A utilização do método Doppler tem a vantagem de não utilizar as suposições geométricas ventriculares dos métodos que se baseiam nos cálculos volumétricos e suas respectivas limitações, pois fundamenta-se na curva de velocidade do fluxo sanguíneo (Graziosi, 1998).

A ecocardiografia com *Doppler* tecidular permite avaliar a função cardíaca, complementando a ecocardiografia convencional, utilizando-se alguns dos índices medidos por este método para quantificar a função sistólica do ventrículo esquerdo, como os indicados na figura 5.

A ecocardiografia com Doppler tecidular pulsado é utilizada para análise da cinética longitudinal do anel mitral, devendo ser ajustando os ganhos de modo a obter-se um traçado bem definido, orientado pelo plano apical de quatro e duas câmaras da ecocardiografia convencional.

Com uma amostra de 0,5 cm colocada a nível do anel mitral, no local de união dos folhetos da válvula mitral, tendo-se especial atenção com a orientação do feixe de ultrassons para estar em paralelo com a direção do movimento do anel, procede-se à determinação da velocidade máxima da onda sistólica S ($V_{máxS}$) na curva do *Doppler* tecidular pulsado do septo interventricular e paredes lateral, inferior e anterior.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Age	35-44	45-54	55-64	65-75	P-value (ANOVA)	35-75
Septal annulus						
$S_{a_{septal}}$ (cm/s)	8.2 ± 1.4 (6.4-10.9)	8.2 ± 1.6 (5.9-11.0)	8.2 ± 1.6 (6.0-10.9)	7.6 ± 1.2 (5.2-9.8)	0.20	8.1 ± 1.5 (6.0-10.9)
$E_{a_{septal}}$ (cm/s)	9.5 ± 2.1 (6.1-13.3)	8.7 ± 1.7 (6.0-11.7)	8.1 ± 1.8 (5.4-11.4)	7.5 ± 1.4 (4.9-9.9)	<0.001	8.6 ± 1.9 (5.8-11.9)
$E/E_{a_{septal}}$ ratio	8.2 ± 2.1 (5.5-12.0)	8.5 ± 1.9 (5.9-12.2)	9.5 ± 2.6 (6.3-14.3)	8.9 ± 2.3 (6.1-13.3)	<0.001	8.7 ± 2.2 (5.7-12.8)
Lateral annulus						
$S_{a_{lateral}}$ (cm/s)	10.6 ± 2.4 (7.3-15.9)	10.3 ± 2.4 (6.7-14.7)	9.6 ± 2.3 (6.3-13.9)	9.9 ± 2.3 (5.9-14.5)	0.006	10.2 ± 2.4 (6.7-14.6)
$E_{a_{lateral}}$ (cm/s)	14.0 ± 3.0 (9.6-19.2)	12.3 ± 2.8 (8.2-17.5)	10.7 ± 2.5 (6.9-14.7)	10.5 ± 1.9 (7.3-13.6)	<0.001	12.2 ± 3.0 (7.9-17.6)
$E/E_{a_{lateral}}$ ratio	5.5 ± 1.4 (3.2-8.3)	6.1 ± 1.6 (3.9-9.2)	7.3 ± 2.4 (4.3-11.0)	6.3 ± 1.8 (3.9-11.4)	<0.001	6.3 ± 1.9 (3.8-9.6)
Average of septal and lateral annuli						
$S_{a_{mean}}$ (cm/s)	9.4 ± 1.7 (7.4-12.2)	9.3 ± 1.7 (6.9-12.6)	8.9 ± 1.7 (6.6-11.8)	8.7 ± 1.6 (5.9-12.2)	0.04	9.2 ± 1.7 (6.8-12.2)
$E_{a_{mean}}$ (cm/s)	11.7 ± 2.2 (8.5-15.2)	10.5 ± 2.0 (7.4-14.0)	9.4 ± 1.8 (6.3-12.4)	9.0 ± 1.4 (6.7-11.3)	<0.001	10.4 ± 2.2 (7.3-14.1)
$E/E_{a_{mean}}$ ratio	6.9 ± 1.5 (4.5-9.7)	7.3 ± 1.6 (5.1-10.4)	8.4 ± 2.4 (5.5-12.0)	7.6 ± 1.8 (5.0-12.0)	<0.001	7.5 ± 1.9 (5.0-10.8)

Figura 5: Valores de referência da velocidade S' e das relações E/A e E/E' septal e lateral (Chahal, et al., 2010).

3.4.2. Avaliação da gravidade da infeção HIV-1

O estadiamento da evolução da doença será analisado com base no enquadramento definido pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de ATLANTA e pela Organização Mundial de Saúde (Figuras 6 e 7), bem como através de elementos analíticos, valorizando-se as seguintes variáveis:

- Hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas, glucose, colesterol total, LDL e HDL;
- Proteína C reativa;
- Carga viral do VIH, contagem de linfócitos CD4 e CD8 e relação CD4/CD8.
- O contributo de outras variáveis para avaliação da alteração da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo será analisado através:
 - Dos Tipos e do Tempo de terapêutica;
 - De fatores de risco como, álcool, tabagismo, uso de drogas ilícitas, hipertensão arterial e diabetes;
 - Da idade, sexo e raça.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Categorias CD4	Categoria clínica		
	A -Assintomático -PGL ² -Infecção aguda de HIV ¹	B -Sintomático (Não A, não B)	C -Condições definidoras de SIDA
1) $\geq 500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
2) $200-499/\text{mm}^3$ (14-28%)	A2	B2	C2
3) $< 200/\text{mm}^3$ ($< 14\%$)	A3	B3	C3

¹ Primoinfecção aguda/HIV; ² Linfadenopatia progressiva generalizada

Figura 6: Estadiamento clínico para adolescentes e adultos Segundo o CDC (OMS, 2006)

Esta classificação é baseada em três intervalos de contagem dos linfócitos T CD4 e em três categorias do estadio clínico A, B e C. Quando a contagem de células CD4 é disponível, esta classificação pode orientar melhor o clínico para o momento de iniciar o tratamento antirretroviral.

Na evolução da infecção, uma vez que um indivíduo tenha tido uma condição clínica na categoria B, não poderá ser classificado de novo na categoria A quando aquela condição clínica se resolver; o mesmo é válido para a categoria C em relação à categoria B.

Todos os pacientes das categorias A3, B3 e C1, 2 e 3 são considerados como doentes com SIDA, baseado na presença de uma condição clínica definidora de SIDA e/ou $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$.

O sistema desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a infeção pelo VIH em adultos e adolescentes em 4 estadios clínicos, sendo que toda a pessoa infetada transmite o vírus em todos os estadios da infeção pelo VIH:

- Estadio I: Assintomático
- Estadio II: Sintomas menores (imunodeficiência leve)
- Estadio III: Sintomático do VIH (sintomas severos)
- Estadio IV: Evolução da SIDA (sintomas gravíssimos)

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
Assintomática ou linfadenopatia persistente e generalizada	Perda de peso < 10% do peso corporal. Manifestações mucocutâneas menores (prurido, dermatite seborreica, quelite angular, ulcerações orais recorrentes e onicomicoses) Herpes zoster em menos de 5 anos Infecções respiratórias recorrentes	Acamado menos de 50 % do tempo Perda de peso >10% do peso corporal. Diarreia crónica mais de um mês Febre há mais de um mês Candidíase oral Candidíase vaginal há mais de um mês Tuberculose Pulmonar nos últimos 12 meses Infecções bacterianas severas (piomiosites, abscessos, pneumonias etc) Leucoplasia oral pilosa	Acamado mais de 50% do tempo Caquexia Criptococose extra pulmonar Pneumocistose pulmonar Toxoplasmose cerebral Demência / Encefalopatia Candidíase esofágica Tuberculose extra pulmonar Linfoma Herpes simplex mais de um mês ou visceral Sarcoma de Kaposi Citomegalovirose Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) Micobacteriose atípica Carcinoma invasivo do colo do útero

Figura 7: Estadiamento clínico para adolescentes e adultos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006).

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS versão 20. Para as estatísticas descritivas foram calculadas médias, desvios padrão, frequências e percentagens.

Nas análises de comparação de médias o pressuposto de normalidade das variáveis quantitativas foi verificado com recurso aos testes Shapiro-Wilks e Kolmogorov-Smirnov. A homocedasticidade das variâncias foi verificada com recurso ao Teste de Levene. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP), para as variáveis quantitativas. Para comparar 2 grupos foi usado o teste t de Student. Quando os dados não tinham distribuição normal foi usado o teste de Mann-Whitney U. Para as variáveis categóricas foi usado o teste de Fisher (2x2) ou do Qui Quadrado.

Nas regressões logísticas foi verificado o pressuposto de ajustamento dos dados à distribuição binomial com recurso à estatística de Hosmer-Lemeshow. Para estas análises foi calculado o valor de Odds Ratio (OR) com o respetivo intervalo

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

de confiança (IC) a 95%. Foram realizados modelos uni e multivariados, estes com recurso ao método de seleção de variáveis *Backward*.

Nas regressões lineares os pressupostos de normalidade e independência dos resíduos foram verificados com recurso aos testes Shapiro-Wilks e Durbin-Watson, respetivamente. Foi também avaliada a existência de *outliers* utilizando para tal as distâncias de Mahalanobis. Por fim foi ainda avaliada a multicolineariedade entre covariáveis com recurso à medida VIF. Nestas análises foram calculados os coeficientes β e o respetivo IC a 95%. Tal como na regressão logística foram realizados modelos uni e multivariados, estes com recurso ao método de seleção de variáveis *Backward*.

Em todas as análises a margem de erro para assumir significância estatística foi mantida em 5%.

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas, analíticas e ecocardiográficas

Foram incluídos 212 doentes com infeção VIH (71% do sexo masculino, idade média de 42 ± 9 anos, 17% em estadio C3 de infeção) dos quais 151 (56%) estavam com HAART. As características clínicas, analíticas e ecocardiográficas dos doentes TAR e ST estão representadas na tabela 1.

Comparativamente com os doentes ST, os doentes TAR tinham maior média de idades (43 ± 8 vs 40 ± 10 , $p < 0.001$), maior prevalência de diabetes mellitus (6% vs 0%), maior média de colesterol total (188 ± 46 vs 167 ± 33 , $p < 0.0001$), LDL (113 ± 38 vs 167 ± 33 , $p = 0.018$), HDL (48 ± 18 vs 41 ± 14 , $p < 0.001$) e linfócitos CD4 nadir, menor carga viral e maior prevalência de co-infeção VHB/VHC (38% vs 16%, $p = 0.01$).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 1: Características clínicas, analíticas e ecocardiográficas dos doentes do grupo TAR e ST

	Total (n=212)	TAR (n=118)	ST (n=94)	Valor de p
Características clínicas				
Idade (anos)	42±9	43±8	40±10	<0.001
Homens	151 (71)	88 (75)	63 (67)	0.227
IMC (Kg/m ²)	28±40	25±4	33±6	0.128
Peso (Kg)	70±13	71±19	70±13	0.133
Hipertensão arterial	19 (9)	14 (12)	5 (5)	0.097
Diabetes Mellitus	7 (3)	7 (6)	0	0.016
Dislipidemia	54 (26)	44 (37)	10(11)	<0.0001
Tabagismo	112 (53)	56 (50)	49 (52)	0.188
Frequência cardíaca (bpm)	71±11	72±8	69±6	0.122
Estadio infeção VIH				
A1	21 (10)	9 (0.8)	12(13)	0.001
A2	40 (19)	25 (21)	15 (16)	
A3	59 (28)	20 (17)	39 (41)	
B2	8 (4)	8 (7)	0	
B3	18 (8)	17(14)	1(1)	
C2	6 (3)	4 (3)	2 (2)	
C3	36 (17)	34 (29)	2 (2)	
Co-infeção VHB/VHC	54 (25)	45 (38)	15 (16)	0.01
Parâmetros analíticos				
CD4 inicial (n/mm ³)	240±209	228±197	544±249	<0.001
CD4 corrente (n/mm ³)	544±267	537±261	546±313	0.526
CD4 nadir (n/mm ³)	163±148	158±137	376±252	<0.001
CD8 (n/mm ³)	909±399	938±504	1045±489	0.584
Relação CD4/CD8	1±3.4	0.67±0.5	0.95±3.7	0.147
Cópias RNA, (n/mm ³)	2291±10535	9x10 ³ ±7x10 ⁴	18x10 ⁶ ±6x10 ⁵	0.005
Proteína C reativa	0.37±0.6	0.39±0.6	0.32±0.6	0.371
Glicose (mg/dL)	93±18	91±18	88±12	0.128
Colesterol total (mg/dL)	190±45	188±46	167±33	<0.0001
LDL (mg/dL)	115±38	113±38	101±29	0.018
HDL (mg/dL)	49±18	48±18	41±14	0.001
Triglicerídeos (mg/dL)	137±75	137±75	122±57	0.115
Creatinina (mg/ dL)	1.02±3	0.98±3	1.09±3	0.147
Ureia (mg/ dL)	33±11	33±10	33±11	0.258
Sódio (mEq/ dL)	141±21	142±32	140±18	0.698
Parâmetros ecocardiográficos				
Área da AE (cm ²)	19±4	19±3	18±13	0.016
Volume da AE (mL)	55±14	55±14	50±13	0.006
Índice de volume da AE (ml/m ²)	30±7	30.4±6.5	28±11	0.045
Diâmetro telessistólico VE (mm)	52±4	52±3.7	52±4	0.659
Diâmetro telediastólico do VE (mm)	32±4	32±4.3	32±4.4	0.458
Volume telediastólico do VE, (mL)	116±30	117±29	110±29	0.258
Septo interventricular (mm)	8.4±1.3	8.5±1.3	8.4±1.3	0.592
Parede posterior (mm)	8.4±1.2	8.5±1.3	8.3±1.2	0.153
Índice de massa do VE (g/m ²)	92±25	90±20	94±30	0.153
Fração de ejeção do VE (%)	64±4.3	63±4	62±5	0.125
S´medial (cm/s)	8.3±1.4	8.2±1.5	8.9±6.6	0.789
S´lateral (cm/s)	10±2.5	10±2.6	10±2.6	0.470
DT (ms)	202±42			
E (cm/s)	78±18	78±18	78±16	0.369
A (cm/s)	66±15	67±15	62±13	0.017
RelaçãoE/A	1.2±0.3	1.2±0.3	1.3±0.4	0.015
E´medial	10±3	10±2.5	10±2.4	0.258
E´lateral	14±4	14±3.5	14.8±5.0	0.059
E/E´medial	7.8±2	10±2.5	10±2.4	0.478
E/E´lateral	5.8±1.6	6±1.7	5.8±1.8	0.985

Resultados apresentados em frequência n (%) ou média ± desvio padrão

4.2. Avaliação da Função Disfunção diastólica

4.2.1. Prevalência de Disfunção Diastólica

A prevalência de disfunção diastólica na população total foi de 22% (15.6% com disfunção diastólica de grau I e 6.6% com disfunção de grau II), sendo semelhante no grupo TAR versus grupo ST (25% vs 19.6%, $p=0.332$) (Tabela 2 e Figura 8).

Tabela 2: Avaliação da prevalência de Disfunção Diastólica na população total e de acordo com os grupos de tratamento

Classificação	Total n (%)	TAR n (%)	ST n (%)	Valor de p
Graus de Disfunção Diastólica				
Normal	161 (75.9)	87 (75)	74 (80.4)	0.332
Disfunção diastólica (DD)	47 (22)	29 (25)	18 (19.6)	
DD Grau I	33 (15.6)	20 (17.2)	13 (14.2)	0.631
DD Grau II	14 (6.6)	9 (7.8)	5 (5.4)	
Indeterminado	4 (1.9)	3 (2)	1 (1)	
E' medial <8 cm/s	45 (11.3)	24 (20.3)	21 (23)	0.693
E' lateral <8 cm/s	29 (13.6)	17 (14)	12 (13)	0.753
Índice vol. AE>34 mL/m²	51 (24)	34 (28.8)	17 (18.1)	0.069

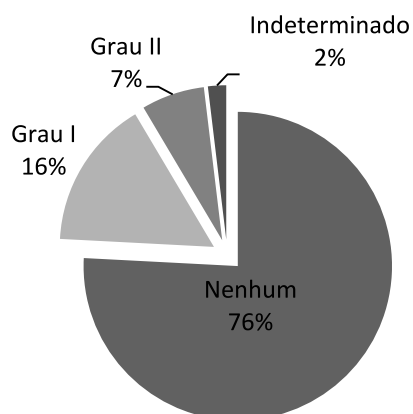


Figura 8: Distribuição da Disfunção Diastólica de acordo com o grau de disfunção (Nenhum, Grau I, Grau II ou Indeterminado)

4.2.2. Determinantes da Disfunção Diastólica

Os doentes com disfunção diastólica tinham significativamente maior média de idades, peso corporal, glicemia em jejum, colesterol total, LDL e de triglicérideos, e maior prevalência de hipertensão arterial e Diabetes mellitus.

Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao estadio da doença e parâmetros analíticos específicos da infeção VIH-1 como contagem de linfócitos CD4 corrente, CD4 nadir, CD8, relação CD4/CD8, carga viral e proteína C reativa (Tabela 3).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 3: Comparação dos doentes de acordo com a presença ou ausência de Disfunção Diastólica na população total

	Disfunção diastólica (n=47)	Sem Disfunção diastólica (n=161)	Valor de p
Características clínicas			
Idade (anos)	49±8	39±8	<0.001
Homens	36 (77)	114 (71)	0.436
IMC (Kg/m ²)	35±18	27±12	0.487
Peso (Kg)	76±17	69±15	0.016
Hipertensão arterial	9 (19)	10 (6)	0.007
Diabetes Mellitus	4 (8.5)	3 (1.9)	0.027
Dislipidemia	19 (40)	35 (22)	0.010
Tabagismo	24 (50)	31 (50)	0.188
Frequência cardíaca (bpm)	75.5±12	71±11	0.015
Estadio infeção VIH			0.129
A1	7(14)	11 (7)	
A2	11 (23)	27 (17)	
A3	3(6)	18 (11)	
B2	2 (4)	6 (4)	
B3	5 (11)	13 (8)	
C2	2 (4)	3 (2)	
C3	10 (21)	26 (16)	
Co-infeção VHB/VHC	14 (30)	63 (39)	0.888
Medicação TAR	29 (62)	87 (54)	0.352
Características analíticas			
CD4 inicial (n/mm ³)	296±113	301±258	0.926
CD4 corrente (n/mm ³)	490±236	559±289	0.126
CD4 nadir (n/mm ³)	202±105	206±199	0.903
CD8 (n/mm ³)	1057±485	965±503	0.270
Relação CD4/CD8	1.3±5.2	0.66±0.47	0.143
Cópias ARN, (n/mm ³)	8x10 ³ ±7x10 ⁴	9x10 ³ ±7x10 ⁴	0.525
Proteína C reativa	0.38±0.6	0.39±0.6	0.371
Glicose (mg/dL)	96±22	88±12	0.03
Colesterol total (mg/dL)	193±49	176±39	0.015
LDL (mg/dL)	118±39	106±36	0.041
HDL (mg/dL)	46±17	45±16	0.713
Triglicéridos (mg/dL)	150±74	126±65	0.038
Creatinina (mg/ dL)	0.77±0.2	1.12±3	0.57
Sódio (mEq/ dL)	145±36	139±2	0.043

Resultados apresentados em frequência n (%) ou média ± desvio padrão.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

A análise multivariada pelo método de regressão logística mostrou que a disfunção diastólica foi mais provável nos doentes com idade avançada (OR 1.12, IC a 95% 1.1 a 1.2, $p < 0.001$), LDL elevado (OR 1.01, IC a 95% 1 a 1.02, $p = 0.036$) e excesso ponderal (OR 1.02, IC a 95% 1 a 1.05, $p = 0.046$) (Tabela 4).

Tabela 4: *Análise Multivariada pelo método de regressão logística dos determinantes de Disfunção Diastólica na população total*

Variável	OR (IC a 95%)	P valor
Idade	1.12 (1.1;1.2)*	<0.001
LDL	1.01 (1;1.02)**	0.036
Peso	1.02(1; 1.05)***	0.046

*Aumento da probabilidade de disfunção diastólica na população VIH de 1.12 vezes por cada aumento de 1 ano de idade;** Aumento da probabilidade de disfunção diastólica na população VIH de 1.01 vezes por cada aumento de 1mg/dL de LDL sérico;*** Aumento da probabilidade de disfunção diastólica na população VIH de 1.02 vezes por cada aumento de 1 Kg de peso corporal.

Apesar de não se verificar associação entre a medicação HAART e disfunção diastólica (Tabelas 3 e 4), o efeito dos fatores metabólicos quando ajustado para a medicação HAART modifica-se verificando-se ausência de significância estatística para a Diabetes mellitus e hipertrigliceridemia e reduzindo o valor absoluto do OR para a hipertensão arterial, dislipidemia, colesterol total e peso (Tabela 5). Por outro lado, na análise multivariada a idade foi o único fator identificado como determinante independente de disfunção diastólica no grupo ST e, além da idade, a hipertensão arterial, Diabetes mellitus, a hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e obesidade foram os determinantes de disfunção diastólica no grupo TAR (Tabela 6).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 5: Efeito da Idade, Diabetes, Glicose, Dislipidemia, Colesterol Total, LDL, Triglicerídeos e Peso ajustado para a Medicação

Variável	OR Bruto (IC a 95%)	Valor de P	OR Ajustado (IC a 95%)	Valor de P
Hipertensão arterial	3.6 (1.4;9.4)	0.007	3.4 (1.3;9.1)	0.013
Diabetes mellitus	4.9 (1.1;23)	0.027	4.5 (0.9;21)	0.060
Glicose	1.03 (1.01;1.05)	0.030	1.03 (1.01;1.05)	0.012
Dislipidemia	2.4 (1.2;4.8)	0.010	2.3 (1.2; 4.7)	0.020
Colesterol total	1.01 (1;1.2)	0.015	1.01 (1; 1.02)	0.031
LDL	1.01 (1;1.02)	0.040	1.01 (0.99; 1.02)	0.045
Triglicerídeos	1.01(1;1.01)	0.038	1 (0.9;1.01)	0.070
Peso	1.2(1.1;1.3)	0.016	1.02 (1; 1.04)	0.020

Tabela 6: Análise Multivariada pelo método de regressão logística dos determinantes de disfunção diastólica de acordo com o grupo de tratamento

Variável	Grupo TAR		Grupo ST	
	OR (IC a 95%)	Valor de P	OR (IC a 95%)	Valor de P
Idade	1.2 (1.1;1.3)	<0.001	1.08(1.02;1.14)	0.008
HTA	3.6 (1.15;11.5)	0.028		0.487
Diabetes	4.5 (1.1;21)	0.045		0.369
Glicose	1.03 (1.01;1.06)	0.022		0.330
Dislipidemia	1.8 (0.76; 4.2)	0.188		0.070
Colesterol total	1.01 (1; 1.02)	0.015		0.978
LDL	1.01 (0.99; 1.02)	0.030		0.999
Triglicerídeos	1 (1;1.01)	0.080		0.408
Peso	1.02 (1; 1.04)	0.758		0.230
IMC	1.13(1.01;1.25)	0.032		0.589

4.2.3. Determinantes do E´Medial

Os determinantes independentes do E´medial na população total, nos grupos TAR e ST estão representados na Tabela 5 e Figuras 9 e 10. Pelo método de regressão linear simples verificou-se que na população total o aumento da idade ($r = -0.42$, $p < 0.001$), do colesterol total ($r = -0.18$, $p = 0.011$) e do Índice de massa do VE ($r = -0.21$, $p = 0.002$) esteve correlacionado com a diminuição do E´medial.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

No grupo ST a idade ($r=-0.41$, $p<0.001$) foi o único determinante independente do E' medial e no grupo TAR o aumento da idade ($r=-0.46$, $p<0.001$), do colesterol total ($r=-0.27$, $p=0.003$) e do peso ($r=-0.24$, $p=0.01$) correlacionaram-se com a diminuição do E' medial.

Tabela 7: *Determinantes Multivariados do E' medial pelo método de regressão linear simples*

Variável	Amostra Total		
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0,099	(-0,131; -0,066)	<0.001
Colesterol Total	-0.018	(-0.037;0.001)	0.024
Índice de Massa do VE	-0.013	(-0.025; -0,001)	0.045
Grupo TAR			
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0.131	(-0.179;-0.083)	<0.001
Colesterol total	-0.013	(-0.022;-0.005)	0.003
Peso	-0.039	(-0.069;-0.009)	0.011
Grupo ST			
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0.076	(-0.12;-0.031)	0.001

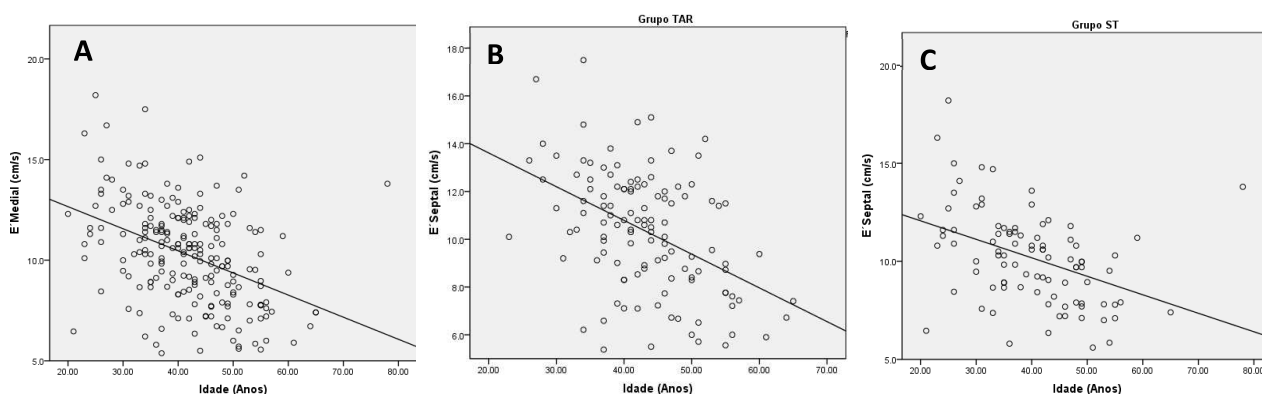


Figura 9: Associação entre o E' medial e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B) e ST (C)

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

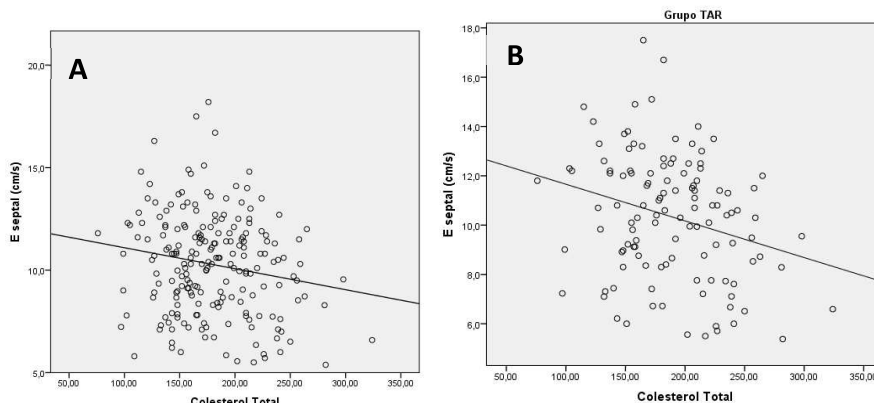


Figura 10: Associação entre o E' medial e o Colesterol Total na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B)

4.2.4. Determinantes do E' lateral

Os determinantes independentes do E' Lateral na população total, grupos TAR e ST estão representados na Tabela 8 e Figura 11 e 12). Pelo método de regressão linear simples verificou-se que na população total o aumento da idade ($r = -0.52$, $p < 0.0001$) e o aumento dos triglicérides ($r = -0.23$, $p = 0.001$) estiveram correlacionados com a diminuição do E' lateral.

No grupo ST a idade ($r = -0.54$, $p < 0.001$) foi o único determinante independente do E' lateral e no grupo TAR o aumento da idade ($r = -0.47$, $p < 0.001$), dos triglicérides ($r = -0.24$, $p = 0.009$) correlacionaram-se com a diminuição do E' lateral.

Tabela 8: Determinantes Multivariados do E' lateral pelo método de regressão linear.

Variável	Amostra Total		
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0.258	(-0.275; -0.168)	<0.0001
Triglicérides	-0.01	(-0.017;-0.003)	0.025
Grupo TAR			
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0.179	(-0.247;-0.111)	<0.0001
Triglicérides	-0.010	(-0.017;-0.003)	0.017
Grupo ST			
	β	IC 95%	p-valor
Idade	-0.249	(-0.336;-0.162)	<0.0001

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

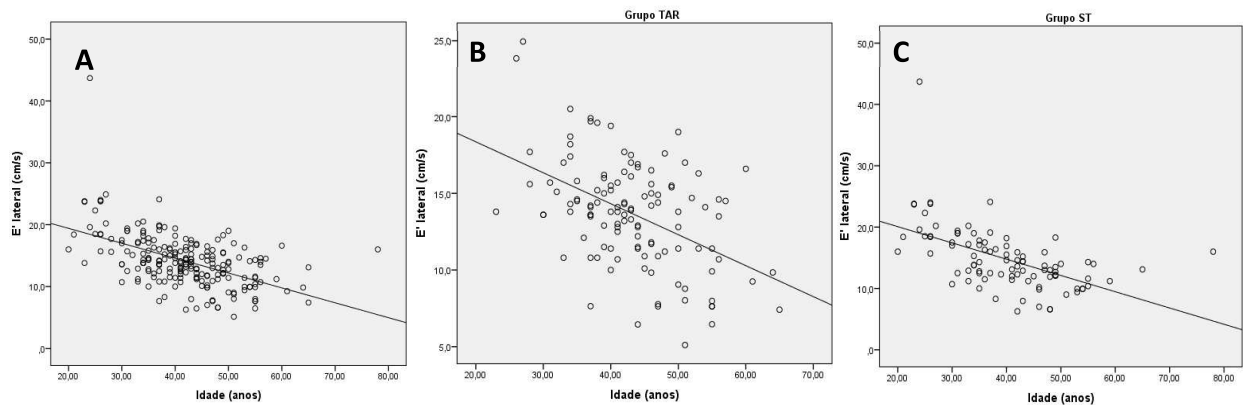


Figura 11: Associação entre o E' Lateral e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento TAR (B) e ST (C)

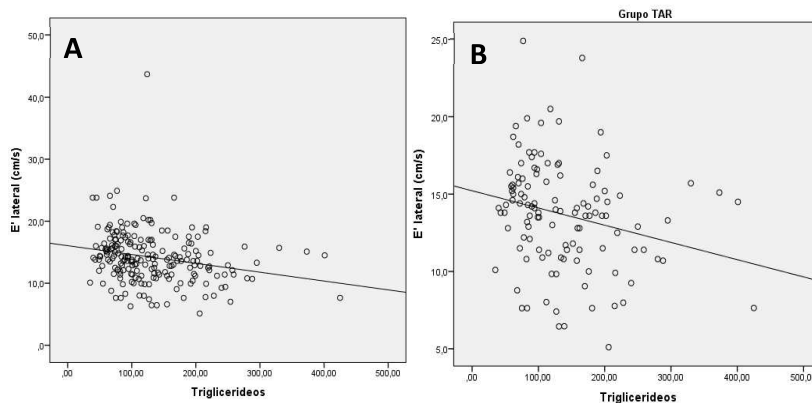


Figura 12: Associação entre o E' Lateral e a Idade na População Total (A) e de acordo com o grupo de tratamento e TAR (B)

4.2.5. Determinantes do Índice de Volume da Aurícula Esquerda

Os determinantes independentes do Índice de volume da aurícula esquerda na população total estão representados na Tabela 9 e Figura 13. Pelo método de regressão linear simples verificou-se que na população total o aumento do índice de massa do VE (r 0.142, $p=0.039$) esteve correlacionado com o aumento do índice de volume da aurícula esquerda.

Não foram identificados determinantes independentes do índice de volume da aurícula esquerda no grupo TAR e ST.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 9: *Determinantes Multivariados do IVAE pelo método de regressão linear*

Variável	β	IC 95%	p-valor
Índice de massa do VE	0,039	(0.002; 0.076)	0.039

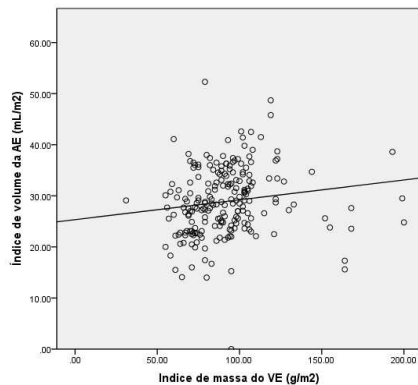


Figura 13: *Associação entre o IVAE e Índice de massa do VE na População Total*

4.3. Avaliação da Função sistólica

4.3.1. Prevalência da disfunção sistólica

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava diminuída em apenas um doente mas em 67% dos doentes pelo menos um dos parâmetros de disfunção sistólica (S' medial, S' lateral ou fração de ejeção) estava diminuído, não havendo diferenças de prevalência entre os grupos de tratamento ($p=0.222$). O S' medial foi o parâmetro de disfunção sistólica que com maior frequência se encontrava diminuído tanto na população geral, grupo TAR e grupo ST (cerca de $\frac{3}{4}$) (Tabela 10; Figura 14).

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 10: Avaliação da Prevalência de Disfunção Sistólica na população total e de acordo com os grupos de tratamento

Classificação	Total (n=212)	TAR (n=118)	ST (n=94)	Valor de P
Normal	49 (23)	27 (23)	22 (24)	0.222
Disfunção sistólica	141 (67)	91 (70)	71 (62)	
S´medial <8 cm/s	131 (73)	88 (75)	67 (76)	0.979
S´lateral <10 cm/s	73 (34)	41 (35)	32 (34)	0.959
Fração ejeção <50%	1 (0.5)	1 (0.8)	0	
S´lateral (cm/s)	10±2.6	10±2.6	10±2.6	0.250
S´medial (cm/s)	8.2±1.5	8.2±1.5	8.9±6.6	0.560
Fração ejeção VE (%)	63±4.0	63±4.0	62±5	0.580

Resultados apresentados em frequência n (%) ou média ± desvio padrão.

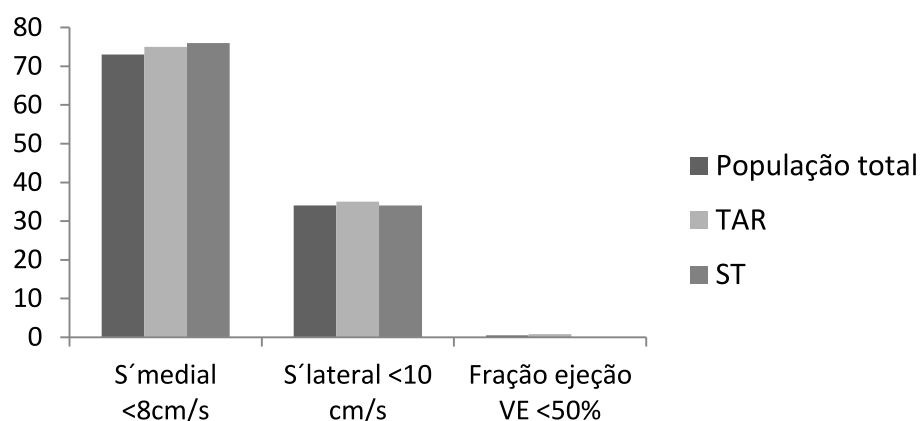


Figura 14: Distribuição das frequências de parâmetros de Disfunção Sistólica na população geral e de acordo com o grupo de tratamento

4.4. Determinantes da disfunção sistólica

Na população total verificou-se que a diminuição do S´lateral (r 0.12, p <0.12) e o aumento do diâmetro telessistólico do ventrículo esquerdo (r -0.26, p <0.001) estiveram correlacionados com a diminuição da fração de ejeção; não se verificou associação significativa entre a fração de ejeção e os fatores metabólicos ou parâmetros analíticos específicos da infeção VIH-1 (Tabela 11). Não foram identificados determinantes do S´medial ou S´lateral na população total, grupo TAR ou ST.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

Tabela 11: *Análise Univariada pelo método de regressão linear simples dos determinantes de disfunção diastólica de acordo com o grupo de tratamento*

Variável	S' medial		S' lateral		Fração de ejeção	
	β	Valor de p	B	Valor de p	β	Valor de p
Idade	-0.029	0.382	-0.055	0.303	-0.022	0.502
HTA	-0.638	0.508	-0.602	0.327	0.148	0.893
Diabetes	0.739	0.672	0.021	0.062	-1.8	0.303
Glicose	0.002	0.906	-0.445	0.650	-0.02	0.232
Colesterol total	-0.013	0.08	-0.004	0.341	-0.01	0.271
IMC	0.959	0.959	-0.002	0.724	0.001	0.940
CD4/CD8	0.751	0.751	-0.060	0.405	0.396	0.396
Cópias de VIH	-2.5×10^{-7}	0.505	-2.27×10^{-7}	0.660	-5.86×10^{-7}	0.464
Proteína C reativa	0.589	0.434	-0.497	0.202	-0.096	0.860

5. DISCUSSÃO

A prevalência e a incidência da infeção VIH não mostram sinais de redução estimando-se que nos EUA 1,2 milhões de pessoas vivam com esta infeção e que 56000 novos casos sejam diagnosticados por ano (Hall et al 2008). Estima-se também, que no mundo, presentemente, cerca 33 milhões de pessoas vivam com a infeção VIH (United Nations, 2011) e que em Portugal existam cerca de 40000 pessoas infetadas pelo VIH.

Com a introdução da terapêutica antiretroviral HAART, têm sido relatadas taxas elevadas de doença cardiovascular entre os indivíduos infetados pelo VIH, sobretudo as relacionadas com o processo aterosclerótico mais intenso e mais precoce. Porém, a incidência de doença miocárdica nos doentes infetados com VIH, na era pós introdução da terapêutica HAART permanece ainda desconhecida e tem sido matéria de intenso debate (Kristoffersen et al, 2008).

Nesta população de doentes com infeção VIH-1 a prevalência de disfunção diastólica foi de 22%, a maioria com disfunção diastólica de grau I, e não foi diferente entre os grupos de tratamento TAR e ST (25% vs 19,6%, $p=0,332$).

No estudo de Nayak et al. (2009), demonstrou-se uma prevalência de DD de 37% em doentes infetados sem sintomas cardiovasculares. No grupo de Schuster et al. (2010), cerca de 64%, sem indicação de doenças cardiovasculares e no de Reinsch et al. (2010), cerca de 48%, com 45% dos casos incluídos nos grupos de disfunção diastólica ligeira (36%) e moderada (9%) e cerca de 3% estavam incluídos no grupo de disfunção severa. Mais recentemente, numa meta-análise de 2.242 doentes provenientes de 11 estudos, efetuada pelo grupo de Cerrato et al. (2013) a disfunção diastólica foi de 43,38% sendo de grau I (31,85%), grau II (8,53%) e grau III (3,02%). Num estudo efetuado pelo grupo de Oliviero et al. (2010) com doentes naïves, a prevalência de disfunção (relaxamento anormal ou pseudonormal) foi de 36% vs 9% no grupo de controlo ($p<0,001$).

Na análise multivariada do grupo Cerrato et al. (2013), a hipertensão arterial e a idade mais alta foram os preditores de disfunção diastólica do VE, o mesmo sucedendo no grupo de Reinsch et al. (2010), onde os doentes com mais de 55

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

anos apresentavam igualmente valores tensionais, de dislipidemia e diabetes *mellitus* mais elevados, sendo

Na população com disfunção diastólica do grupo de Reinsch et al. (2010) cerca de metade eram fumadores, 60% tinham hiperdislipidemia, 7% desconheciam que tinham diabetes *mellitus* e cerca de um terço apresentava hipertensão arterial, contudo, a associação VIH e síndrome metabólica, identificada com lipodistrofia, resistência à insulina, intolerância à glucose, triglicédeos elevados, baixo HDL colesterol e hipertensão arterial, como elementos mais frequentes, não se revelou estatisticamente significativa. Os achados sugerem contudo uma progressiva caminhada para a síndrome metabólica, nomeadamente nos doentes com lipodistrofia, havendo um alto risco de disfunção diastólica, devendo os efeitos da medicação HAART ser tidos em conta no seguimento clínico dos mesmos.

A diferença na prevalência verificada nestes 2 estudos, pode dever-se aos critérios para definir a disfunção diastólica que no estudo de Reinsch et al (2010) contemplou critérios diversos, os preconizados pela American Society of Echocardiography de 2003 (Cheitlin et al., 2003). Estes critérios incluem entre outros diferentes: o tempo de relaxamento isovolumétrico, as velocidades das ondas sistólica e diastólica e os seus *ratio* na veia pulmonar, a reversão sistólica do fluxo na aurícula, e a propagação do fluxo por Doppler a cores. Também Hsue et al. (2010) mostraram que 50% dos 196 doentes infectados pelo VIH apresentavam uma disfunção diastólica do tipo ligeiro (tipo I – alteração do relaxamento). Mais uma vez esta diferença pode ser explicada pelos critérios usados serem também diversos. No estudo de Hsue et al. (2010) foram também usados parâmetros do fluxo das veias pulmonares não usados no presente estudo. No estudo de Reinsch et al. (2010) os doentes com disfunção diastólica, comparativamente com os que tinham função diastólica normal, eram em média mais velhos (47 anos vs 40 anos), tinham um IMC (27 vs 24 Kg/m²) e colesterolemia (214 vs 202 mg/dL) mais elevados e uma maior prevalência de hipertensão arterial (30% vs 10%; odds ratio de desenvolverem disfunção diastólica 4 vezes maior) e diabetes mellitus (7% vs 2%; odds ratio 1,5 vezes maior). No presente estudo, os doentes com disfunção diastólica tinham uma

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

prevalência da hipertensão arterial maior do que os doentes sem disfunção diastólica (19% vs 6%; $p=0,02$).

No nosso estudo a disfunção diastólica foi predominantemente do tipo I (ligeira) tal como nos estudos de Reinsch et al (2010) e de Hsue et al (2010).

Na nossa população os determinantes independentes de disfunção diastólica foram a idade avançada, o LDL elevado e o excesso de peso. Apesar da prevalência de disfunção diastólica não ter sido diferente entre os grupos de tratamento, na análise dos determinantes de acordo com o grupo de tratamento verificamos que a idade foi o único determinante independente nos doentes *naive* e os fatores metabólicos foram apenas associados à disfunção diastólica no grupo sob HAART, por outro lado verificamos modificação do efeito destes fatores quando ajustamos para a medicação. Estes dados sugerem que medicação interage com os fatores metabólicos no desenvolvimento de disfunção diastólica potenciando o seu efeito ou sendo ela a causa da Síndrome metabólica. Além disso, na análise dos determinantes de acordo com o grupo de tratamento verificamos que a idade foi o único determinante de disfunção diastólica no grupo sem tratamento.

Sendo assim, a menor prevalência de disfunção diastólica no nosso estudo em relação aos anteriormente citados poderá dever-se ao facto da nossa frequência de doentes *naive* ser superior e da idade média, prevalência de Hipertensão arterial e de Diabetes *mellitus* serem inferiores.

No nosso estudo, a fração de ejeção do estava diminuída em apenas um doente mas em 67% dos doentes pelo menos um dos parâmetros de disfunção sistólica (S' medial, S' lateral ou fração de ejeção) estava diminuído, não havendo diferenças de prevalência estatística entre os grupos em presença. Não se verificou associação significativa entre os parâmetros de função sistólica fatores metabólicos ou parâmetros analíticos

No grupo de Cerrato et al. (2013), a incidência de disfunção sistólica do VE foi de 8,33%. Na análise multivariada verificaram-se como preditores da disfunção

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

sistólica, uma alta sensibilidade dos níveis de proteína C-reativa $< 5\text{mg/L}$, os índices elevados de tabagismo e a história prévia de enfarte agudo do miocárdio. Concorrendo para a incidência da disfunção sistólica e diastólica estiveram os fatores de risco tradicionais e uma baixa taxa de doença arterial coronariana prévia.

A disfunção sistólica subjacente a cerca de 50% dos casos de insuficiência cardíaca em Portugal tem como um fator de risco associado a idade. Em Portugal os autores do estudo EPICA (Ceia et al, 2002) estimaram uma prevalência global de IC em 4,3%, mas indivíduos com idades compreendidas entre 60 e 69 anos tinham uma prevalência de 8% e acima dos 80 anos de 16%. Neste estudo a média de idades foi de cerca de 42 anos nos doentes a fazer terapêutica HAART e 40 anos nos doentes não medicados, médias essas similares às do estudo já mencionado de Kristoffersen et al e de Reinsch et al (2010) o que pode explicar o não registo de disfunção sistólica no presente estudo.

No entanto, noutro estudo, Hsue et al (2010) mostraram que 4% de 196 doentes infetados com o VIH desenvolveram disfunção sistólica (definida como FE $< 50\%$). A muito baixa prevalência de disfunção sistólica neste estudo pode ser explicada também, pelo facto desta acontecer, sobretudo na fase avançada da infeção VIH caracterizada pelo baixo número de linfócitos CD4. Neste estudo o número de CD4 esteve sempre acima de $350/\text{mm}^3$ nos doentes sem tratamento. Nestes casos, a mortalidade cardiovascular associada à infeção VIH depende muito mais da aceleração do processo aterosclerótico (Boccaro, 2008) sendo mesmo uma das principais causas de morte em indivíduos infetados com mais de 55 anos. Lewden et al (2007) mostraram que nos indivíduos infetados pelo VIH que mantenham um número de CD4 sustentadamente acima de $500/\text{mm}^3$, tem uma mortalidade semelhante à dos indivíduos da população geral.

Em suma, é importante referir que neste estudo ficou também reforçado o que já sabe, i.e, que a prevalência do tabagismo entre os indivíduos infetados pelo VIH é grande (cerca de 50%) como prolificamente publicado (por exemplo por Boccaro et al. (2008) ou por Friis-Moller et al. (2003) no contexto do estudo DAD. Também estes últimos autores mostraram no estudo DAD (que envolveu cerca

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

de 23000 doentes infetados pelo VIH) que as prevalências da hipertensão arterial, da diabetes *mellitus* e da dislipidemia são semelhante às encontradas no presente estudo (inferiores aos registados globalmente para a população portuguesa: que é de 40% para a hipertensão arterial, 12,7% para a diabetes *mellitus* e mais de 50% para a dislipidemia; superiores aos registados para o tabagismo que é de cerca de 15-20%). Neste estudo, tal como nos estudos já citados (entre muitos outros) também ficou demonstrado que a terapêutica HAART pode associar-se a um aumento da prevalência da hipertensão arterial, da diabetes *mellitus* e da dislipidemia.

6. CONCLUSÃO

Este estudo mostra que em indivíduos infetados pelo VIH assintomáticos, a prevalência da disfunção diastólica documentada por ecocardiografia é inesperadamente elevada (cerca de 22% segundo os critérios menos exigentes) embora inferior à publicada por outros autores (prevalências estimadas em cerca de 50%). Associaram-se à disfunção diastólica um aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo e um aumento do diâmetro da aurícula esquerda e um aumento da prevalência da hipertensão arterial. A prevalência de tabagismo foi de 50% que é superior à prevalência global da população portuguesa. Os doentes submetidos a terapêutica HAART tiveram maior prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes *mellitus* do que os que não foram submetidos àquela terapêutica.

Em muitos estudos, a disfunção sistólica e diastólica é um achado comum em doentes sintomáticos infetados com o VIH, independentemente de estarem ou não sob medicação HAART. Os doentes tratados com os novos agentes retrovirais mostram uma maior incidência de eventos cardiovasculares que têm sido relacionados com os efeitos metabólicos da terapêutica HAART, podendo as alterações cardíacas subclínicas aparecer em estadios precoces da infeção. Nesta população de doentes VIH-1a prevalência de disfunção diastólica foi elevada para a idade mas não esteve associada à terapêutica antiretroviral; os determinantes da função diastólica foram a idade e os fatores de risco metabólico. Para a função sistólica não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento.

Este trabalho alerta para a necessidade de mais estudos prospetivos que possam esclarecer o mecanismo da disfunção diastólica em doentes infetados com o VIH, bem como clarificar se a presença de DD nestes doentes constitui uma primeira indicação de doença cardíaca e um precoce indicador de doença coronária.

7. REFERÊNCIAS

- Arshad, A. B. (2000). Cardiac complications of human immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. *Heart Disease*, 2(2), 133-145.
- Aurigemma, G. G. (1995). Noninvasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. *Curr Probl Cardiol*, 20(6), 374.
- Barbaro, G., 2002. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation*, 1420-1425.
- Buchalter, M.B. (1990). Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation*, 81(4), 1236-1244.
- Carvalho, R. F. & Leite-Moreira, A. (2009). Fisiopatologia da insuficiência cardíaca com FE preservada e suas implicações terapêuticas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28(1), 63-82.
- Cerratal, E. et al. (2013). Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *European Heart Journal*, 34(19), 1432-1436.
- Chahal, N. et al. (2010). Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *European Journal of Echocardiography*, 11(1), 51-56.
- Dumesnil, J. (1979). A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation*. 59(5), 1024-1034.
- Feigenbaun, H. A., 2007. Ecocardiografia. Rio de Janeiro: Nova Guanabara.
- Graziosi, P. (1998). Análise ecocardiográfica da estrutura e da função sistólica ventricular esquerda na hipertensão arterial. *HiperAtivo*, 5(2), 161-174.
- Groban, L. (2012). Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *Chest*, 128(5), 3652-3663.
- Hajjar, L. A., et al. (2005). Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(5), 363-377.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

- Hernández, F. R. (2001). Disfunción diastólica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev.Esp. Cardiol*, 54(10), 1183-1189.
- João, I. M. (2003). Manifestações Cardíacas da Infeção pelo HIV. Santarém: Associação Lusófona (Eds.).
- Lacalzada, J. et al. (2011). Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. In R. M. Fleming (Ed.), *Computed Tomography and Nuclear Cardiology*. Rijeka: InTech
- Lang, R. M. et al. (2006). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *Eur J Echocardiography*, 7, 79-108
- Leite-Moreira, A. (2006). Current perspectives in diastolic dysfunction. *Heart*, 92(5), 712-718.
- Mello, A. R. (2008). Lipodistrofia no uso da terapia antiretroviral com inibidores da protease no HIV. *Saúde & Ambiente em Revista*, 3(1), 66-75.
- Nagueh, S. et al. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of American Society of Echocardiography*, 22(2), 107-133.
- Nayak, G. et al. (2009). Disfunção diastólica cardíaca é prevalente em pacientes infetados pelo HIV. *AIDS Patient Care*, 23(4), 231-238.
- Oliviero, U. et al. (2010). Impaired diastolic function in naïve untreated human immunodeficiency virus infected patients. *World J Cardio*, 2(4), 98-103.
- OMS (2003). *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach* [revision]. Geneva: OMS.
- OMS (2006). *Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case. Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. Geneva: Center for Disease Control & Prevention (CDC).
- OMS (2011). *Unparalleled global progress in HIV response but sustained investment vital*. Geneva: UNAIDS.
- Otto, C. (2007). *Practice of Clinical Echocardiography* (3 ed.). Philadelphia: Elsevier.

Avaliação por Ecocardiografia da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo, em Doentes infectados pelo VIH, com e sem terapêutica HAART

- Reichek, N. (1991). Magnetic resonance imaging for assessment of myocardial function. *Magn Reson Q*, 7(4), 255-274.
- Reinsch, N. et al. (2010). Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin. Trials*, 11(3), 103-156.
- Schiller, S. P. (1989). Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Echocardiogr*, 2, 358-367
- Shorton, D. S. (1996). *Cardiac Imaging. A Companion to Braunwald's Heart Disease* (2 ed.) W.S. Philadelphia: Saunders Company.
- Silva, C., et al. (2003). *O Ecocardiograma no Apoio à Decisão Clínica* (3 ed.). Rio de Janeiro: Artes Médias.
- Souza, A. (2001). Novos métodos de avaliação da função diastólica. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, 14, 13-28.
- United Nations (2011). Implementation of the declaration of commitment on HIV/AIDS and the political declaration on HIV/AIDS. *United Nations* (65th session). Presented at 2011 High Level Meeting on Aids.
- Veras, N. M. (2007). Resistência do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 aos inibidores de protease em amostragem do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal no ano de 2002. *Ciências Saúde*, 18 (1), 25-31.
- Vuille, C. W. (1994). *Left ventricle I: General considerations, assessment of chamber size function*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Werneck, G. et al. (1999). Avaliação Ecodopplercardiográfica em Pacientes HIV Positivos em Diferentes Estágios da Doença. *Arq. Bras. Cardiol*, 73(2), 157-162.
- Yunis N.A. (1998). Cardiac manifestations of HIV/AIDS: A review of disease spectrum and clinical management. *J AIDS Hum Retrovirol*, 18(2), 145-154.