

MAURICIO LAERTE SILVA

**A FUNÇÃO CARDÍACA DIASTÓLICA EM CRIANÇAS
PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

**Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Santa
Catarina, para a obtenção do Grau de
Mestre no Curso de Pós-Graduação
em Ciências Médicas.**

FLORIANÓPOLIS – SC

JUNHO de 2000

MAURICIO LAERTE SILVA

**A FUNÇÃO CARDÍACA DIASTÓLICA EM CRIANÇAS
PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
obtenção do Grau de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho
Orientadora: Prof^ª Dra. Maria Marlene de Souza Pires
Co-orientadora: Prof^ª Dra. Silvia Modesto Nassar

FLORIANÓPOLIS - SC

JUNHO de 2000



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

MAURICIO LAERTE SILVA

ESSA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS

COM ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM PEDIATRIA E APROVADA EM SUA FORMA
FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Prof. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Profa. Maria Marlene de Souza Pires
Orientadora

Prof. Nelson Itiro Miyague
Membro

Prof. Mário Sérgio S. A. Coutinho
Membro

Prof. Mauricio José Lopes Pereima
Membro

Florianópolis, 30 de junho de 2000.





Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATO: MAURICIO LAERTE SILVA

A partir das quatorze horas e trinta minutos do dia trinta de junho do ano dois mil, no Auditório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Maria Marlene de Souza Pires, Nelson Itiro Miyague, Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho, Maurício José Lopes Pereima e Roberto Henrique Heinisch, como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo **Dr. MAURICIO LAERTE SILVA**, intitulada "**A FUNÇÃO CARDÍACA DIASTÓLICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo aprovado com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

NOME:	ASSINATURA	CONCEITO
Profa. Maria Marlene de Souza Pires		A
Prof. Nelson Itiro Miyague		A
Prof. Mário Sérgio S.A.Coutinho		A
Prof. Maurício José Lopes Pereima		A
CONCEITO FINAL:	A	

Florianópolis, 30 de Junho de 2000.

Profa. Maria Marlene de Souza Pires
Presidente da Comissão Examinadora



Hospital Universitário - Andar Térreo - Campus Universitário CEP 88040-970 Florianópolis - SC - Brasil
Telefone: (048) 331.9150 Fax: (048) 2349744 E-mail: posmed@hu.ufsc.br

A minha esposa, Liliane

Aos meus filhos, Maria Emília e

Maurício

**Por todo o apoio, compreensão e
carinho, fundamentais para atingir
mais esta etapa pessoal e
profissional.**

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Helena Lopes Silva, minha primeira e grande mestra na arte da Cardiologia Pediátrica.

À Prof.^a Dra. Maria Marlene de Souza Pires, orientadora desta dissertação, pelo desafio, e pela atenção sempre dispensada.

À Prof.^a Dra. Silvia Modesto Nassar, co-orientadora desta dissertação, pela inestimável contribuição quando da elaboração do protocolo da pesquisa e na análise estatística dos dados.

Ao corpo médico e funcional do Grupo de Atendimento à AIDS Pediátrica, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, cujo incondicional apoio foi fundamental para a coleta dos dados.

Aos professores do Curso de Mestrado, que aumentaram sobremaneira meu entusiasmo pela docência e pesquisa.

Aos meus colegas do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo constante suporte, incentivo e colaboração.

Aos colegas do Curso de Mestrado, cuja convivência propiciou momentos de intercâmbio e de novas amizades.

Às Dras. Marileise dos Santos Obelar e Nilza Medeiros Perin, pelo coleguismo, espírito científico e colaboração na coleta dos dados.

À Sra. Judite da Silva, funcionária do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo profissionalismo e dedicação quando da realização dos ecocardiogramas.

À Sra. Tânia Regina Tavares Fernandes, secretária do Curso de Mestrado, cuja irradiante alegria e despreendimento em muito colaboraram para o bom andamento de nossas atividades.

Às crianças participantes do estudo que, mesmo alheias ao que se realizava, denotavam, no brilho de seus olhos, esperança.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	09
2 OBJETIVOS.....	16
3 MÉTODO.....	17
4 RESULTADOS.....	26
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	47
REFERÊNCIAS.....	50
NORMAS ADOTADAS.....	62
ANEXOS.....	63

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela I – Distribuição das causas de exclusão para a composição da amostra inicial.....	18
Tabela II - Distribuição das crianças HIV-positivas por grupo etário.....	26
Tabela III – Distribuição das crianças HIV-positivas de acordo com o comprometimento imunológico.....	28
Tabela IV – Distribuição das crianças HIV-positivas por sexo e grau de comprometimento imunológico.....	28
Tabela V – Distribuição das crianças HIV-positivas por categorias de estado nutricional de acordo com o sexo.....	30
Tabela VI – Média, desvio padrão, limites máximo e mínimo, e mediana das variáveis ondas E e A e relação E/A das valvas mitral e tricúspide.....	30
Tabela VII – Distribuição das crianças HIV-positivas de acordo com as categorias da relação E/A da valva mitral.....	32
Tabela VIII – Distribuição das crianças HIV-positivas de acordo com as categorias da relação E/A da valva tricúspide	32
Tabela IX – Distribuição das categorias da relação E/A da valva mitral de acordo com o sexo	33
Tabela X - Distribuição das categorias da relação E/A da valva tricúspide de acordo com o sexo.....	33
Tabela XI - Relação E/A da valva mitral de acordo com os grupos etários.....	34
Tabela XII - Relação E/A da valva tricúspide de acordo com os grupos etários....	35
Tabela XIII - Categorias da relação E/A das valvas mitral e tricúspide relacionadas entre si.....	37
Tabela XIV - Resultados estatísticos da análise de correspondência múltipla.....	39

Figura 1 - Distribuição das crianças HIV-positivas por sexo e grupo etário.....	27
Figura 2 - Concentração sanguínea de Hb (g/dl) em relação ao sexo.....	29
Figura 3 - Frequência cardíaca quando da obtenção das variáveis da valva mitral.....	31
Figura 4 - Frequência cardíaca quando da obtenção das variáveis da valva tricúspide.....	31
Figura 5 - Correlação das variáveis E/VM,E/AVT, escores Z do peso/idade, %CD4+ e concentração sanguínea da Hb.....	38
Figura 6 - Agrupamento entre as categorias das variáveis utilizando a análise de correspondência múltipla.....	40

RESUMO

Objetivos : Verificar a frequência de disfunção cardíaca diastólica em crianças verticalmente infectadas pelo HIV, sintomáticas e clinicamente estáveis, mas assintomáticas do ponto de vista cardiovascular, e explorar sua associação com o estado imunológico bem como avaliar desnutrição e anemia como causas a ela associadas.

Desenho : Estudo observacional, transversal, exploratório.

Local : Ambulatório de referência regional no atendimento à AIDS pediátrica.

População de estudo : 94 crianças, entre 20,3 e 170,6 meses de idade, constituindo uma amostra de conveniência, não probabilística.

Método : Após explanação e obtenção do consentimento informado escrito do acompanhante, as crianças selecionadas foram submetidas à aferição do peso, da hemoglobina sanguínea, do percentual de linfócitos TCD4+, e da função diastólica biventricular através da Doppler-ecocardiografia. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Instituição.

Resultados : Cinquenta (54,3%, IC 95% 44,1% - 64,5%) crianças apresentaram disfunção cardíaca diastólica. A disfunção esquerda ocorreu em 38,4% (IC 95% 28,8% - 48,6%) das crianças, prevalecendo o comprometimento da complacência miocárdica, e direita em 29,4% (IC 95% 20,1% - 38,7%) delas, prevalecendo o relaxamento anormal. Disfunção biventricular simultânea ocorreu em 14,1% (IC 95% 7,0% - 21,2%) das crianças. Não se observou associação da disfunção com o estado imunológico.

Conclusão : Ocorre disfunção cardíaca diastólica em crianças com as características selecionadas, sem associação com seu estado imunológico. O comprometimento da complacência ventricular é a disfunção mais frequente à esquerda e o relaxamento anormal à direita.

Nada se pode concluir sobre desnutrição ou anemia como causas a ela associadas.

ABSTRACT

Objectives : To verify the frequency of cardiac diastolic dysfunction among vertically HIV- infected children, symptomatics and clinically stables, but asymptomatics from the cardiovascular point of view, and to explore its association with the immunological status as well to evaluate malnutrition and anemia as associated causes.

Design : Observational ,cross-sectional and exploratory study.

Setting : Regional ambulatory center of pediatric AIDS care.

Study population : Ninety four children, age range from 20.3 to 170.6 months, consisting a convenience and not probabilistic sample.

Method : After explaining the study and obtaining the written informed consent from their companion, the selected children were submitted to an evaluation of weight, blood hemoglobin level, CD4+ T- lymphocytes percentage and of the diastolic biventricular function by Doppler echocardiography. The study was approved by the institution medical ethics committee.

Results : Fifty (54.3%, 95% CI, 44.1% to 64.5%) children showed diastolic dysfunction. Left ventricular dysfunction occurred in 38.4% (95%CI, 28.8% to 48.6%) of the children, prevailing the decreased myocardial compliance, and right in 29.4% (95%CI, 20.1% to 38.7%) of them, prevailing the abnormal relaxation. Simultaneous biventricular dysfunction occurred in 14.1% (95%CI, 7.0% to 21.2%) children. It was not observed association with the immunological status.

Conclusions : Cardiac diastolic dysfunction occurs in children with the selected characteristics, with no association with the immunological status. The myocardial compliance impairment is the most common dysfunction at the left side and the abnormal relaxation at the right side. Nothing can be concluded about malnutrition and anemia as associated causes.

1 INTRODUÇÃO

A infecção vertical pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresenta-se como uma doença de manifestação clínica muito variável. Em sua evolução, o HIV infecta os linfócitos T CD4⁺ (CD4), acarretando sua diminuição progressiva, bem como outros tipos de células, como monócitos, macrófagos, células endoteliais, células da glia, células do epitélio intestinal e, possivelmente, os neurônios.^{1,2}

Crianças diferem de adultos infectados em relação ao diagnóstico, apresentação clínica e manuseio. Por exemplo, a passagem transplacentária de anticorpos anti-HIV maternos faz com que, tanto as crianças infectadas, como as não infectadas, tenham anticorpos maternos detectáveis, dificultando o diagnóstico da infecção nos primeiros dias de vida. Em pacientes abaixo de dezoito (18) meses de idade, o diagnóstico, então, assume características particulares, devendo ser feito em bases específicas, tais como evidências laboratoriais do HIV em hemocultura ou cultura de tecidos, reação de cadeia de polimerase (Protein Chain Reaction, PCR), detecção do antígeno p24, ou em bases clínicas, através de eventos HIV-relacionados, como a miocardiopatia de etiologia indefinida, entre outros.¹

Cerca de 92% das crianças HIV positivas são infectadas no período perinatal. Embora haja evidências de que o vírus possa atravessar a placenta, com relato de achados do mesmo em fetos abortados no 2º ou 3º trimestre, acredita-se que a maioria das infecções ocorra no período periparto.³ Estimativas relativamente atuais referem que 15 a 35% das crianças nascidas de mães com o HIV serão infectadas, o que pode ser reduzido a cerca de 8% com o uso do zidovudine (AZT) no 2º e 3º trimestres de gestação, no período periparto e após o nascimento.⁴

Crianças que na evolução se tornam soronegativas são denominadas de sororeversoras. Embora elas não estejam infectadas pelo HIV, o fato de terem se desenvolvido em uma mãe soropositiva pode ter desencadeado a ação de fatores

depressores da função cardíaca, com conseqüências que podem persistir e manifestar-se no período pós natal.^{5,6}

Um padrão de morbimortalidade bifásico acontece nos pacientes verticalmente infectados.⁶⁻⁹ Cerca de 10 a 25% deles têm um curso, fulminante, caracterizado por encefalopatia, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e óbito.¹⁰ Os outros 75 a 90% evoluem, inicialmente, de forma benigna, com 50% deles sobrevivendo até os 13 anos de idade (média de 8,6 anos) e cerca de 50% deles sobrevivendo até 2 anos após o diagnóstico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).^{3, 11-13}

Apesar do longo período de latência da doença, a replicação viral é ativa durante todos os estágios da doença, e vários relatos reforçam a sua gravidade, mesmo na fase assintomática, pois algumas alterações já podem estar presentes antes mesmo de haver um comprometimento mais acentuado do sistema imunológico.^{5, 14-16}

Muitos autores sugerem um cardiotropismo do HIV,¹⁷⁻¹⁹ e, segundo múltiplos estudos, parece que pelo menos 6 a 7% dos adultos e crianças infectados terão acometimento cardíaco, dos quais 1 a 3% falecerão devido a estas complicações, sendo a disfunção cardíaca considerada uma importante complicação da doença, e mais importante como fator de risco para morbidade do que para mortalidade.^{3, 20-24}

Na literatura, as informações sobre a cardiopatia pelo HIV em crianças são mais escassas do que em adultos, tanto pelo fato de haver menos crianças infectadas, quanto por dificuldades diagnósticas, principalmente em recém-nascidos e lactentes jovens. De Simone L et al.²⁵ referem uma prevalência geral de 19,5% de cardiopatias, em crianças verticalmente infectadas, no decorrer de sua evolução.

O comprometimento cardíaco pode ser secundário a infecções oportunistas por outros vírus, por protozoários, por fungos, por neoplasias, por disfunções imuno-mediadas, por desnutrição, bem como pelo próprio HIV, podendo se manifestar, clinicamente, por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipotensão ou hipertensão arterial sistêmica, e arritmias.²⁴⁻²⁶

Muitos achados patológicos encontrados em adultos não podem ser extrapolados para as crianças. Além do mais, fatores de risco, como hipercolesterolemia, diabetes, álcool, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica são raros em crianças. Por outro lado, os adultos não sofrem os efeitos cardíacos congênitos e fetais, como acontece com as crianças expostas intraútero.

Em pacientes pediátricos, os achados de autópsia, relacionados ao sistema cardiovascular, referem anormalidades do crescimento cardíaco, pericardite, miocardite, endocardite, arteriopatias e anormalidades do sistema de condução.²⁷⁻²⁹ Outros relatos de autópsias referem manifestações macroscópicas e microscópicas de cardiopatias, inclusive de miocardite pelo Citomegalovírus (CMV), com necrose e calcificação miocárdica.³⁰ Já em outros estudos encontraram-se hipertrofia miocárdica e escassa infiltração linfocítica, ou cicatrização difusa (pós miocardite), ou epicardite, bem como acometimento do sistema de condução, inclusive com fibrose do nó atrioventricular, sendo todos, aparentemente, secundários ao acometimento vascular, por alterações degenerativas da média, espessamento da adventícia, proliferação do tecido colágeno e estreitamento arteriolar.^{27, 29, 31} Entretanto, estas foram menos abrangentes e importantes do que as alterações miocárdicas.³²⁻³⁵

Outros estudos citam o potencial cardiotóxico das drogas utilizadas no tratamento da infecção pelo HIV, destacando-se, entre elas, o AZT, o qual estaria associado à miopatia esquelética e alterações histopatológicas específicas nas mitocôndrias, detectadas, de maneira similar, em músculo cardíaco de ratos recebendo altas doses do mesmo. Considera-se, como causa destas alterações, a inibição da replicação do DNA mitocondrial. Em contraste, Lipshultz et al.³⁶ compararam 24 crianças recebendo AZT com outras não tratadas e não encontraram relação entre o comprometimento da contratilidade cardíaca e a droga. Já Domanski et al.³⁷ encontraram uma correlação positiva entre o AZT e a disfunção cardíaca, porém, não recomendam sua suspensão, mas sim que se considere o risco-benefício e se controle rigorosamente as condições cardiovasculares destas crianças.

O primeiro relato de um caso de criança portadora do HIV, e que desenvolveu manifestação cardíaca durante a evolução natural da doença, data de 1982. A partir de então, outros estudos vêm apontando para a crescente importância do envolvimento do coração em portadores do HIV e, mais ainda, nos assintomáticos, do ponto de vista cardiovascular, em qualquer das fases evolutivas da doença.^{38,39}

Por outro lado, a abordagem terapêutica desenvolvida nos últimos anos tem aumentado, significativamente, a sobrevivência geral dos pacientes, possibilitando o desenvolvimento, em maior frequência, de complicações em qualquer órgão ou sistema.^{36,37}

Para as alterações cardíacas o melhor método diagnóstico é o ecocardiograma.³⁸ Todavia, raros estudos acerca da função cardíaca diastólica, em crianças infectadas pelo HIV, encontram-se disponíveis na literatura.

A diástole, em termos clínicos, por muito tempo não foi considerada como elemento importante na avaliação da função cardíaca. Os trabalhos de Nishimura e cols.^{40,41}, através da ecocardiografia com Doppler, relataram, pormenorizadamente, a disfunção diastólica, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica, salientando que, em muitas das vezes, a mesma precedia a disfunção sistólica,⁴¹ constituindo-se importante fator para a abordagem terapêutica, bem como para a previsão de risco. Outros autores também fizeram investigações nesta área, sendo que os estudos em fetos, também utilizando a ecocardiografia, trouxeram, igualmente, importantes informações, ressaltadamente acerca do retardo de crescimento intrauterino por insuficiência placentária.⁴²⁻⁴⁴ A função diastólica foi estudada, similarmente, em recém-nascidos prematuros e a termo, e em crianças maiores (portadoras de hipertensão arterial sistêmica ou miocardiopatia hipertrófica idiopática), constatando-se anormalidades em alguns grupos destes pacientes.⁴⁵⁻⁴⁸

Outros autores comprovaram também que, em diversas enfermidades, a disfunção diastólica realmente precede o comprometimento sistólico. Porém, apesar de todos os estudos já realizados, a diástole cardíaca ainda é considerada parcialmente desvendada, em decorrência de seus complexos eventos sequenciais e

interrelacionados. O princípio clínico do enchimento diastólico pode ser definido como uma mudança da pressão relacionada ao volume intracardíaco, dependente do relaxamento e/ou da complacência miocárdica passiva. Ocorrendo alguma anormalidade no enchimento diastólico, a pressão ventricular pode elevar-se, com repercussão no débito cardíaco e na circulação venosa de retorno, manifestando-se, clinicamente, com sinais de insuficiência cardíaca anterógrada (baixo débito) e retrógrada (congestão venosa), mesmo com a função sistólica normal.⁴⁹⁻⁵¹

Entretanto, a diástole cardíaca foi, por muito tempo, ignorada no contexto da disfunção cardíaca, pois a insuficiência cardíaca sistólica era mais facilmente reconhecida e tratada, enquanto que a diastólica não, por ser de difícil caracterização clínica. Com o desenvolvimento dos estudos hemodinâmicos, iniciaram-se as avaliações dos padrões de enchimento ventricular e de suas alterações, posteriormente substituídos pelos estudos ecocardiográficos com Doppler, não invasivos e de mais fácil execução.⁵²⁻⁵⁵

Em adultos, os parâmetros Doppler - ecocardiográficos da função diastólica estão melhor definidos e parcialmente agregados à prática clínica.^{41, 51, 53} Em pediatria, fatores fisiológicos, como a frequência cardíaca e o ciclo respiratório interferem nestes parâmetros, dificultando sua reprodutibilidade e sua aplicabilidade. Entretanto, entre eles destaca-se um que reflete, com maior uniformidade, o padrão do enchimento ventricular. Trata-se da relação entre as ondas bifásicas dos fluxos transvalvares mitral e tricúspide, denominada de relação E/A, que nada mais é do que a divisão do valor da velocidade máxima da onda E (fase de enchimento ventricular passivo) pelo valor da velocidade máxima da onda A (fase de enchimento ventricular ativo, ou contração atrial). Como os fatores que podem interferir neste parâmetro comprometem, geralmente, ambas as ondas, a relação se mantém quase inalterada e pode ser considerada como um parâmetro relativamente estável. Sua obtenção, simultânea com o registro dos movimentos respiratórios, melhora sua avaliação e interpretação.⁵⁶

Em relação à infecção pelo HIV, culminando com a sua forma mais grave, a AIDS, muito já se conhece a respeito das complicações cardíacas a ela relacionadas.

Porém, grande parte destes diagnósticos foi proveniente de resultados de necrópsias ou de avaliações realizadas na vigência de uma descompensação clinicamente evidente. A prevalência de miocardite, por exemplo, foi estimada em até 50%, sendo que em mais de 80% destes pacientes não se encontrou fator etiológico específico.³³ Entretanto, algumas evidências apontam para a possibilidade do próprio HIV ser um dos agentes causais,¹⁷ afora outros bem mais conhecidos, como bactérias, fungos, parasitas ou outros vírus. Necrose miocárdica não inflamatória também já foi constatada,⁵⁷ sugerindo que o HIV pode exercer uma ação direta ou indireta na toxicidade miocítica, induzindo a liberação de citocinas cardiotoxícas, tal como o Fator de Necrose Tumoral.⁵⁸ Como a replicação viral em linfonodos, na infecção pelo HIV, ocorre de maneira precoce, também a agressão miocárdica inicial poderia ocorrer nesta época, desencadeando, posterior e progressivamente, a disfunção cardíaca.⁵⁹

A miocardiopatia dilatada, também freqüentemente encontrada em pacientes portadores do HIV, pode ser decorrente de diversos fatores, destacando-se, entre eles, espasmo microvascular intermitente, decorrente de estresse induzido pelo excesso de catecolaminas, deficiências nutricionais (especialmente do selênio), processo autoimune, linfoma cardíaco, Sarcoma de Kaposi ou como consequência de uma miocardite.^{21, 60-62}

A aterosclerose coronariana precoce pode estar relacionada a lesões específicas do HIV sobre as artérias coronárias, já tendo sido constatada a existência, intravascular, de depósitos excêntricos de fibrina.^{31, 63}

Raros estudos referem-se à investigação da função cardíaca diastólica em pacientes assintomáticos, principalmente quando crianças.⁶⁴

A pesquisa de Coudray N et al.⁶⁵, acerca da função diastólica em adultos portadores do HIV, levemente sintomáticos ou assintomáticos, avaliada por ecocardiografia com Doppler, revelou comprometimento do enchimento ventricular esquerdo em todos, sem correspondente anormalidade na função sistólica, sugerindo que a disfunção diastólica pode se constituir no indício de um envolvimento

miocárdico inicial, como acontece também em outras situações clínicas.^{66, 67} Porém, estas alterações podem reverter espontaneamente.⁶⁸

Estes relatos, apesar de escassos na literatura disponível, são de extrema importância, principalmente em pacientes assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, bem como da própria infecção.^{69, 70} Por conseguinte, quanto mais precoce a detecção das cardiopatias, mais benefícios haveriam em relação ao manejo cardiovascular, bem como ao próprio tratamento da infecção pelo HIV. Estas crianças deveriam ser consideradas de maior risco e seu acompanhamento, consequentemente, mais rigoroso. Portanto, pesquisas nesta área se constituem importante fonte de informações, acrescentando, quando possível, novos elementos aos meios diagnósticos ora disponíveis.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a ocorrência de disfunção cardíaca diastólica em crianças infectadas verticalmente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sintomáticas mas clinicamente estáveis, e assintomáticas do ponto de vista cardiovascular.

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar a frequência de disfunção cardíaca diastólica;
2. Explorar a associação entre disfunção cardíaca diastólica e comprometimento imunológico;
3. Explorar a influência de desnutrição moderada ou grave, e anemia grave, como causas associadas à disfunção cardíaca diastólica.

3 MÉTODO

Esta pesquisa foi um estudo observacional, transversal e exploratório, realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC). Trata-se de um hospital-escola, terciário, de referência regional no atendimento à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) pediátrica. O Grupo de Atendimento à AIDS Pediátrica (GAAP) seguia, ambulatorialmente, de junho a novembro de 1999, em frequência mensal, 320 crianças expostas ao HIV, 160 das quais com diagnóstico comprovado de infecção por transmissão vertical.

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde)⁶⁹ e foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Instituição participante (Anexo I).

3.1 PARTICIPANTES

A amostra foi de crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana, por transmissão vertical, sintomáticas, de 18 meses completos a 180 meses incompletos de idade, em acompanhamento no Ambulatório do GAAP, cujo diagnóstico confirmatório foi efetuado utilizando-se, como parâmetros, as sugestões do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, EUA), de 1994.⁷⁰

Critérios de exclusão

Foram consideradas inelegíveis para o estudo pacientes que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) cardiopatia congênita: diagnosticada pela ausculta cardíaca e pelo ecocardiograma com Doppler;
- b) insuficiência cardíaca congestiva: constatada pelo exame físico;

- c) arritmia: verificada pelo exame físico;
- d) aneuploidia: diagnosticada por meio do estudo citogenético;
- e) infecções e/ou afecções relacionadas à AIDS, em atividade :
constatadas pelo exame físico e exames complementares específicos;
- f) uso de medicamentos, como digitálicos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antiarrítmicos: informação obtida da entrevista prévia e do prontuário médico;
- g) uso, ou história de uso prévio, de quimioterápicos cardiotoxicos: informação obtida do prontuário médico;
- h) percentual de linfócitos CD4+ obtido em intervalo, prévio ou posterior, maior do que 4 meses, em relação à data da coleta: valor obtido do exame realizado pelo Laboratório Central da SES (LACEN), contido no prontuário médico;
- i) recusa, por parte do pai, mãe ou responsável, à participação em alguma das etapas da coleta ou à sedação da criança.

No período de junho a novembro de 1999, 139 crianças do Ambulatório do Grupo de Atendimento à AIDS Pediátrica (GAAP) foram arroladas para o estudo. Dessas, 45 foram excluídas (Tabela I) e 94 crianças, que preencheram os critérios de inclusão, constituíram a amostra inicial, de conveniência e não probabilística.

**Tabela I - Distribuição das causas de exclusão para a composição da amostra inicial.
HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.**

Causas de exclusão	Número	Porcentagem
% CD4+ avaliado em intervalo inadequado	38	84,5
Cardiopatía congênita	3	6,7
Uso de medicamentos cardiovasculares	2	4,4
Aneuploidia	1	2,2
Recusa à participação	1	2,2
Total	45	100,0

Considerando-se a inexistência de dados precisos sobre a frequência da disfunção cardíaca diastólica no grupo pediátrico, adotou-se, para o cálculo do tamanho da amostra, a condição de máxima entropia, ou seja, uma frequência de alterações de 50%. Assim, para uma precisão de 5%, a amostra calculada foi de 385 crianças, o que inviabilizaria o estudo, pois o próprio Serviço atendia apenas 160 crianças potencialmente elegíveis, abaixo, portanto, do número necessário. Para uma precisão de 10%, a amostra calculada foi de 96, passando a ser este, então, o referencial do estudo. O cálculo da amostra considerou o procedimento de estimação da proporção com um grau de confiança de 95%.

3.2 PROCEDIMENTOS

A seleção dos potenciais participantes, no dia da consulta ambulatorial de rotina, foi efetuado pelo autor, no período de 1º de junho a 1º de outubro de 1999, consistindo de uma explanação sobre o estudo e de um convite a participar do mesmo. Havendo concordância, agendava-se um retorno para a coleta dos dados.

No dia do retorno, explanava-se novamente sobre os objetivos da pesquisa e, mantendo a concordância quanto à sua participação, o pai, a mãe ou o responsável assinava um “Consentimento Pós Informado” (Anexo II), aplicado por um profissional médico não participante da pesquisa. A partir da aceitação, a criança era encaminhada para a coleta dos dados.

Coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada no período de 1º de junho a 1º de novembro de 1999. Os pacientes eram recebidos, inicialmente, no Ambulatório do GAAP, onde o autor fazia uma breve entrevista com o acompanhante da criança, por meio de um questionário, para preenchimento de dados constituintes da Ficha 1 (Anexo III). Após, um médico não participante da investigação fornecia as informações sobre a pesquisa para o acompanhante, o qual, concordando com a participação da

criança em todas as etapas, inclusive com a sedação, caso esta se tornasse necessária, assinava o Consentimento Pós-informado.

Em seguida, a criança era encaminhada ao Laboratório, para a coleta de sangue, sendo o acompanhante instruído a retornar, após, ao Ambulatório, para que ela fosse avaliada quanto ao seu estado nutricional, por um pediatra nutrólogo, objetivando a aferição do peso.

Finalmente, a criança era dirigida ao Setor de Radiologia, para que o autor realizasse o exame físico e o ecocardiograma com Doppler, com o objetivo de descartar cardiopatias congênitas, tumores cardíacos e arritmias. Se ainda elegível para o estudo, o exame ecocardiográfico com Doppler era finalizado para a obtenção das demais variáveis.

Variáveis

Foram observadas as seguintes variáveis:

- Sexo
- Idade em meses: pela data de nascimento e data da coleta;
- Escores Z do peso/idade: obtidos pelo peso (em gramas) e pela idade (em meses), utilizando o programa EPIINFO 6.04[®]/Epinutre (Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça); para a obtenção do peso, realizada sempre pelo mesmo executor e com os mesmos equipamentos (Balanças Filizola[®] de mesa e de chão, digitais, devidamente calibradas), empregou-se a técnica preconizada por Azcue NP e Pencharz PB.⁷¹
- Dosagem sanguínea da hemoglobina (Hb), em gramas/decilitro (g/dl): realizada pelo Laboratório Ciência, conveniado ao HIJG, segundo técnica automatizada pertinente.⁷²
- Dosagem do percentual de linfócitos T CD4+ (% CD4+), em percentagem de células : realizada pelo Laboratório Central (LACEN), da SES-SC, conforme a técnica de citometria de fluxo.⁷³ O sangue era coletado pelo pessoal técnico do

Laboratório Ciência e encaminhado ao LACEN, no mesmo dia, adequadamente acondicionado, de acordo com as normas preconizadas.

- Frequência cardíaca (FC): obtida do registro eletrônico, durante a realização do ecocardiograma, pela colocação de três eletrodos, dois no antebraço esquerdo e um no antebraço direito, gerando uma derivação eletrocardiográfica e a correspondente FC, pelo registro da frequência das ondas R;
- Onda E da onda de fluxo das valvas mitral e tricúspide : obtida do estudo Doppler, guiado pelo ecocardiograma bidimensional;
- Onda A da onda de fluxo das valvas mitral e tricúspide : obtida do estudo Doppler, guiado pelo ecocardiograma bidimensional;
- Relação E/A da onda de fluxo das valvas mitral e tricúspide: obtida por meio das ondas E e A dos fluxos transvalvares.

O estudo Doppler:

As variáveis da função cardíaca diastólica foram alcançadas utilizando-se o ecocardiograma com estudo Doppler, realizado pelo autor.

A criança era colocada em posição supina ou em leve decúbito lateral esquerdo, em ambiente tranquilo, em vigília calma, sono espontâneo ou sono induzido (utilizando-se o Hidrato de Cloral a 40%, em doses de 80 a 100mg/Kg, pela via oral).⁷⁴

O equipamento utilizado foi o ultra-sonógrafo Sonoline SI 450[®], Siemens, Alemanha, com transdutores setoriais de 3,5 e 5,0 MHZ, com Doppler pulsado.

O valor final de cada variável foi o resultado da média aritmética de três eventos consecutivos. Todas as medidas foram feitas, pelo autor, durante a realização do exame, na própria tela do monitor, empregando um programa cardiológico computadorizado do próprio equipamento, sendo documentadas por fotografia, em película para Raio-X.

Tanto para a valva mitral, como para a valva tricúspide, o corte ultrasonográfico empregado para a obtenção das velocidades máximas das ondas E e A

foi o apical 4 câmaras, com ângulo de insonação igual ou inferior a 30° e a amostra de volume situada na ponta dos folhetos valvares, na superfície ventricular correspondente.

- Onda E : resultante da fase diastólica inicial, ou enchimento ventricular passivo. Sua velocidade máxima corresponde à distância de seu pico até a linha de base. Unidade de medida: centímetros/segundo (cm/s).

- Onda A: resultante da fase diastólica final, ou enchimento ventricular ativo (contração atrial). Sua velocidade máxima corresponde à distância de seu pico até a linha de base. Unidade de medida : cm/s

- Relação E/A : relação entre as velocidades máximas E e A do fluxo valvar correspondente.

Definição, categorização e valores de referência das variáveis :

Grupo etário - classificado em 4 categorias, de acordo com a idade em meses :

- a) Lactentes: > 18 meses < 24 meses (só eram elegíveis crianças maiores de 18 meses);
- b) Pré-escolares: ≥ 24 meses < 72 meses;
- c) Escolares : ≥ 72 meses < 120 meses;
- d) Adolescentes : > 120 meses < 180 meses.

Estado nutricional - o ponto de corte para o escore Z recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificar baixos índices antropométricos é de duas unidades de desvio padrão abaixo da mediana de referência.⁷⁵ Esta variável foi classificada em duas categorias:

- a) Sem desnutrição energético-proteica (DEP) ou com DEP leve: escores Z do peso/idade $> -2,0$;
- b) Com DEP moderada ou grave: escores Z do peso/idade $\leq -2,0$.

Estado imunológico - classificado em 3 categorias:⁷⁰

- a) Normal : percentual de CD4+ $\geq 25,0\%$;
- b) Moderadamente comprometido: percentual de CD4+ $\geq 15\% < 25,0\%$;
- c) Acentuadamente comprometido: percentual de CD4+ $< 15,0\%$.

Concentração sanguínea da hemoglobina - classificada em 4 categorias:⁷⁶

- a) Sem anemia: Hb $\geq 11,0$ g/dl;
- b) Anemia leve: Hb $< 11,0$ g/dl $\geq 10,0$ g/dl;
- c) Anemia moderada: Hb $< 10,0$ g/dl $\geq 8,0$ g/dl;
- d) Anemia grave: Hb $< 8,0$ g/dl.

Relação E/A da valva mitral (E/A VM) - classificada em 3 categorias:^{56,77-79}

- a) Normal : $\geq 1,33 \leq 2,39$ e correspondendo à ausência de disfunção diastólica;
- c) Inferior : $< 1,33$ e correspondendo à disfunção diastólica do tipo relaxamento anormal;
- d) Superior : $> 2,39$ e correspondendo à disfunção diastólica do tipo comprometimento da complacência miocárdica.

Relação E/A da valva tricúspide (E/A VT) - classificada em 3 categorias :^{56, 77-79}

- a) Normal : $> 1,06 \leq 2,03$ e correspondendo à ausência de disfunção diastólica;
- b) Inferior : $< 1,06$ e correspondendo à disfunção diastólica do tipo relaxamento anormal;
- c) Superior : $> 2,03$ e correspondendo à disfunção diastólica do tipo comprometimento da complacência miocárdica.

Frequência cardíaca : em batimentos por minuto (bpm), não categorizada.

Análise estatística :

As observações foram estruturadas em uma base de dados, utilizando-se o programa Excel 7.0[®] (Microsoft[®]) e, para a análise estatística, empregou-se o programa Statistica 5.0[®] (StatSoft[®]).

Os procedimentos estatísticos utilizados foram : as medidas descritivas (média, mediana, valores mínimo e máximo e desvio padrão - DP), as tabelas de frequências, a estimação de parâmetros através da estimação de intervalos de confiança de 95% (IC 95%), a análise fatorial, com o procedimento de componentes principais, e a análise de correspondência múltipla (ACM). Os procedimentos de análise multivariada foram utilizados para se avaliar o grau de associação entre as variáveis.

Foram consideradas variáveis principais a relação E/A das valvas mitral e tricúspide, e variáveis de confusão a desnutrição moderada ou grave, e a anemia grave.

Inicialmente, efetuou-se a estimação de parâmetros, pela estimação de intervalos de confiança de 95% para as variáveis analisadas, objetivando obter subsídios para interpretação e extrapolação dos resultados.

Procedeu-se, então, à análise exploratória para identificar agrupamentos de variáveis. Inicialmente, utilizou-se a análise fatorial, com o procedimento de componentes principais,⁸⁰ para avaliar o grau de associação entre as variáveis contínuas. Posteriormente, empregou-se a análise de correspondência múltipla. Este método de análise estatística dos dados de um estudo, denominado análise fatorial de correspondência múltipla ou, simplesmente, análise de correspondência múltipla (ACM), é uma técnica descritiva/exploratória, que possibilita analisar variáveis categóricas, dispostas em tabelas de contingência, de onde podem surgir padrões de associação de variáveis.

A ACM é um método que foi desenvolvido para enfatizar a análise exploratória de dados categóricos (*data mining*). Portanto, não existem testes de significância estatística habitualmente utilizados, aplicáveis para os resultados da

análise de correspondência. O propósito primário desta técnica é produzir uma representação gráfica simplificada de dados dispostos em uma ampla tabela de frequências (Tabela de Burt).^{81, 82}

4 RESULTADOS

Entre as 94 crianças que constituíram a amostra inicial, 52 (55,0%) eram do sexo masculino e 42 (45,05%) do sexo feminino.

Quanto à idade, o grupo etário predominante foi o de pré-escolares, seguido pelo de escolares (Tabela II).

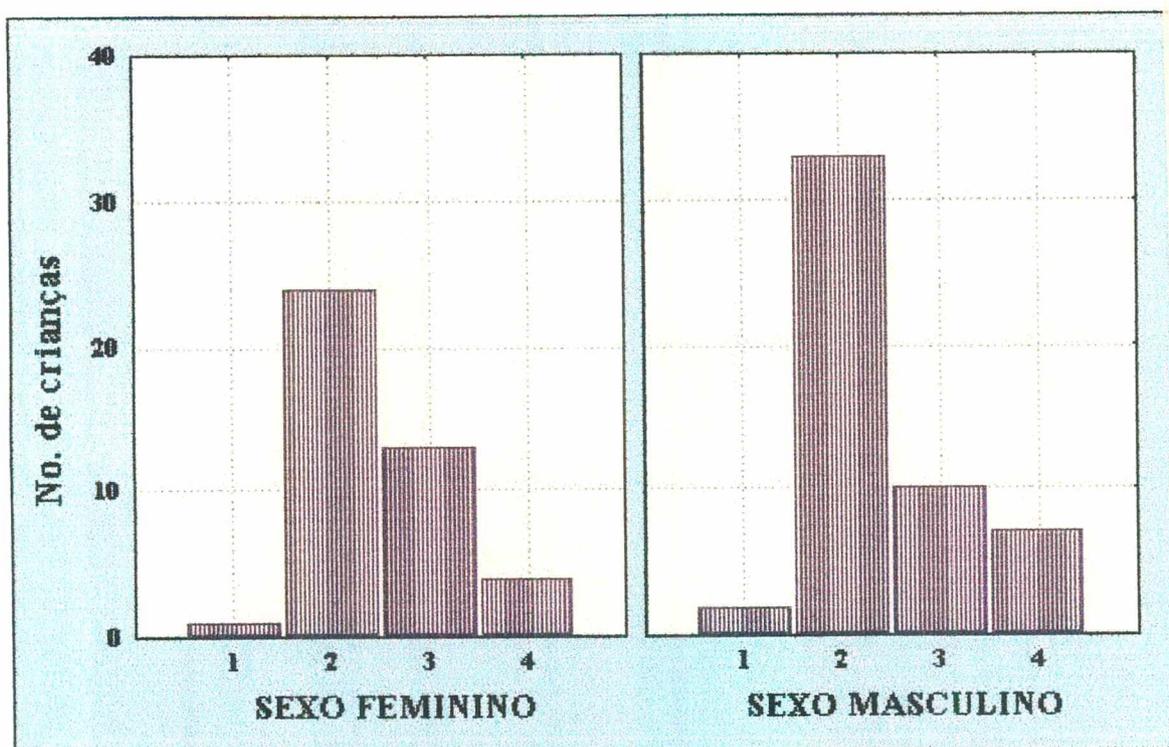
Tabela II - Distribuição das crianças HIV-positivas por grupo etário. HI JG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Grupo etário	Número	Porcentagem
Lactentes	3	3,2
Pré-escolares	57	60,6
Escolares	23	24,5
Adolescentes	11	11,7
Total	94	100,0

Lactentes : >18 meses < 24 meses; Pré-escolares : \geq 24 meses < 72 meses;
Escolares : \geq 72 meses < 120 meses; Adolescentes : \geq 120 meses < 180 meses

A distribuição etária manteve-se de forma similar, quando comparados os sexos (Figura 1).

A idade das 94 crianças mostrou uma variação de 20,3 a 170,6 meses, sendo a média de 69,7 meses, o desvio padrão (DP) de 31,7 meses e a mediana de 65,3 meses. Em relação ao sexo, a idade variou de 20,3 a 170,6 meses no sexo masculino, com média de 68,1 meses, DP de 35,4 meses e mediana de 59,6 meses. O sexo feminino apresentou uma variação de idade de 23,9 a 137,3 meses, com média de 71,7 meses, DP de 26,8 meses e mediana de 68,9 meses.



**Figura 1 - Distribuição das crianças HIV-positivas por sexo e grupo etário.
HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.**

Legenda : 1 = lactentes; 2 = pré-escolares; 3 = escolares; 4 = adolescentes

Lactentes : >18 meses < 24 meses; Pré-escolares : \geq 24 meses < 72 meses;

Escolares : \geq 72 meses < 120 meses; Adolescentes : \geq 120 meses < 180 meses.

O estado imunológico, considerando-se o percentual de linfócitos T CD4+, revelou que 57,4% das 94 crianças não apresentavam comprometimento imunológico, enquanto em 30,9% delas havia depressão moderada e em 11,7% acentuada (Tabela III).

Tabela III - Distribuição das crianças HIV-positivas de acordo com o comprometimento imunológico. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Comprometimento imunológico	Número	Porcentagem
Ausente	54	57,4
Moderado	29	30,9
Acentuado	11	11,7
Total	94	100,0

Ausente : CD4+ \geq 25%; Moderado : CD4+ \geq 15 < 25%; Acentuado : CD4+ < 15%

Observou-se, na relação entre o sexo e o estado imunológico, que das 11 (11,7%) crianças com acentuado comprometimento, 8 (72,7%) eram do sexo masculino e 3 (27,3%) do sexo feminino, enquanto em 54 (57,4%) delas não havia comprometimento da imunidade (Tabela IV).

Tabela IV - Distribuição das crianças HIV-positivas por sexo e grau de comprometimento imunológico. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Sexo	Comprometimento imunológico									Total	
	Ausente			Moderado			Acentuado			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#		
Masculino	29	53,7	(30,8)	15	51,7	(15,9)	8	72,7	(8,5)	52	(55,2)
Feminino	25	46,3	(26,6)	14	48,3	(15,0)	3	27,3	(3,2)	42	(44,8)
Total	54	100,0	(57,4)	29	100,0	(30,9)	11	100,0	(11,7)	94	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Ausente : CD4+ \geq 25%; Moderado : CD4+ \geq 15 < 25%; Acentuado : CD4+ < 15%

Quanto aos valores do percentual de CD4+, no grupo total, a média foi de 26,9% , o DP de 9,9%, a mediana de 25,8% e a variação de 5,4% a 52,9%.

A concentração sanguínea da hemoglobina, para as 94 crianças, apresentou uma variação de 5,4 g/dl a 14,2 g/dl, com uma média de 11,7 g/dl, DP de 1,3 g/dl e uma mediana de 11,7 g/dl, não havendo diferenças significativas em relação ao sexo. Apenas uma delas, do sexo feminino, apresentou anemia importante, ou seja, Hb abaixo de 8,0 g/dl, e anemia em grau moderado (Hb entre 8,0 g/dl e 10,0 g/dl) oito crianças, 3 do sexo masculino e 5 do sexo feminino (Figura 2).

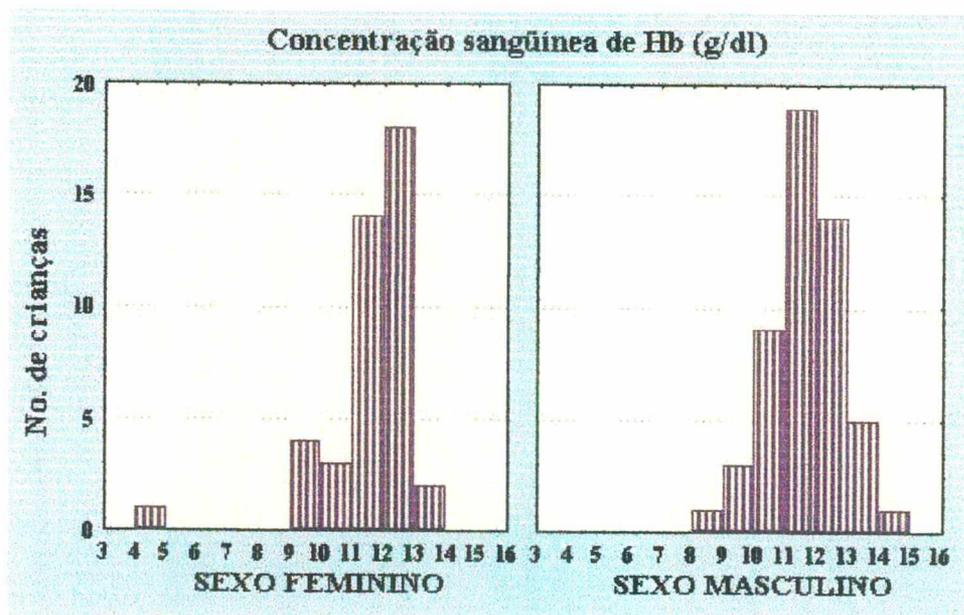


Figura 2 – Concentração sanguínea de Hb (g/dl) em relação ao sexo. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

O estado nutricional de 92 crianças (2 foram excluídas porque a aferição do peso não foi realizada pelo mesmo executor), analisado pelos escores Z do peso/idade, revelou que 10 (10,9%) delas apresentaram desnutrição moderada ou grave (escores Z menores que -2,0), sendo 5 (50,0%) do sexo feminino e 5 (50,0%) do sexo masculino (Tabela V).

Foram avaliadas duas variáveis da função cardíaca diastólica, relacionadas ao enchimento ventricular esquerdo e direito, representadas pela relação E/A das ondas de fluxo das valvas mitral (93 crianças, 1 excluída devido à superposição das ondas) e tricúspide (92 crianças, 2 excluídas devido à superposição das ondas).

Para a obtenção das relações E/A , utilizou-se o valor da velocidade máxima (cm/s) das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide, com registro simultâneo da frequência cardíaca (bpm). A Tabela VI mostra a média, o desvio padrão, os limites máximo e mínimo, e a mediana destas variáveis.

Tabela V - Distribuição das crianças HIV-positivas por sexo e estado nutricional. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Sexo	Estado nutricional						Total	
	Sem DEP/DEP leve			DEP moderada/DEP grave			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#		
Masculino	45	54,9	(48,9)	5	50,0	(5,5)	50	(54,3)
Feminino	37	45,1	(40,1)	5	50,0	(5,5)	42	(45,7)
Total	82	100,0	(89,0)	10	100,0	(11,0)	92	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Sem DEP/DEP leve: escores Z peso/idade > -2,0; DEP moderada/DEP grave : escores Z peso/idade ≤ -2,0

Tabela VI – Média, desvio padrão (DP), limites máximo e mínimo, e mediana das variáveis ondas E e A e relação E/A das valvas mitral (E/A VM) e tricúspide (E/A VT). HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Variáveis	Máximo	Mínimo	Média	DP	Mediana
Onda E VM (cm/s)	116,0	60,0	90,7	13,0	91,0
Onda A VM (cm/s)	89,0	20,0	47,7	12,7	46,0
Relação E/A VM	3,9	1,1	2,0	0,6	1,9
Onda E VT (cm/s)	74,0	31,0	51,1	9,2	50,0
Onda A VT (cm/s)	73,0	16,0	36,9	11,9	34,5
Relação E/A VT	3,1	0,7	1,58	0,5	1,4

A frequência cardíaca não foi diferente quando da obtenção das variáveis da função

diastólica nas valvas mitral ou tricúspide (Figuras 3 e 4).

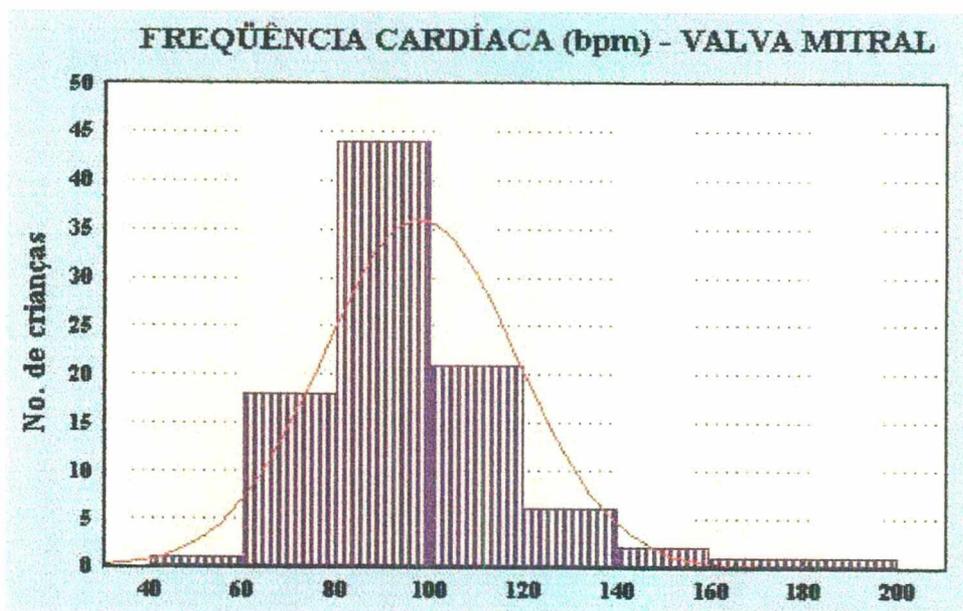


Figura 3 – Frequência cardíaca quando da obtenção das variáveis da valva mitral. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

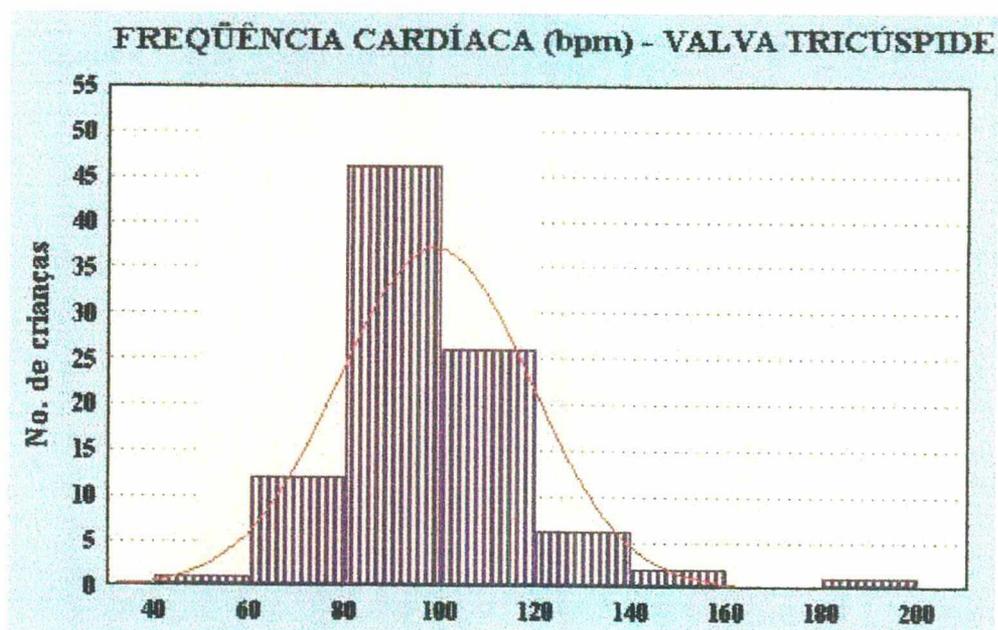


Figura 4 – Frequência cardíaca quando da obtenção das variáveis da valva tricúspide. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Observando-se a relação E/A da valva mitral, verificou-se que 10 crianças (10,7%) apresentaram-na abaixo do valor mínimo normal e 26 (28,0%) delas

valores acima do máximo normal. Nas restantes cinquenta e sete crianças (61,3%), a mesma foi normal (Tabela VII).

Tabela VII - Distribuição das crianças HIV-positivas de acordo com as categorias da relação E/A da valva mitral (VM). HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Relação E/A VM	Número	Porcentagem
NORMAL	57	61,3
INFERIOR	10	10,7
SUPERIOR	26	28,0
TOTAL	93	100,0

NORMAL = $\geq 1,33 \leq 2,39$; INFERIOR = $< 1,33$; SUPERIOR = $> 2,39$

Quanto à relação E/A da valva tricúspide, verificou-se que em 65 (70,6%) crianças a mesma foi normal, enquanto que em 15 (16,3%) delas a relação estava abaixo do valor mínimo e nas 12 (13,1%) restantes, acima do valor máximo normal (Tabela VIII).

Tabela VIII - Distribuição das crianças HIV - positivas de acordo com as categorias da relação E/A da valva tricúspide (VT). HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Relação E/A VT	Número	Porcentagem
NORMAL	65	70,6
INFERIOR	15	16,3
SUPERIOR	12	13,1
TOTAL	92	100,0

NORMAL = $\geq 1,06 \leq 2,03$; INFERIOR = $< 1,06$; SUPERIOR = $> 2,03$

Não houve diferenças quando as relações E/A de ambas as valvas atrioventriculares foram relacionadas ao sexo (Tabelas IX e X)

Tabela IX - Distribuição das categorias da relação E/A da valva mitral de acordo com o sexo. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Sexo	Relação E/A da valva mitral									Total	
	Inferior			Normal			Superior			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#		
Masculino	5	50,0	(5,4)	32	56,1	(34,4)	14	53,8	(15,0)	51	(54,8)
Feminino	5	50,0	(5,4)	25	43,9	(26,9)	12	46,2	(12,9)	42	(45,2)
Total	10	100,0	(10,8)	57	100,0	(61,3)	26	100,0	(27,9)	93	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,33 \leq 2,39$; Inferior = $< 1,33$; Superior = $> 2,39$

Tabela X - Distribuição das categorias da relação E/A da valva tricúspide de acordo com o sexo. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Sexo	Relação E/A da valva tricúspide									Total	
	Inferior			Normal			Superior			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#		
Masculino	9	60,0	(9,8)	36	55,4	(39,1)	5	41,7	(5,5)	50	(54,4)
Feminino	6	40,0	(6,5)	29	44,6	(31,5)	7	58,3	(7,6)	42	(45,6)
Total	15	100,0	(16,3)	65	100,0	(70,6)	12	100,0	(13,1)	93	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,06 \leq 2,03$; Inferior = $< 1,06$; Superior = $> 2,03$

As variáveis E/A VM e E/A VT foram comparadas com as categorias das variáveis grupo etário, estado imunológico, estado nutricional e concentração sanguínea da Hb.

Quando as categorias da relação E/A VM foram relacionadas aos grupos etários, observou-se que, das 57 (61,3%) crianças pré-escolares, 8 (14,0%) apresentaram a relação E/A VM inferior e 13 (22,8%) superior, enquanto das 23 (24,7%) das crianças escolares, 2 (8,7%) apresentaram-na inferior e 7 (30,4%) superior. Entre as 11 (11,8%) adolescentes, 5 (45,5%) apresentaram esta relação superior e 6 (54,5%) normal. Quando relacionou-se a relação E/A VT aos grupos etários, verificou-se que, das 38 (41,3%) das crianças pré-escolares, 10 (17,8%) apresentaram-na inferior e 8 (14,3%) superior, enquanto das 23 (25,0%) escolares, 5 (21,7%) apresentaram esta relação inferior e 3 (13,1%) superior. Entre as 11 (12,0%) adolescentes, 10 (90,9%) apresentaram-na normal e 1 (9,1%) superior (Tabelas XI e XII).

Tabela XI - Relação E/A da valva mitral (E/A VM) de acordo com os grupos etários. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/A VM	Grupos etários												Total	
	Lactentes			Pré-escolares			Escolares			Adolescentes			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
N	1	50,0	(1,1)	36	63,2	(38,7)	14	60,9	(15,1)	6	54,5	(6,4)	57	(61,3)
I	0	0,0	(0,0)	8	14,0	(8,6)	2	8,7	(2,1)	0	0,0	(0,0)	10	(10,7)
S	1	50,0	(1,1)	13	22,8	(14,0)	7	30,4	(7,5)	5	45,5	(5,4)	26	(28,0)
Total	2	100,0	(2,2)	57	100,0	(61,3)	23	100,0	(24,7)	11	100,0	(11,8)	93	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

N = Normal : $\geq 1,33 \leq 2,39$; I = Inferior : $< 1,33$; S = Superior : $> 2,39$

Lactentes : > 18 meses < 24 meses; Pré-escolares : ≥ 24 meses < 72 meses;

Escolares : ≥ 72 meses < 120 meses; Adolescentes : ≥ 120 meses < 180 meses

Tabela XII - Relação E/A da valva tricúspide (E/A VT) de acordo com os grupos etários. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/A VT	Grupos etários												Total	
	Lactentes			Pré-escolares			Escolares			Adolescentes			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#		
N	2	100,0	(2,2)	38	67,9	(41,3)	15	65,2	(16,3)	10	90,9	(10,9)	65	(70,7)
I	0	0,0	(0,0)	10	17,8	(10,8)	5	21,7	(5,4)	0	0,0	(0,0)	15	(16,2)
S	0	0,0	(0,0)	8	14,3	(8,7)	3	13,1	(3,3)	1	9,1	(1,1)	12	(13,1)
Total	2	100,0	(2,2)	56	100,0	(60,8)	23	100,0	(25,0)	11	100,0	(11,8)	92	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

N = Normal : $\geq 1,06 \leq 2,03$; I = Inferior : $< 1,06$; S = Superior : $> 2,03$

Lactentes : > 18 meses < 24 meses; Pré-escolares : ≥ 24 meses < 72 meses;

Escolares : ≥ 72 meses < 120 meses; Adolescentes : ≥ 120 meses < 180 meses

Ao analisar-se a relação E/A de ambas as valvas atrioventriculares, conforme o estado imunológico das crianças, verificou-se que, entre as 20 (21,5%) das crianças com a relação E/A VM alterada, 13 (24,5%) não apresentavam comprometimento imunológico, e das 24 (25,8%) com moderado comprometimento da imunidade, 5 (17,3%) delas apresentaram a relação E/A VM superior, enquanto que entre as 11 (11,9%) com acentuado comprometimento imunológico, 2 (18,2%) delas apresentaram-na superior e 9 (81,8%) normal. Quanto à relação E/A VT, das 52 (56,5%) crianças sem comprometimento imunológico, 28 (53,8%) apresentaram-na alterada, enquanto que entre as 29 (31,5%) com moderado comprometimento da imunidade, 17 (58,6%) apresentaram-na alterada, e entre as 11 (12,0%) daquelas em que o comprometimento imunológico era acentuado, 6 (54,6%) apresentaram esta relação anormal (Anexos IV e V).

Quanto à avaliação da função ventricular esquerda e direita, em relação com o estado nutricional, de um total de 10 (11,0%) com desnutrição moderada ou importante, 8 (80,0%) apresentaram-na normal (o total de crianças analisadas foi de

91, sendo 1 excluída devido à superposição de ondas e 2 por dados antropométricos inválidos). A relação E/A VT revelou igual distribuição, com 8 (80,0%) das 10 (11,1%) crianças com desnutrição moderada ou importante apresentando a relação dentro dos parâmetros normais (Anexos VI e VII).

Para a análise das relações E/A VM e E/A VT com a concentração sanguínea da hemoglobina, comparou-se as categorias de cada variável entre si, observando-se que as 2 (2,2%) crianças com anemia grave apresentaram a relação E/A VT normal, enquanto uma (50,0%) de duas (2,2%) crianças, também com anemia grave, apresentou a relação E/A VM inferior (Anexos VIII e IX).

Ao avaliar-se as duas variáveis da função cardíaca entre si, ou seja, a relação E/A da valva mitral relacionada à da tricúspide, observou-se que, das 56 (60,8%) crianças que apresentaram a relação normal na valva mitral, 8 (8,7%) delas a tinham diminuída na valva tricúspide, enquanto que das 65 (70,7%) crianças nas quais a E/AVT estava normal, 19 (29,2%) apresentaram-na aumentada na valva mitral. Constatou-se, também, que das 15 (16,3%) crianças com a relação E/A inferior na valva tricúspide, 5 (33,3%) apresentaram-na inferior também na valva mitral, enquanto que das 12 (13,0%) com a relação E/A superior na tricúspide, apenas 5 (41,7%) mostraram a mesma alteração na valva tricúspide. Cinquenta (54,3%) crianças apresentaram, simultaneamente, alterações em ambos os ventrículos (Tabela XIII).

Para a estimação de percentuais, utilizou-se o procedimento de estimação por intervalos de confiança (IC), com grau de confiança de 95%, das variáveis em estudo, obtendo-se os seguintes resultados: a) idade: média de 69,7 meses e IC 95% com variação na faixa de 63,3 a 76,1 meses; b) percentual de CD4+: média de 26,9% e IC95% com variação na faixa de 24,9 a 28,9%; c) concentração sanguínea da hemoglobina: média de 11,7 g/dl e IC 95% com variação na faixa de 11,4 a 12,0 g/dl; d) escores Z do peso/idade: média de -0,8 e IC 95% com variação na faixa de -1,0 a 0,1; e) relação E/A VM: média de 2,0 e IC 95% com variação na faixa de 1,9 a 2,1; e f) relação E/A VT: média de 1,5 e IC 95% com variação na faixa de 1,4 a 1,6.

Tabela XIII - Relação E/A das valva mitral (E/A VM) e tricúspide (E/A VT), relacionadas entre si. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/A VM	E/A VT									Total	
	Normal			Inferior			Superior			n	(%)#
n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#			
Normal	42	64,6	(45,6)	8	53,3	(8,7)	6	50,0	(6,5)	56	(60,8)
Inferior	4	6,2	(4,4)	5	33,3	(5,4)	1	8,3	(1,1)	10	(10,9)
Superior	19	29,2	(20,7)	2	13,4	(2,2)	5	41,7	(5,4)	26	(28,3)
Total	65	100,0	(70,7)	15	100,0	(16,3)	12	100,0	(13,0)	92	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

E/A VM : Normal : $\geq 1,33 \leq 2,39$; Inferior : $< 1,33$; Superior : $> 2,39$

E/A VT : Normal : $\geq 1,06 \leq 2,03$; Inferior : $< 1,06$; Superior : $> 2,03$

A análise fatorial, utilizando o procedimento de componentes principais, objetivando identificar associação das variáveis E/A VM, E/A VT, escores Z do peso/idade, % de CD4 e concentração sanguínea da Hb, identificou-se grupos de crianças mais afastados dos demais. Isto se observou em relação às variáveis E/A de ambas as valvas, isto é, a desnutrição moderada ou grave, a anemia grave e a depressão imunológica pareceram contribuir, em algumas crianças, para as alterações observadas. Porém, genericamente, as variáveis exibiram comportamento independente (Anexo X). Entretanto, ao observar-se os diagramas de dispersão, com exclusão de um daqueles grupos mais afastados, verificou-se, quando analisada a E/A VM, em relação às demais variáveis, ainda dois agrupamentos de crianças, agora mais nitidamente identificados, como classes distintas, de características próprias (Figura 5).

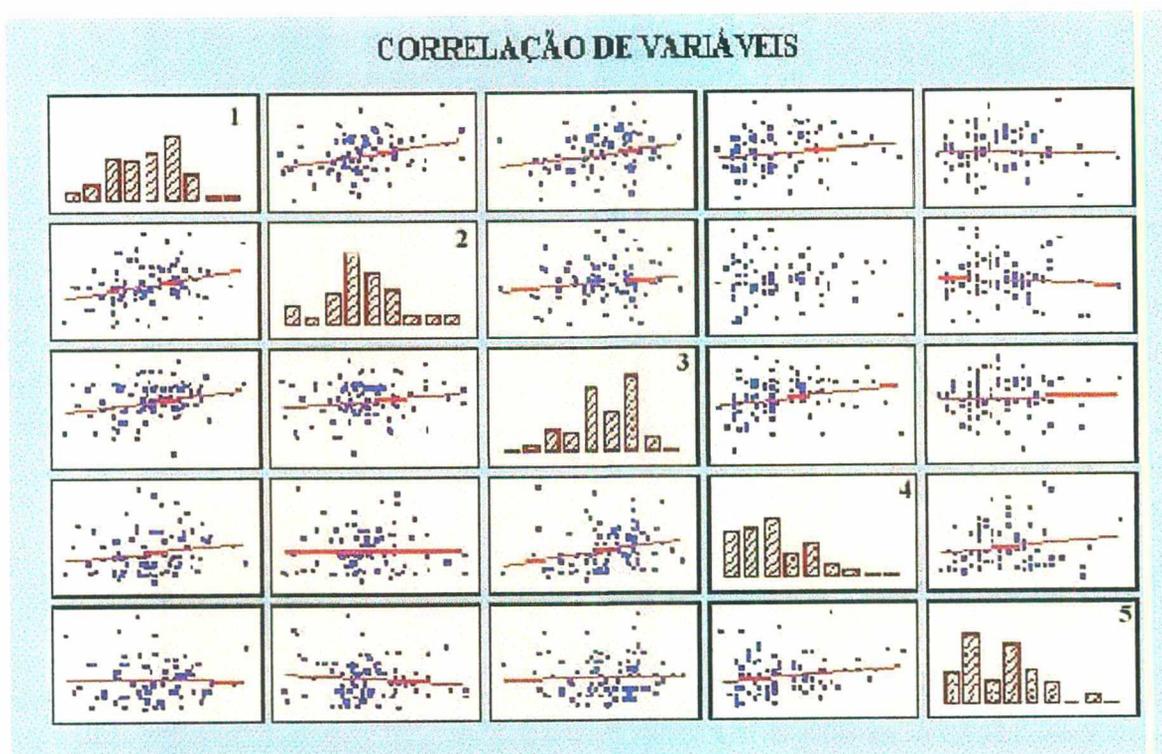


Figura 5 - Correlação das variáveis E/A VM, E/A VT, escores Z do peso/idade, %CD4+ e concentração sangüínea da Hb, utilizando a análise fatorial. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Legenda

- 1 = escores Z do peso/idade**
- 2 = %CD4+**
- 3 = concentração sangüínea da Hb**
- 4 = E/A VM**
- 5 = E/A VT**

Para investigar a associação entre as variáveis sexo, estado imunológico, E/AVM, E/AVT e grupos etários, conforme suas categorias, foram avaliadas 5 variáveis independentes, que resultaram em um total de 15 categorias, às quais foi aplicada a análise de correspondência múltipla (ACM). Objetivando avaliar associação entre variáveis, segundo suas características, excluiu-se a categoria grupo etário de lactentes, devido sua baixa frequência, assim havendo redução do número inicial de variáveis de 15 para 14. Não foram incluídas as variáveis estado

nutricional e concentração sanguínea da Hb devido à baixa representatividade numérica, quando alteradas. A variável grupo etário, com suas categorias pré-escolares, escolares e adolescentes, foi considerada como suplementar, pela concentração de alterações entre os pré-escolares, observada nos procedimentos iniciais.

Os resultados da ACM, para todas as 7 dimensões possíveis, demonstraram que, da primeira dimensão, extraiu-se a maior parte da informação, isto é, teve o maior percentual de inércia, correspondendo a 20,44 % da inércia total. Com a inclusão da segunda dimensão, o percentual de inércia aumentou para 38,05 % (Tabela XIV).

Tabela XIV - Resultados estatísticos da análise de correspondência múltipla. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Dimensão	Auto- valores	% de inércia	% cumulativa	Qui-quadrado
1	0,35	20,44	20,44	137,85
2	0,30	17,61	38,05	118,79
3	0,28	16,53	54,58	111,45
4	0,24	13,91	68,49	93,84
5	0,20	11,96	80,45	80,63
6	0,17	10,24	90,69	69,03
7	0,16	9,31	100,00	62,79

As figuras geradas dos valores de origem e inércia para todas as dimensões das 11 variáveis independentes, sob as duas primeiras dimensões, auxiliaram a visibilizar o comportamento associativo das suas categorias.

Ao analisar-se a tabela de freqüências, ou Tabela de Burt, (Anexo XI), verificou-se sua estrutura claramente definida, com uma tabulação cruzada de todas as categorias das variáveis em estudo.

No entanto, os dados gerados pela ACM demonstraram, igualmente, um comportamento independente (Figura 6).

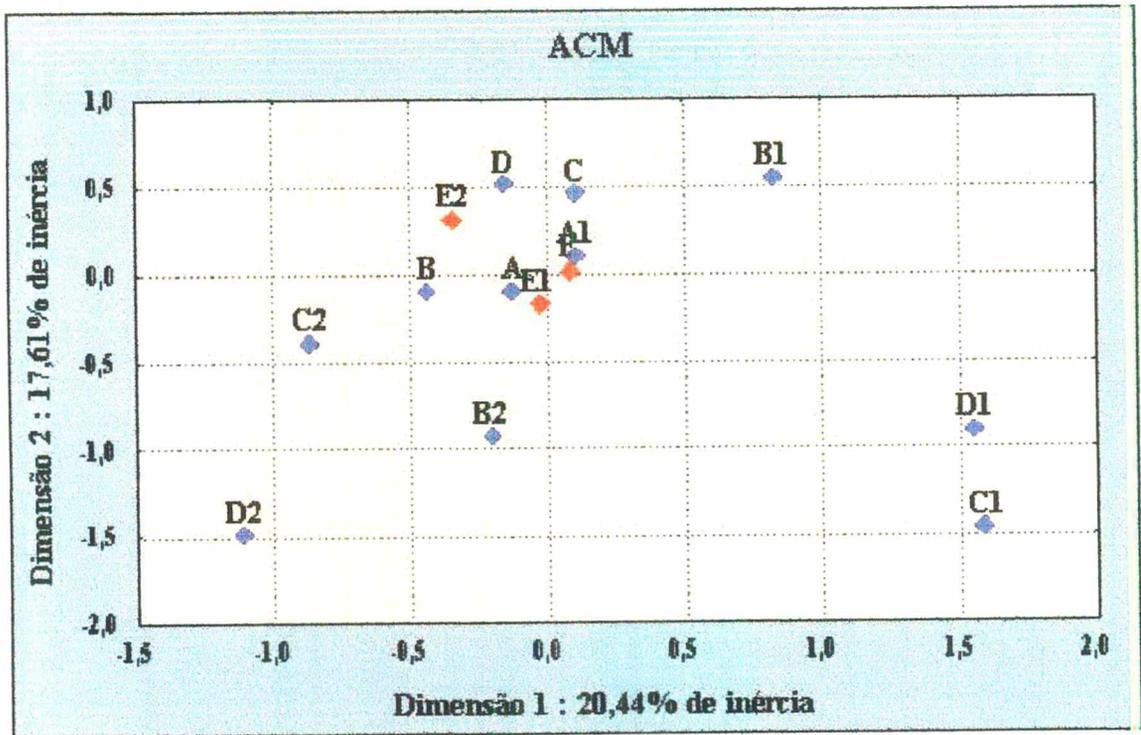


Figura 6 – Agrupamento entre as categorias das variáveis utilizando a análise de correspondência múltipla. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Legenda

A	Sexo feminino	C2	E/A VM superior
A1	Sexo masculino	D	E/A VT normal
B	Sem comprometimento imunológico	D1	E/A VT inferior
B1	Moderado comprometimento imunológico	D2	E/A VT superior
B2	Acentuado comprometimento imunológico	E	Pré-escolares
C	E/A VM normal	E1	Escolares
C1	E/A VM inferior	E2	Adolescentes

5 DISCUSSÃO

A infecção vertical pelo Vírus da Imunodeficiência Humana(HIV) apresenta-se como uma doença de espectro variável, desde um estado clinicamente latente, até a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), sua manifestação mais grave e tardia, caracterizada por uma profunda depressão imunológica, predispondo o hospedeiro a múltiplas infecções oportunistas, neoplasias e disfunção progressiva de vários órgãos.¹

Inicialmente, observações provenientes de estudos retrospectivos ou prospectivos, abrangiam, geralmente, crianças em fases avançadas da doença, com mau prognóstico e tempo de evolução da enfermidade, até a morte, muito curto.⁸³

Após o primeiro diagnóstico de AIDS realizado em pediatria, em 1982, paulatinamente novos conhecimentos agregaram-se e, com o passar dos anos, os progressos terapêuticos a transformaram em uma enfermidade caracteristicamente crônica, com maior tempo de sobrevida, possibilitando, com isto, maior frequência de complicações clínicas associadas, entre elas a disfunção cardíaca sintomática.⁸⁴

Entretanto, sendo a investigação apenas clínica, somente os casos mais graves eram diagnosticados, já que identificados pelos sinais e sintomas. Quando assintomáticos, um método diagnóstico de maior precisão fazia-se imprescindível, destacando-se, posteriormente, como o de escolha, a ecocardiografia com estudo Doppler.⁸⁵

Pelo projeto epidemiológico delineado por Barnhart et al.² constatou-se que, mesmo para aquelas crianças com grave comprometimento, a expectativa de sobrevida poderia chegar aos 10 anos, desde que recebessem o acompanhamento e o tratamento necessários.

Neste estudo, a média de idade das crianças foi de 69,7 meses e a mediana de 65,3 meses, corroborando as projeções do estudo acima referido, havendo um discreto predomínio, numericamente pequeno, do sexo masculino (55,0%) sobre o feminino (45,0%). Quando distribuídas por grupos etários, 3 (3,2%) eram lactentes,

57 (60,6%) pré-escolares, 23 (24,5%) escolares e 11 (11,7%) adolescentes, espelhando a situação esperada para uma doença relativamente recente, como é a infecção pelo HIV, em um grupo pediátrico, com maior número de crianças mais jovens. O número de lactentes foi muito menor em relação aos demais, porque a idade inicial para a inclusão no estudo foi de 18 meses completos, limite mínimo para a confirmação diagnóstica e a inclusão na pesquisa.

Como as crianças estudadas se encontravam em rigoroso acompanhamento clínico, aderindo, em sua maior parte, adequadamente às orientações do grupo multiprofissional, dele também recebendo suporte humano e material, suas condições clínicas eram muito satisfatórias. Portanto, a pesquisa abrangeu um grupo selecionado de crianças, cuja classificação da doença, pautada pelas determinações do CDC, não refletia sua condição clínica do momento, motivo pelo qual esta não foi utilizada como variável no estudo. A classificação do CDC leva em consideração vários quesitos, sendo que, mesmo que haja melhora ou cura de uma das alterações já apresentadas pela criança, sua classificação não mudará, a não ser para estágios mais avançados, se ocorrerem outras complicações.⁷⁰ Por isto, o estado imunológico, empregando-se o percentual de linfócitos CD4+, foi considerado como referencial para categorizar a gravidade da infecção, como também sugerido por outros autores.^{86, 87}

A deterioração imunológica relaciona-se com a progressão da doença, sendo a contagem percentual do CD4+, em crianças, praticamente invariável, o que não acontece com a contagem absoluta.⁸⁷ Cinquenta e sete por cento das crianças deste estudo não apresentavam comprometimento imunológico e apenas 11,7 % delas apresentavam %CD4 menor que 15%, ou seja, na faixa de importante depressão (Tabela III). A média e a mediana dos valores percentuais foram de 26,9% e de 25,8%, respectivamente, ambos dentro dos limites da normalidade. Este achado, associado à boa situação clínica das crianças, provavelmente deveu-se ao padrão de assistência que elas vinham recebendo, o que é referendado, por vários autores, como primordial na estabilização da enfermidade, acarretando importantes reflexos

sócio-econômicos, contabilizando-se menos complicações relacionadas ao HIV, bem como uma drástica redução no número de internações.^{25, 88}

A anemia grave e a desnutrição energético-proteica moderada ou grave, condições que podem estar relacionadas à disfunção cardíaca,^{89, 90} foram, no delineamento do estudo, definidas como variáveis de confusão. Todavia, a frequência com que ocorreram foi numericamente inexpressiva, impossibilitando a realização de procedimentos consistentes para explorar esta condição. Na amostra em questão, a concentração sanguínea da Hb revelou média e mediana de 11,7 g/dl, ou seja, não havia anemia presente em grande parte do grupo e, quando investigada por pontos de corte, havia 1 criança com Hb abaixo de 8,0 g/dl, ou seja, com anemia importante, e 8 com Hb entre 8 g/dl e 10 g/dl, caracterizando anemia moderada, condição não determinante de descompensação hemodinâmica.⁷⁶ Na distribuição por sexo, conforme mostra a Figura 2, também não houve diferenças quanto aos valores da Hb, existindo um padrão similar entre os dois grupos.

Ao analisar-se o estado nutricional, constatou-se que apenas 10 das crianças eram desnutridas em grau importante, sendo 5 de cada sexo (Tabela V), outro parâmetro indicando a situação clínica favorável do grupo.

Para a avaliação da função cardíaca, optou-se, nesta pesquisa, pela análise da função diastólica de ambos os ventrículos, através da ecocardiografia com Doppler, utilizando-se, para isto, os valores da relação E/A das valvas atrioventriculares, verificando-se que 50 (54,3%) crianças apresentaram padrões de anormalidade da função diastólica, sendo que 13 (14,1%) delas apresentaram disfunção simultânea de ambos os ventrículos. Em trinta e seis (38,7%) das crianças ela estava anormal à esquerda e em 27 (29,4%) delas, anormal à direita. A disfunção diastólica pode ser classificada em três padrões: relaxamento anormal (leve, reversível), pseudonormalização (moderada, reversível) e restritiva (importante, irreversível), as duas últimas como expressão de diminuição da complacência miocárdica.⁴¹

O padrão das alterações foi compatível com diminuição da complacência ventricular esquerda (E/A acima do normal) em 26 (27,9%) crianças e diminuição da complacência ventricular direita em 12 (13,1%) delas. O comprometimento do

relaxamento ventricular (E/A inferior ao normal) ocorreu em 10 (10,8%) crianças, quando avaliado o fluxo mitral, e em 15 (16,3%) delas, quando investigado o fluxo tricúspide.

A disfunção diastólica do ventrículo direito, em crianças HIV-positivas, não é relatada na literatura disponível. Já a disfunção diastólica ventricular esquerda foi detectada em algumas pesquisas, com parâmetros do ecocardiograma Modo-M, ou de Doppler, diferentes dos aqui adotados.^{5, 32, 36, 64, 65, 88} Relatos de crianças com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo são limitados, sempre associados à avaliações da função sistólica, pois os pacientes geralmente eram sintomáticos do ponto de vista cardiovascular e apresentavam, concomitantemente, depressão da função sistólica, constituindo um grupo distinto do aqui avaliado.^{5, 32, 36, 64}

Se analisadas pelo sexo, nada significativo se constatou, ou seja, a ocorrência destas anormalidades foi independente do sexo (Tabelas IX e X).

Exploratoriamente, avaliou-se a associação da E/AVM e da E/AVT com as demais variáveis, como grupos etários, estado imunológico, estado nutricional e concentração sanguínea da Hb. Desnutrição moderada ou grave e anemia grave foram consideradas como potenciais variáveis de confusão.

Quanto aos grupos etários, houve uma tendência da disfunção ventricular, tanto direita como esquerda, ocorrer com mais frequência em pré-escolares (Tabelas XI e XII), o que pode apenas ser uma decorrência da maior proporção de crianças deste grupo etário.

Em relação à desnutrição moderada ou importante, categoria da variável estado nutricional, nada se observou de relevante (Anexos VI e VII), pois 8 das 10 crianças com desnutrição moderada ou grave apresentaram tanto a relação E/A da valva mitral, como a da tricúspide, normais.

Considerando-se o estado imunológico, a relação E/A da valva tricúspide encontrava-se normal em cerca de metade das crianças com moderado ou acentuado comprometimento imune, e a relação E/A da valva mitral sem alterações na maioria delas (Anexos IV e V).

Com o nível sanguíneo da Hb ocorreu situação semelhante, sendo que houve apenas uma criança com anemia grave, a qual apresentou a relação E/A da valva mitral anormal (inferior), achado não representativo pela sua baixa frequência (Anexo IX).

Para averiguar-se o comportamento das variáveis, quando comparadas entre si, utilizou-se a análise fatorial, com o procedimento de componentes principais, que foi efetuado em dois momentos. Em um segundo momento da avaliação, excluindo-se um grupo distinto, por estar bem mais afastado dos demais, obteve-se um diagrama de dispersão ainda destacando, quando da avaliação da E/AVM, dois grupos de crianças, com um intervalo de separação ainda mais nítido (Figura 5). Este achado, quando da análise fatorial, apesar de não caracterizar padrão de associação de variáveis, pode expressar grupos de características clínicas distintas e relevantes.

Objetivando avaliar a associação das variáveis categóricas, previamente definidas, investigou-se 5 variáveis independentes, que resultaram em 14 categorias, às quais se aplicou a Análise de Correspondência Múltipla. Este procedimento estatístico complementar foi aplicado para, através da comparação de categorias, mais uma vez averiguar a ocorrência de associações, o que novamente não foi demonstrado, pois sua distribuição revelou serem todas variáveis não associadas.

Portanto, as sugestões de associações, encontradas quando dos procedimentos de comparações de frequências, não foram confirmadas pelos procedimentos de análise multivariada.

A ocorrência da disfunção diastólica, tanto ventricular direita como ventricular esquerda, caracterizou-se, ao final dos procedimentos exploratórios, como evento isolado, provavelmente relacionado apenas ao HIV, ou de reações do organismo à sua presença, como já previamente comentado e como sugerido por outros investigadores.⁹¹

As limitações do estudo relacionam-se ao tipo de pesquisa, pois a amostra foi não probabilística, de conveniência. O viés de seleção, comum em estudos realizados em centros de referência, foi considerado na composição da amostra, ao

recrutar-se a totalidade de potenciais participantes, no período do estudo. Todavia, outros fatores, como facilidades diagnósticas e terapêuticas, além do suporte multidisciplinar fornecido pelo GAAP, os quais influenciam no prognóstico da infecção, caracterizou a amostra como um grupo muito homogêneo, limitando a validação externa dos resultados.

Quanto ao viés de aferição, o autor, como executor do estudo ecocardiográfico, sistematizou e padronizou sua realização, permanecendo alheio às informações clínico-laboratoriais que pudessem influenciá-lo na obtenção, no cálculo e na interpretação das variáveis, mesmo que efetuando a avaliação cardiovascular e ecocardiográfica iniciais, visando a detecção de possíveis fatores de exclusão. Por limitações técnicas não foram possíveis procedimentos de avaliação de variabilidade inter e/ou intra-observador. Quanto às variáveis laboratoriais, os executores não tinham conhecimento das características das crianças e todos os exames foram realizados com procedimentos normatizados e técnicas padronizadas.

A anemia grave e a desnutrição moderada ou grave, potenciais variáveis de confusão, não se apresentaram em frequência suficiente para que pudessem influenciar nos resultados dos procedimentos exploratórios, sendo, conseqüentemente, desconsideradas. Por outro lado, suas baixas frequências corroboraram, uma vez mais, a seletividade da amostra, composta de crianças muito bem controladas e estabilizadas do ponto de vista clínico.

Por outro lado, se em um grupo clinicamente bem controlado constatou-se a ocorrência de disfunção cardíaca diastólica assintomática, a contribuição deste estudo torna-se significativa no contexto da infecção pelo HIV, ensejando o acompanhamento cardiológico sistemático destas e das demais crianças portadoras do vírus, bem como a necessidade de pesquisas complementares nesta área.

6 CONCLUSÕES

Crianças infectadas verticalmente pelo vírus da imunodeficiência humana, sintomáticas pela classificação da doença, mas clinicamente estáveis, e assintomáticas do ponto de vista cardiovascular, apresentam disfunção cardíaca diastólica biventricular. Este resultado, no contexto da infecção pelo HIV, assume relevância clínica, pois identifica crianças com disfunção cardíaca em um estágio pré-clínico, apontando para a necessidade delas terem um controle cardiológico mais rigoroso e freqüente, bem como diagnóstica, reafirmando a importância da avaliação do coração, pela ecocardiografia com Doppler, mesmo quando assintomáticas.

A freqüência geral de disfunção diastólica é de 54,3%, com IC 95% de 44,1% a 64,5%, enquanto disfunção biventricular simultânea ocorre em 14,1% das crianças, com IC 95% na faixa de 7,0% a 21,2%.

A freqüência da disfunção diastólica ventricular esquerda é de 38,7% , com IC 95% na faixa de 28,8 a 48,6%. Quando analisada por tipo de disfunção, o padrão de comprometimento da complacência miocárdica acontece em 28,0% das crianças, com IC 95% na faixa de 18,9 a 37,1%, e o padrão de relaxamento anormal em 10,7% delas, com IC 95% variando entre 4,4 a 17,0%.

A freqüência da disfunção diastólica ventricular direita é de 29,4% , com IC 95% na faixa de 20,1 a 38,7%. Quando analisada por tipo de disfunção, o padrão de comprometimento da complacência miocárdica acontece em 13,1% das crianças, com IC 95% na faixa de 6,2 a 20,0%, e o padrão de relaxamento anormal em 16,3% delas, com IC 95% variando entre 8,8 a 23,8%.

Estes achados diferenciados quanto ao padrão da disfunção ventricular, sendo mais freqüentes o comprometimento da complacência do ventrículo esquerdo e o relaxamento anormal do ventrículo direito, sugerem que o miocárdio ventricular esquerdo sofre em maior intensidade os efeitos da infecção, seja qual for o real fator agressor, já que o mecanismo de comprometimento da complacência

ventricular envolve agressão em grau mais acentuado e extenso. Também o fato de ocorrer disfunção diastólica no ventrículo direito tem conotação significativa, pois não existem, até o momento, relatos sobre sua ocorrência em crianças com as características do grupo estudado.

A disfunção diastólica, de ambos os ventrículos, não apresenta associação com o estado imunológico, ou seja, não há relação entre a disfunção e o grau de comprometimento imunológico, sugerindo que o estado imunológico não expressa as condições do coração. Clinicamente esta é uma importante constatação, pois sugere que o perfil imunológico não seja utilizado como pré-requisito para considerar necessária a avaliação cardíaca.

Sobre a influência da desnutrição moderada ou grave, bem como da anemia grave, como causas associadas de disfunção diastólica, nada se pode afirmar no presente estudo, pois suas freqüências não permitem análise neste sentido. Por outro lado, a baixa ocorrência destas alterações sugere que o grupo estudado encontra-se em condições clínicas estáveis e bem controlado sob todos os aspectos, já que desnutrição energético-proteica e anemia são consideradas, ainda, condições prevalentes em nosso meio.

Limitações do estudo

Tratando-se de um estudo transversal, de crianças acompanhadas a nível ambulatorial, e da avaliação cardíaca ter sido pela ecocardiografia com Doppler, depara-se com limitações inerentes ao seu delineamento:

- As crianças elegíveis eram maiores de 18 meses de idade, devido aos critérios diagnósticos empregados, com isto não abrangendo o grupo com a forma acelerada da infecção, que geralmente apresentam AIDS, sua forma mais avançada, no primeiro ano de vida;
- O rigoroso controle médico e psicossocial a que eram submetidas as crianças favorece seu prognóstico geral, caracterizando-as como uma amostra de características distintas e, portanto, homogênea e mais seletiva;

- Os parâmetros Doppler-ecocardiográficos da função diastólica necessitam, ainda, de validação clínica, mesmo a relação E/A dos fluxos atrioventriculares, condição mais estável e de mais fácil reprodutibilidade, pela complexidade dos fenômenos associados à diástole cardíaca.

Estudos futuros

Considerando-se os resultados da presente pesquisa, defronta-se com importantes questões acerca da infecção pelo HIV, mormente quanto ao envolvimento do coração. Em vista disto, pode-se considerar, como propostas para novas investigações:

- Replicar este estudo em outros ambulatórios, com amostra similar, e, se possível, de maior tamanho;
- Estudar as crianças sororevertidas, para comparação com as infectadas;
- Estudos longitudinais, com amostra similar;
- Acompanhamento longitudinal das crianças participantes deste estudo;
- Replicar este estudo com crianças hospitalizadas;
- Replicar este estudo com crianças sintomáticas do ponto vista cardiovascular;
- Replicar este estudo com fetos de gestantes infectadas pelo HIV;
- Estudos transversais, ou longitudinais, empregando, para a avaliação da função cardíaca, outros parâmetros ecodoppler cardiográficos.

REFERÊNCIAS

- 1 Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. *Med Clin North Am* 1996;80:1493-512.
- 2 Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu H, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996;97:710-6.
- 3 Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, Plebani A, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992;339:1249-53.
- 4 Connor EM, Sperling R, Gelber R. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1225.
- 5 Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Circulation* 1998;97:1246-56.
- 6 Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. *Mother-to-Child HIV- 1 Transmission Study Group. Pediatrics* 1999;104:56-64.

- 7 Taha TE, Kumwenda NI, Broadhead RL, Hoover DR, Graham SM, Van Der Hoven L, et al. Mortality after the first year of life among human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:891-8.
- 8 Shearer WT, Lipshultz SE, Easley KA, McIntosh K, Pitt J, Quinn TC, et al. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. *Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Study Group*. *Pediatrics* 2000;105:e9.
- 9 Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C, Peckham CS. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:442-50.
- 10 Wilfert CM, Wilson C, Epstein L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1994;170:286-92.
- 11 The European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994;94:815-9.
- 12 Kuhn L, Thomas PA, Singh T, Tsai WY. Long-term survival of children with human immunodeficiency virus infection in New York City: estimates from population-based surveillance data. *Am J Epidemiol* 1998;147:846-54.
- 13 Hussey GD, Reijndhart RM, Sebens AM, Burgess J, Schaaf S, Potgieter S. Survival of children in Cape Town known to be vertically infected with HIV-1. *S Afr Med J* 1998;88:554-8.

- 14 Starc TJ, Lipshultz SE, Kaplan S, Easley KA, Bricker JT, Colan SD, et al. Cardiac complications in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Pediatrics* 1999;104:e14.
- 15 Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M, Giaquinto C, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. *AIDS* 1995;9:455-61.
- 16 Lane-McAuliffe EM, Lipshultz SE. Cardiovascular manifestations of pediatric HIV infection. *Nurs Clin North Am* 1995;30:291-316.
- 17 Bowles NE, Kearney DL, Ni J, Perez-Atayde AR, Kline MW, Bricker JT, et al. The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:857-65.
- 18 Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, Vlahov D, Ansari AA, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1025-32.
- 19 Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990;66:203-6.
- 20 Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, Pomari F, Del Conte I, Lipani F, et al. Cardiac complications in HIV infection. *G Ital Cardiol* 1997;27:917-24.

- 21 Beschoner WE, Baughman K, Turnicky RP, Hutchins GM, Rowe SA, Kavanaugh-McHugh AL, et al. HIV-associated myocarditis. Pathology and immunopathology. *Am J Pathol* 1990;137:1365-71.
- 22 Croft NM, Jacob AJ, Godman MJ, Boon NA, Mok JY. Cardiac dysfunction in paediatric HIV infection. *J Infect* 1993;26:191-4.
- 23 Jacob AL, Sutherland GR, Bird AG, et al. Myocardial dysfunction in patients infected with HIV: prevalence and risk factors. *Br Heart J* 1992;68:549-53.
- 24 DeCastro S, Migliau G, Silvestri A, D'Amanti G, Giannantoni P, Cartoni D, et al. Heart involvement in AIDS: a prospective study during various stages of the disease. *Eur Heart J* 1992;13:1452-9.
- 25 De Simone L, De Martino M, Galli L, Manetti A, Favili S, Pollini I, et al. Long-term follow-up of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Cardiol Young* 1996;6:143-48.
- 26 Okoshi MP, Montenegro MR. Pathology of the heart in AIDS. A study of 73 consecutive necropsies. *Arq Bras Cardiol* 1996;66:129-33.
- 27 Bharati S, Joshi VV, Connor EM, Oleske JM, Lev M. Conduction system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989;96:406-13.
- 28 Joshi VV, Gadol C, Connor E, Oleske JM, Mendelson J, Marin-Garcia J. Dilated cardiomyopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome: a pathologic study of five cases. *Hum Pathol* 1988;19:69-73.

- 29 Joshi VV, Pawel B, Connor E, Sharer L, Oleske JM, et al. Arteriopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. *Pediatr Pathol* 1987;7:261-75.
- 30 Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K, Lipshultz SE. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA* 1993;269:2869-75.
- 31 Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993;144:225-31.
- 32 Stewart JM, Kaul A, Gromisch DS. Symptomatic cardiac dysfunction in children with human immunodeficiency virus infection. *Am Heart J* 1989; 117:140-4.
- 33 Klatt EC, Nichols L, Noguchi YY. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:884-90.
- 34 Reilly JM, Cunnion RE, Anderson DW, O'Leary TJ, Simmons JT, Lane HC, et al. Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1988;62:789-93.
- 35 Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, O'Leary TJ, Cunnion RE, Robinowitz M, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-9.

- 36 Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Hale AR, McIntosh K, Colan SD. Cardiac structure and function in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1992;18:1260-5.
- 37 Domanski MJ, Sloas MM, Folmann DA, Scalik PP, Tucker EE, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1995;127:137-46.
- 38 Steffen HM, Schrappe-Bacher M, Muller R, Salzberger B, Fatkenheuer G, Geisler S, et al. Cardiac involvement within the scope of HIV-1 infection: preliminary results of echocardiography study. *Z Kardiol* 1990;79:83-8.
- 39 Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, McIntosh K, Colan SD. Limitations of fractional shortening as an index of contractility in pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1994;125:563-70.
- 40 Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart : background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
- 41 Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart : background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
- 42 Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:391-395.
- 43 Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:876-82.

- 44 Tulzer G, Pongsak K, Saemundur G, Wood DC, Tian Z, et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994;153:151-4.
- 45 Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Tamura M, Toyono M, Takada G. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life. *Pediatr Res* 1994;35:506-9.
- 46 Johnson GL, Moffett CB, Noonan JA. Doppler echocardiographic studies of diastolic ventricular filling patterns in premature infants. *Am Heart J* 1988; 116:1568-74.
- 47 Gidding SS, Snider AR, Rocchini AP, Peters J, Farnsworth R. Left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:310-6.
- 48 Riggs TW. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular diastolic function in normal neonates. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:700-6.
- 49 Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987;4:836-51.
- 50 Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic function. *JAMA* 1994;271:1276-80.
- 51 Goldsmith SR, Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993;95:645-55.

- 52 Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assesment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992;9:437-57.
- 53 Appleton CP. Doppler assesment of left ventricular diastolic function: the refinements continue. *J Am Coll Cardiol* 1993;7:1697-700.
- 54 Davidson WR. What is ventricular filling telling us? *Echocardiography* 1992;4:459-63.
- 55 Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-82.
- 56 Riggs TW, Snider AR. Respiratory influence on right and left ventricular diastolic function in normal children. *Am J Cardiol* 1989;63:858-61.
- 57 Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Am Coll Cardiol* 1985;5:703-6.
- 58 Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case record of the Massachusetts General Hospital: HIV1 myocarditis and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;5:1370-6.
- 59 Pantaleo G, Graziosi C, Demaretris JF. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-8.
- 60 Miller TL, Orav EJ, Colan SD, Lipshultz SE. Nutritional status and cardiac mass and function in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Nutr* 1997;66:660-4.

- 61 Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Colan SD. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection. *Circulation* 1995; 92:2220-5.
- 62 Factor SM, Sonnenblick EH. The pathogenesis of clinical and experimental cardiomyopathies: recent concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:395-420.
- 63 Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire RSO. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41-6.
- 64 Lipshultz SE, Chanock S, Sanders SP. Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Am J Cardiol* 1989;63:1489-97.
- 65 Coudray N, De Zuttere D, Force G, Champetier de Ribes D, Pourny JC, et al. Left ventricular diastolic function in asymptomatic and symptomatic human immunodeficiency virus carriers : an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995;16:61-7.
- 66 Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A Rocha Goncalves F, Lecour H. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol* 1998;63:37-45.
- 67 Longo-Mbenza B, Seghers LV, Vita EK, Tonduangu K, Bayekula M. Assessment of ventricular diastolic function in AIDS patients from Congo: a Doppler echocardiographic study. *J Infect Dis* 1998;178:109-13.

- 68 Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, McCann HA, Dittrich HC. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1270-6.
- 69 Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 196 de 10/10/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *DOU* 1996 Out 16, no 201, seção 1:21082-85.
- 70 Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for HIV infected children under 13 years of age. *MMWR* 1994;43:1-10.
- 71 Azcue MP, Pencharz PB. Diagnóstico nutricional. In: Carrazza FR, Marcondes E, editores. *Nutrição clínica em Pediatria*. São Paulo;1991.p.160-86.
- 72 Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 5th ed. Boston (Ma): A. Little Brown; 1992.
- 73 Centers for Disease Control and Prevention. 1997 revised guidelines for performing CD4+ T-cell determinations in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-29.
- 74 Napoli KL, Ingall CG, Martin GR. Safety and efficacy of chloral hydrate sedation in children undergoing echocardiography. *J Pediatr* 1996;129:287-91.
- 75 Mora JO. A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *Bulletin of the World Health Organization* 1989;87:133-142.

- 76 Schwartz E. The anemias. In: Behrman: Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. W.B. Saunders; 2000. p 1462-93.
- 77 Grenadier E, Lima CO, Allen HD, Sahn DJ, Barron JV. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:343-50.
- 78 Bu'Lock FA, Mott MG, Martin RP. Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echocardiography: normal values and relation with growth. *Br Heart J* 1995;73:334-9.
- 79 Vermilion RP, Snider AR, Meliones JN, Peters J, Merida-Asmus L. Pulsed Doppler evaluation of right ventricular diastolic function in children with pulmonary valve stenosis before and after balloon valvuloplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:79-84.
- 80 Hakstian AR, Rogers WD, Cattell RB. The behavior of numbers of factors rules with simulated data. *Multiv Behav Res* 1982;17:193-219.
- 81 Carrol JD, Green PE, Schaffer CM. Interpoint distance comparisons in correspondence analysis. *J Marketing Res* 1986;23:271-80.
- 82 Greenacre MJ, Hastie T. The geometric interpretation of correspondence analysis. *J Am Stat Assoc* 1987;82:437-47.
- 83 The European Collaborative Study. Hospitalization of children born to human immunodeficiency virus- infected women in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16:1151-6.

- 84 Osmond D, Charlebois F, Lang W. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994;217:1083-1122.
- 85 Weitzel LH, Tasca R. Echodopplercardiographic evaluation of cardiac function. *ARS CVRANDI Cardiol* 1988;10:25-8.
- 86 Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector AS, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998;279:756-61.
- 87 Kalish LA, McIntosh K, Read JS, Diaz C, Landesman SH, Pitt J, et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:857-65.
- 88 Kakim JG, Matenga JA, Siziya S. Myocardial dysfunction in human immunodeficiency virus infection : an echocardiographic study of 157 patients in hospital in Zimbabwe. *Heart* 1996;76:161-5.
- 89 Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *CMAJ* 1986;135:753-8.
- 90 Samaan SA, Foster A, Raizada V, Schade DS, Koster F, et al. Myocardial atrophy in acquired immunodeficiency syndrome-associated wasting. *Am Heart J* 1995;130:823-7.
- 91 Thuesen L, Moller A, Kristensen BO, Black F. Cardiac function in patients with human immunodeficiency virus infection and with no other active infections. *Dan Med Bull* 1994;41:107-9.

NORMAS ADOTADAS

Ficha catalográfica (descritores)

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde. DeCs – Descritores em ciências da saúde: lista alfabética 2.ed. ver. amp. São Paulo: BIREME, 1992. 111p.

Relatório:

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências Médicas. Florianópolis –SC, 1999.

Referências: normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver)

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47.

ANEXOS

ANEXO I

Consentimento da Comissão de Ética Médica do HJG/SES-SC

Florianópolis, 11 de setembro de 1998.

À Comissão de Ética Médica
Hospital Infantil Joana de Gusmão
N/C

Prezados Senhores,

Venho, por meio deste, submeter a vossa apreciação, o protocolo de pesquisa intitulado "A FUNÇÃO CARDÍACA DIASTÓLICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA", cujo cronograma prevê seu início em 1º de outubro próximo.

Aproveito o ensejo para informar-lhes que este protocolo compõe minha Dissertação de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas, junto à Universidade Federal de Santa Catarina, o qual já foi aprovado pelo Colegiado do referido Curso.

No aguardo de vosso pronunciamento, antecipadamente agradeço a atenção dispensada.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Laerte Silva

CRM 2658

Florianópolis,SC,17 de setembro de 1998.

Ilmo Sr.

Dr. Mauricio Laerte Silva

Vimos informar que o vosso protocolo de pesquisa de dissertação de Mestrado, a ser desenvolvido em nosso Hospital, foi por nós avaliado, estando aprovado e liberado para execução.

Sem mais para o momento, despeço-me cordialmente.

Dr. Anastácio Kotzias Neto
Presidente da Comissão de Ética Médica
do Hospital Infantil Joana de Gusmão-SES/SC
CRM 2301

ANEXO II

Ficha 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Ficha 1

Nome do paciente: _____

Data de nascimento ____ / ____ / ____ Data da coleta ____ / ____ / ____

Idade em meses _____

Nome da mãe: _____

Nome do pai _____

Nome do responsável _____

Endereço:

Rua _____

Nº. _____ Bairro _____

Cidade _____

Estado _____

Telefone(s) _____

Pessoa para contato _____

Ponto de referência _____

No. de ordem _____ Nº. de Registro _____

Peso 1 _____ g Peso 2 _____ g Peso médio _____ g

Escore Z (Peso/idade) _____

Exame Físico:

Inspeção _____

Palpação _____

Ausculta Cardíaca _____

Observações _____

Hemoglobina _____ g/dl Data ____ / ____ / ____

Linfócitos T CD4+ _____ % Data ____ / ____ / ____

Variáveis do estudo Doppler:

Valvas atrioven- tricular es(VAV)	Onda E (cm/s)				Onda A (cm/s)			
	1	2	3	Média	1	2	3	Média
VM								
FC (bpm)								
VT								
FC (bpm)								

VM: valva mitral VT: valva tricúspide FC : frequência cardíaca

1: 1ª medida

2: 2ª medida

3: 3ª medida

Média : média aritmética das três medidas

Relação E/A valva mitral (Média onda E mitral ÷ Média onda A mitral)___

Relação E/A valva tricúspide (Média onda E tricúspide ÷ Média onda A tricúspide)___

ANEXO III

**Declaração de consentimento de participação no estudo
(Consentimento pós informado)**

Consentimento Pós Informado nº _____

A função cardíaca diastólica em crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana.

Encontra-se em andamento um levantamento para avaliar a função cardíaca, através do ecocardiograma com estudo Doppler e de exames laboratoriais, sem riscos de dano biológico, em crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), independentemente da presença de sintomas da infecção. O objetivo deste estudo é detectar, precocemente, possível comprometimento do coração, o que pode ser de auxílio no tratamento.

Para o exame cardiológico, caso seja necessário sono induzido, utilizar-se-á, como sedativo, o hidrato de cloral a 40%, por via oral, em dose suficiente e segura.

Os resultados dos exames serão informados a você e ao médico assistente do Ambulatório do GAAP, os quais serão, posteriormente, anexados ao prontuário médico.

A realização desta avaliação foi aprovada pelo Grupo de Atendimento à AIDS Pediátrica (GAAP) e pela Comissão de Ética Médica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Eu, _____

Mãe (), Pai (), Responsável () do(pelo)

paciente _____

autorizo sua participação em todas as etapas do estudo em questão.

Assinatura: _____

Florianópolis - SC, _____ de _____ de 199__

Nº de Registro do paciente _____

ANEXO IV

**Relação E/A da valva mitral de acordo com o comprometimento
imunológico**

A IV - Relação E/A da valva mitral, de acordo com o comprometimento imunológico. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/AVM	Comprometimento imunológico									Total	
	Ausente			Moderado			Acentuado			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
Normal	40	75,5	(43,0)	24	82,7	(25,8)	9	81,8	(9,7)	73	(78,5)
Inferior	2	3,8	(2,2)	0	0,0	(0,0)	0	0,0	(0,0)	2	(2,2)
Superior	11	20,7	(11,8)	5	17,3	(2,2)	2	18,2	(2,2)	18	(19,3)
Total	53	100,0	(57,0)	29	100,0	(11,9)	11	100,0	(11,9)	93	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,33 \leq 2,39$; Inferior = $< 1,33$; Superior = $> 2,39$

Ausente : $CD4+ \geq 25\%$; Moderado : $CD4+ \geq 15 < 25\%$; Acentuado : $CD4+ < 15\%$

ANEXO V

**Relação E/A da valva tricúspide de acordo com o comprometimento
imunológico**

A V - Relação E/A da valva tricúspide de acordo com o comprometimento imunológico. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/AVT	Comprometimento imunológico									Total	
	Ausente			Moderado			Acentuado			n	(%)#
n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#			
Normal	24	46,2	(26,1)	12	41,4	(13,0)	5	45,4	(5,4)	41	(44,5)
Inferior	27	51,9	(29,3)	16	55,2	(17,4)	4	36,4	(4,4)	47	(51,1)
Superior	1	1,9	(1,1)	1	3,4	(1,1)	2	18,2	(2,2)	4	(4,4)
Total	52	100,0	(56,5)	29	100,0	(31,5)	11	100,0	(12,0)	93	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,06 \leq 2,03$; Inferior = $< 1,06$; Superior = $> 2,03$

Ausente : CD4+ $\geq 25\%$; Moderado : CD4+ $\geq 15 < 25\%$; Acentuado : CD4+ $< 15\%$

ANEXO VI

Relação E/A da valva mitral de acordo com o estado nutricional

**A VI - Relação E/A da valva mitral de acordo com o estado nutricional. HJG,
01/junho a 01/novembro de 1999.**

E/AVT	Estado nutricional						Total	
	Sem DEP/DEP leve			DEP moderada/DEP grave			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
Normal	48	59,3	(52,7)	8	80,0	(8,8)	56	61,5
Inferior	10	12,3	(11,0)	0	0,0	(0,0)	10	11,0
Superior	23	28,4	(25,3)	2	20,0	(2,2)	25	27,5
Total	81	100,0	(89,0)	10	100,0	(11,0)	91	100,0

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,33 \leq 2,39$; Inferior = $< 1,33$; Superior = $> 2,39$

Sem DEP/DEP leve: escores Z peso/idade $> -2,0$; DEP moderada/DEP grave : escores Z peso/idade $\leq -2,0$

ANEXO VII

Relação E/A da valva tricúspide de acordo com o estado nutricional

**A VII - Relação E/A da valva tricúspide de acordo com o estado nutricional.
HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.**

E/AVT	Estado nutricional						Total	
	Sem DEP/DEP leve			DEP moderada/DEP grave			n	(%)#
	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
Normal	56	70,0	(62,2)	8	80,0	(8,9%)	64	71,1
Inferior	13	16,3	(14,5)	1	10,0	(1,1)	14	15,6
Superior	11	13,7	(12,2)	1	10,0	(1,1)	12	13,3
Total	80	100,0	(88,9)	10	100,0	(11,1)	90	100,0

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

Normal = $\geq 1,06 \leq 2,03$; Inferior = $< 1,06$; Superior = $> 2,03$

Sem DEP/DEP leve: escores Z peso/idade $> -2,0$; DEP moderada/DEP grave : escores Z peso/idade $\leq -2,0$

ANEXO VIII

**Relação E/A da valva tricúspide de acordo com a concentração
sangüínea da hemoglobina**

**A VIII - Relação E/A da valva tricúspide de acordo com a concentração
sangüínea da hemoglobina. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.**

E/A	Concentração sangüínea da Hb (g/dl)												Total	
	Sem anemia			Anemia leve			Anemia moderada			Anemia grave				
VT	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
N	52	72,2	(56,5)	8	72,7	(8,7)	3	42,9	(3,3)	2	100,0	(2,2)	65	(70,7)
I	11	15,3	(11,9)	3	27,3	(3,3)	1	14,2	(1,1)	0	0,0	(0,0)	15	(16,3)
S	9	12,5	(9,7)	0	0,0	(0,0)	3	42,9	(3,3)	0	0,0	(0,0)	12	(13,0)
Total	72	100,0	(78,1)	11	100,0	(12,0)	7	100,0	(7,7)	2	100,0	2,2)	92	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

N = Normal = $\geq 1,06 \leq 2,03$; I = Inferior = $< 1,06$; S = Superior = $> 2,03$

Sem anemia = Hb $\geq 11,0$ g/dl; Anemia leve = Hb < 11 g/dl $\geq 10,0$ g/dl;

Anemia moderada = Hb $< 10,0$ g/dl $\geq 8,0$ g/dl; Anemia grave = Hb < 8 g/dl

ANEXO IX

Relação E/A da valva mitral de acordo com a concentração sanguínea da hemoglobina

A IX - Relação E/A da valva mitral de acordo com a concentração sanguínea da hemoglobina. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

E/A	Concentração sanguínea da Hb (g/dl)												Total	
	Sem anemia			Anemia leve			Anemia moderada			Anemia grave			n	(%)#
VM	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	%	(%)#	n	(%)#
N	44	60,3	(47,3)	8	72,7	(8,6)	4	57,1	(4,3)	1	50,0	(1,1)	65	(70,7)
I	6	8,2	(6,4)	2	18,2	(2,2)	1	14,3	(1,1)	1	50,0	(1,1)	15	(16,3)
S	23	31,5	(24,7)	1	9,1	(1,1)	2	28,6	(1,1)	0	0,0	(0,0)	12	(13,0)
Total	73	100,0	(78,4)	11	100,0	(11,9)	7	100,0	(7,5)	2	100,0	(2,2)	92	(100,0)

% Percentagem em relação à coluna; (%)# Percentagem em relação ao total

N = Normal : $\geq 1,33 \leq 2,39$; I = Inferior : $< 1,33$; S = Superior : $> 2,39$

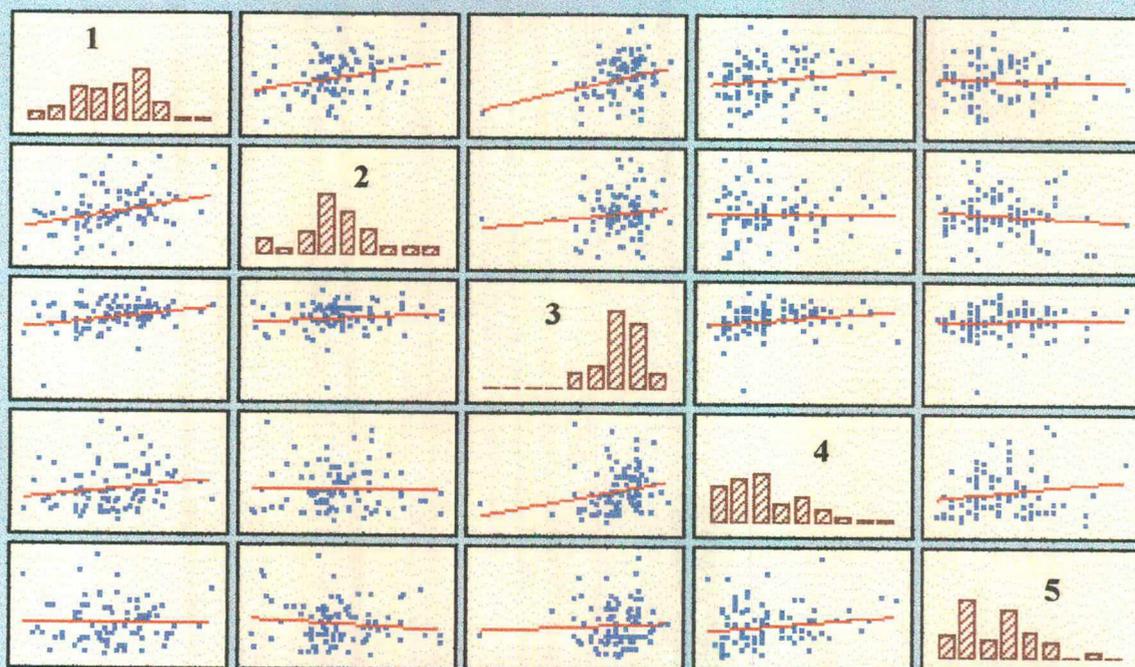
Sem anemia = Hb $\geq 11,0$ g/dl; Anemia leve = Hb < 11 g/dl $\geq 10,0$ g/dl;

Anemia moderada = Hb $< 10,0$ g/dl $\geq 8,0$ g/dl; Anemia grave = Hb < 8 g/dl

ANEXO X

Correlação das variáveis E/A VM, E/A VT, escores Z do peso/idade, % CD4+ e concentração sanguínea da hemoglobina, utilizando a análise fatorial.

CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS



A X - Correlação das variáveis E/AVM, E/AVT, escores Z do peso/idade, % CD4+ e concentração sanguínea da hemoglobina, utilizando a análise fatorial. HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Legenda

- 1** Escores Z do peso/idade
- 2** %CD4+
- 3** concentração sanguínea da Hb
- 4** E/A VM
- 5** E/A VT

ANEXO XI

Tabela de Burt

A XI - Tabela de Burt: resultado das frequências e suas respectivas categorias após a análise de correspondência múltipla.

HIJG, 01/junho a 01/novembro de 1999.

Categorias	A	A1	B	B1	B2	C1	C	C2	D1	D	D2	E	E1	E2	TOTAL
A	41	0	24	14	3	5	24	12	6	28	7	24	13	4	205
A1	0	49	26	15	8	5	31	13	9	35	5	32	10	7	245
B	24	26	50	0	0	5	28	17	6	36	8	34	11	5	250
B1	14	15	0	29	0	4	20	5	7	21	1	19	6	4	145
B2	3	8	0	0	11	1	7	3	2	6	3	3	6	2	55
C1	5	5	5	4	1	10	0	0	5	4	1	8	2	0	50
C	24	31	28	20	7	0	55	0	8	41	6	35	14	6	275
C2	12	13	17	5	3	0	0	25	2	18	5	13	7	5	125
D1	6	9	6	7	2	5	8	2	15	0	0	10	5	0	75
D	28	35	36	21	6	4	41	18	0	63	0	38	15	10	315
D2	7	5	8	1	3	1	6	5	0	0	12	8	3	1	60
E	24	32	34	19	3	8	35	13	10	38	8	56	0	0	280
E1	13	10	11	6	6	2	14	7	5	15	3	0	23	0	115
E2	4	7	5	4	2	0	6	5	0	10	1	0	0	11	55
TOTAL	205	245	250	145	55	50	275	125	75	315	60	280	115	55	2250

Legenda

A	Sexo feminino	C2	E/A VM superior
A1	Sexo masculino	D1	E/A VT inferior
B	Sem comprometimento imunológico	D	E/A VT normal
B1	Com moderado comprometimento imunológico	D2	E/A VT superior
B2	Com acentuado comprometimento imunológico	E	Pré-escolares
C1	E/A VM inferior	E1	Escolares
C	E/A VM normal	E2	Adolescentes