



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Paula Cristina Correia Martins

**DESENVOLVIMENTO CARDIOVASCULAR NAS
CRIANÇAS NÃO INFECTADAS, EXPOSTAS *IN*
UTERO A TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA**

Tese no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde,
ramo de Medicina, orientada pela Professora Doutora Raquel Seiça e pela
Professora Doutora Cristina Sena e apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de Coimbra.

Janeiro de 2020

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**DESENVOLVIMENTO
CARDIOVASCULAR NAS CRIANÇAS
NÃO INFECTADAS, EXPOSTAS *IN*
UTERO A TERAPÊUTICA
ANTIRRETROVÍRICA**

Paula Cristina Correia Martins

Tese no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina,
orientada pela Professora Doutora Raquel Seça e pela Professora Doutora Cristina Sena e
apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Janeiro de 2020

1 2  9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, EPE e no Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra.

Às minhas filhas Daniela e Luísa,
Por serem sempre a minha melhor fonte
de entusiasmo e superação

“Knowledge comes from learning.

Wisdom comes from living.”

Anthony Douglas Williams

“Knowledge without wisdom

is like water in the sand.”

Provérbio

Os resultados apresentados foram publicados ou submetidos a publicação em revistas indexadas, nomeadamente:

1 - Premature Atherosclerosis in HIV-Infected Pediatric Patients: Literature Review and Clinical Approach.

Acta Med Port 2017; 30:742-749.

Revista classificada no terceiro quartil da *Journal Citation Ranking*

2 - Myocardial Peak Systolic Velocity – a tool for cardiac screening of HIV exposed uninfected children.

Eur J Pediatr 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00431-019-03477-7.

Revista classificada no primeiro quartil da *Journal Citation Ranking*

3 - Atherosclerosis progression in seroverter children and adolescents after fetal antiretroviral therapy.

Submetido para publicação na revista *Angiology*

Revista classificada no segundo quartil da *Journal Citation Ranking*

AGRADECIMENTOS

Todos os caminhos percorridos na vida só valem a pena, se tivermos ao nosso lado pessoas com vontade de nos acompanhar, trilhando connosco a incerteza de cada passo, incentivando-nos a levantar após cada queda, mostrando-nos a beleza da paisagem encontrada e festejando connosco cada vitória. Assim foi este programa de Doutoramento, que congregou em meu redor uma série de pessoas, quer na esfera pessoal, quer na esfera profissional, contribuindo todas elas, para que este percurso fosse uma agradável experiência intelectual e humana.

Um primeiro agradecimento para as minhas orientadoras, Prof^a Doutora Raquel Seiça, Prof^a Doutora Cristina Sena, pela sua dedicação incansável ao longo destes anos de investigação conjunta. Obrigada por todos os comentários, sugestões, partilhas de conhecimento e sobretudo pelo carinho e disponibilidade com que sempre me receberam. Deixo aqui um abraço especial à Dr^a Graça Rocha, confiante que o Universo se encarregará de lho fazer chegar.

Agradeço também aos meus amigos, Dr. Eduardo Castela e Prof^o Doutor António Pires, que no estatuto de Directores de Serviço de Cardiologia Pediátrica, sempre me proporcionaram as condições ideais para poder desenvolver este projecto. Ambos sabem que sou selectiva na utilização da palavra “amigo”, por isso estou certa de que reconhecem nesta pequena combinação de letras, aquilo que não conseguiria expressar em inúmeras frases. Sempre fui ensinada que a amizade não se agradece, retribui-se. Espero ter estado e continuar a estar à altura...

Agradeço ao Prof. Doutor Carlos Gonçalves, ao Prof. Doutor Vasco Bairos, à Profª Doutora Maria de Fátima Martins e restantes elementos do Instituto de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina, por todas as palavras de apoio e de motivação. Este Instituto viu-me crescer, como aluna, monitora, e depois como assistente convidada; é por isso com orgulho que faço parte desta família.

Agradeço à minha equipa do Serviço de Cardiologia Pediátrica, por sempre terem olhado este empreendimento de forma positiva, disponibilizando ajuda e alento quando necessário. Uma palavra especial de gratidão para as enfermeiras Maria José Carvalho e Alina Antunes que efectuaram as colheitas sanguíneas.

Agradeço também a todas as crianças e adolescentes estudados, aos seus pais e /ou tutores legais, por toda a disponibilidade e compreensão. Este trabalho teve estas crianças e adolescentes como ponto de partida... mas também como fim último. Toda a investigação translacional deve reverter a favor do doente, traduzindo-se numa mais-valia nos cuidados prestados. Espero ter contribuído nesse sentido.

Detenho-me por um momento para agradecer àqueles que deixei para último...a minha família. Aos meus pais por me terem ensinado os valores e princípios que me pautam. Ao meu irmão, Filipe... amigo e confidente que consegue sempre suprir toda a distância física que nos separa. Obrigada por seres muitas vezes a racionalidade sobre a minha emotividade. Ao meu marido, parceiro de todos os desafios, por teres aceite acompanhar-me em mais esta jornada.

Às minhas filhas, Luísa e Daniela, simplesmente por existirem...

ÍNDICE

ABREVIATURAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xix
LISTA DE TABELAS	xxi
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xxv
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
A infecção VIH e SIDA – o retrato da pandemia	3
O Vírus da Imunodeficiência Humana	7
Fármacos antirretrovíricos	11
Efeitos cardiovasculares da infecção pelo VIH e terapêutica antirretrovírica	14
- Cardiomiopatia	14
- Aterosclerose prematura	16
Profilaxia da transmissão vertical da infecção	28
O <i>gap</i> científico	30
Bibliografia	33
CAPÍTULO 2: OBJECTIVOS	53
CAPÍTULO 3: MATERIAL E MÉTODOS	57
Desenho do estudo	59
Avaliação clínica	62
Avaliação laboratorial	65
Avaliação ecocardiográfica	69
- O Ventrículo Direito	72
- O Ventrículo Esquerdo	76
Avaliação da espessura íntima-média carotídea	81
Análise estatística	83
Bibliografia	85

CAPÍTULO 4: RESULTADOS	91
Descrição dos participantes e avaliação clínica	93
- Descrição dos participantes	93
- Avaliação clínica	93
Avaliação laboratorial	100
Avaliação ecocardiográfica	103
- O Ventrículo Direito	103
- O Ventrículo Esquerdo	107
Avaliação da espessura íntima-média carotídea	115
CAPÍTULO 5: DISCUSSÃO	117
O ambiente <i>in utero</i> e o coração fetal	119
- Exposição fetal no grupo estudado	121
Impacto no miocárdio	122
- Ventrículo Direito	122
- Ventrículo Esquerdo	124
- Velocidade Sistólica do Miocárdio Ventricular	127
Impacto no processo aterosclerótico	129
Limitações do estudo	131
Bibliografia	132
CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES	147

ABREVIATURAS

A – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a contracção auricular

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ADVD – Área telediastólica do Ventrículo Direito

ADVE_2C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras

ADVE_4C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras

AE – Aurícula Esquerda

Apo – Apolipoproteína

Apo A – Apolipoproteína A1

Apo B – Apolipoproteína B

Apo E – Apolipoproteína E

ARN – Ácido Ribonucleico

ASVD – Área telessistólica do Ventrículo Direito

ASVE_2C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras

ASVE_4C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DDVE – Diâmetro telediastólico do Ventrículo Esquerdo

DSVE – Diâmetro telessistólico do Ventrículo Esquerdo

DMF – Dilatação Mediada por Fluxo

E – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce

E' – Velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce.

E'2 – E' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

EIMc – Espessura Íntima-Média carotídea

ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

FEj – Fracção de Ejecção

FEnc – Fracção de Encurtamento

GLS – *Strain* Longitudinal Global

HDL – *High density lipoproteins*; Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

ITRAN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

LDL – *Low Density Lipoproteins*; Lipoproteína de baixa densidade

Lp(a) – Lipoproteína a

LVD – Comprimento telediastólico do Ventrículo Direito

LVEd_2C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical

LVEd_4C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical

LVEs_2C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical

LVEs_4C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical

NT-proBNP – Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético Cerebral

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCRus – Proteína C Reactiva ultrasensível

PPVED – Espessura da parede posterior do Ventrículo Esquerdo em telediástole

RCIU – Restrição do Crescimento Intra-Uterino

S' – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular

S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores

SEM – *Standard Error of the Mean*

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SIVd – Espessura do septo interventricular em telediástole

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TAPSE – Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide

TAR – Terapêutica Antirretrovírica

TDI – *Tissue Doppler Imaging*

TGO – Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica

TGs – Triglicerídeos

TNF- α – Factor de necrose tumoral α

VD – Ventrículo Direito

VD basal – Diâmetro linear basal do Ventrículo Direito

VD médio – Diâmetro linear médio-cavitário do Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VOP – Velocidade da Onda de Pulso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Percentagem da população infectada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em jovens adultos (15-49 anos), por país em 2017	5
Figura 2 – Desenho esquemático do Vírus da Imunodeficiência Humana	7
Figura 3 – Ciclo de Vida do Vírus da Imunodeficiência Humana	9
Figura 4 – Imagem esquemática do mecanismo de acção de quatro grupos de fármacos antirretrovíricos	11
Figura 5 – Esquema simplificado da etiopatogénese da aterosclerose no contexto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	18
Figura 6 – Evolução da aterosclerose na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	24
Figura 7 – Avaliação das dimensões do Ventrículo Direito em telediástole (7A) e telessístole (7B)	73
Figura 8 – Avaliação da contractilidade do Ventrículo Direito	75
Figura 9 – Avaliação das dimensões do Ventrículo Esquerdo em modo bidimensional ..	77
Figura 10 – Avaliação do Ventrículo Esquerdo em modo-M (10A) e em Doppler Tissular (10B)	78
Figura 11 – Avaliação da Espessura Íntima-Média carotídea	82

Figura 12 – Distribuição quanto à idade no grupo controle e grupo exposto	94
Figura 13 – Distribuição quanto ao sexo no grupo controle e grupo exposto	95
Figura 14 – Prevalência da prematuridade e baixo peso no grupo controle e grupo exposto	95
Figura 15 – Distribuição quanto à estatura no grupo controle e grupo exposto	96
Figura 16 – Distribuição quanto ao peso no grupo controle e grupo exposto	97
Figura 17 – Distribuição quanto ao Índice de Massa Corporal no grupo controle e grupo exposto	97
Figura 18 – Distribuição da Pressão Arterial diastólica e sistólica no grupo controle e grupo exposto	98
Figura 19 – Distribuição da velocidade miocárdica em sístole no Ventrículo Direito ...	105
Figura 20 – Distribuição da velocidade miocárdica em sístole na parede lateral e parede septal do Ventrículo Esquerdo	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fármacos antirretrovíricos	12
Tabela 2 – Fenótipo da cardiomiopatia em doentes tratados e não tratados	16
Tabela 3 – Critérios de inclusão e exclusão	60
Tabela 4 – Avaliação clínica	63
Tabela 5 – Avaliação laboratorial	65
Tabela 6 – Técnicas de avaliação dos diferentes parâmetros sanguíneos	67
Tabela 7 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a estrutura e a função do Ventrículo Direito	70
Tabela 8 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a estrutura do Ventrículo Esquerdo	71
Tabela 9 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a função sistólica e diastólica do Ventrículo Esquerdo	72
Tabela 10 – Referências bibliográficas utilizadas para cálculo de <i>z-score</i> em ecocardiografia	79
Tabela 11 – Comparação dos grupos para as características binárias (Teste de <i>Fisher</i>) ..	99
Tabela 12 – Comparação entre grupos para características contínuas (Teste de <i>Mann-Whitney</i>)	99
Tabela 13 – Mediadores bioquímicos implicados no processo de aterogénese	101

Tabela 14 – Parâmetros ecocardiográficos do Ventrículo Direito no grupo controle e no grupo exposto	103
Tabela 15 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos do Ventrículo Direito (iniciais e ajustados) entre o grupo controle e o grupo exposto	106
Tabela 16 – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular direito após elevação passiva dos membros inferiores no sexo feminino e no sexo masculino	107
Tabela 17 – Parâmetros ecocardiográficos estruturais do Ventrículo Esquerdo no grupo controle e no grupo exposto	108
Tabela 18 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos estruturais do Ventrículo Esquerdo (iniciais e ajustados) entre o grupo controle e o grupo exposto ...	110
Tabela 19 – Parâmetros ecocardiográficos funcionais do Ventrículo Esquerdo no grupo controle e no grupo exposto	111
Tabela 20 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos funcionais do Ventrículo Esquerdo (iniciais e ajustados) entre o grupo controle e o grupo exposto ...	112
Tabela 21 – Velocidades sistólicas do miocárdio ventricular esquerdo no sexo feminino e no sexo masculino	114

RESUMO

Os indivíduos infectados pelo vírus da Imunodeficiência Humana sob terapêutica antirretrovírica são mais susceptíveis a cardiomiopatia e aterosclerose precoce. Embora exista evidência científica desta correlação em crianças infectadas, pouco se sabe sobre os efeitos cardiovasculares nas crianças não infectadas, mas expostas *in utero* ao vírus e aos antirretrovíricos.

Objectivos: Analisar parâmetros morfológicos e funcionais do ventrículo esquerdo e direito de crianças não infectadas, expostas durante a gravidez ao vírus e à terapêutica profilática antirretrovírica, de forma a identificar possíveis marcadores subclínicos de disfunção miocárdica. Este trabalho também pretendeu perceber se, nesta população pediátrica, o processo aterosclerótico ocorre de forma acelerada.

Métodos: Cento e quinze crianças (77 expostas vs 38 controlos) com idades entre os 2.7 e 16.2 anos foram incluídas. Todas elas foram estudadas ecocardiograficamente, com avaliação da dimensão e função sistólica dos dois ventrículos. No Ventrículo Esquerdo, os parâmetros relacionados com a função diastólica foram também analisados. O Doppler Tecidual foi determinado no estado basal e após elevação dos membros inferiores. A Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético Cerebral (NT-proBNP) foi mensurado no soro.

Para avaliar o processo aterosclerótico, procedeu-se à medição da Espessura Íntima Média carotídea e à análise bioquímica das vias patogénicas envolvidas na aterogénese (metabolismo glicídico e lipídico, inflamação e estado pro-trombótico).

Resultados: Os dois grupos tinham tamanhos ventriculares e função diastólica do Ventrículo Esquerdo idênticas. No entanto, a contractilidade avaliada pela velocidade sistólica do miocárdio (S') foi significativamente inferior no grupo exposto, nas paredes septal e lateral do Ventrículo Esquerdo. Na parede do Ventrículo Direito, S' foi também inferior, alcançando o nível de significância apenas após a sobrecarga de volume. Os níveis de NT-proBNP foram, contudo, semelhantes nos dois grupos.

Os dois grupos tinham valores idênticos de Espessura Íntima Média carotídea, partilhando também um ambiente bioquímico semelhante do ponto de vista pro-aterosclerótico.

Conclusão: As crianças não infectadas, mas expostas ao vírus da Imunodeficiência Humana e aos antirretrovíricos não parecem ter um risco aumentado de aterosclerose precoce, mas podem estar mais predispostas a desenvolver a longo prazo, disfunção sistólica ventricular. É por isso recomendável que estas crianças usufruam duma vigilância cardiovascular periódica com monitorização da função biventricular. Neste contexto, a velocidade sistólica do miocárdio pode ser um útil método de rastreio.

ABSTRACT

HIV infected individuals going through antiretroviral therapy are more prone to cardiomyopathy and early atherosclerosis. Although there is a lot of data correlating these events in infected children, little is known about the future cardiovascular repercussions in HIV exposed uninfected children, who were subjected to in utero antiretroviral therapy.

Aims: To analyse morphological and functional parameters of the right and left ventricles of HIV uninfected children exposed prenatally to the virus and to prophylactic antiretroviral therapy, in order to identify possible subclinical markers of myocardial dysfunction. This work also aimed to clarify if this population was prone to an accelerated atherosclerosis process.

Methods: One hundred and fifteen children (77 exposed vs 38 controls) aged between 2.7 and 16.2 years were included. An echocardiographic study was performed where both ventricles' dimensions and systolic functions were evaluated. In the left ventricle, parameters related to diastolic function were also analysed. Tissue Doppler values were determined in the basal state and after passive leg raising. Serologic analysis of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) was carried out.

To assess the atherosclerotic process, the carotid intima-media thickness was measured and the biochemical pathways involved in the atherogenesis (lipid and glucose metabolism, inflammation, a prothrombotic state) were evaluated through blood analysis.

Results: The two groups had identical ventricular sizes and left ventricular diastolic functions. However, contractility assessed by myocardial peak systolic velocity (S') was significantly lower in the exposed group, both in the lateral and septal left ventricular walls. In the right ventricular wall, S' was also inferior, but only reached a level of significance after the preload challenge. These systolic echocardiographic differences were present despite similar values of NT-proBNP in both groups.

Both groups had also similar carotid intima-media thickness, as well as similar biochemical atherogenic environment.

Conclusion: HIV exposed uninfected children treated with antiretrovirals do not seem to have increased risk of early atherosclerosis but may be vulnerable to ventricular systolic dysfunction at long-term. Cardiovascular surveillance and periodic monitoring of biventricular function is therefore recommended. Myocardial peak systolic velocity may be a useful screening tool for this purpose.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A infecção VIH e SIDA – o retrato da pandemia

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) surgiu como um importante problema de saúde pública no final da década de 70 do século passado. Nos primórdios, pouco se conhecia sobre a enigmática causa do enfraquecimento do sistema imunitário que dizimava milhares de vidas em certos grupos de risco.

A rápida propagação da doença pelos cinco continentes, a sua taxa de mortalidade e a ausência de tratamento, criaram a apreensão e o receio no público em geral, mas sobretudo nas comunidades mais atingidas como os toxicodependentes, os homossexuais e os hemofílicos.

Esforços internacionais foram desenvolvidos no sentido de encontrar o agente etiológico e a partir daí criar estratégias profiláticas e terapêuticas. Entre 1983 e 1984, as investigações de Luc Montaigner¹ (França) e Robert Gallo² (Estados Unidos), permitiram identificar um novo vírus que seria o responsável pela SIDA. Tratava-se de um retrovírus, do género lentivírus, que manifestava um particular tropismo para os linfócitos T CD4, reduzindo o seu número no organismo, e tornando o indivíduo mais susceptível a infecções oportunistas ou a certo tipo de neoplasias^{3,4}.

Esta correlação entre a infecção viral e o comprometimento da resposta imunológica celular levou o Comité Internacional da Taxonomia a adoptar, em 1986, a

designação de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ⁵.

A origem do VIH foi posteriormente relacionada com o Vírus da Imunodeficiência Símia encontrado em chimpanzés da África Ocidental. Várias teorias de como a transferência inter-espécies teria ocorrido foram desenvolvidas, sendo comumente aceite que a ingestão de carne de chimpanzés doentes e/ou o contacto durante a caça com sangue infectado possa ter sido um factor determinante⁶.

Mais de 30 anos volvidos sobre o início do surto epidémico e a infecção VIH continua ainda na actualidade a representar um desafio não só na vertente médica, mas também na perspectiva económica e social.

Dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que, desde o seu início, mais de 78 milhões de pessoas foram infectadas, tendo cerca de metade falecido da doença⁷. Em 2018, aproximadamente 37.9 milhões de pessoas estavam infectadas, sendo o continente africano o mais acometido com cerca de 70% dos casos (Figura 1) ⁸.

A faixa etária mais atingida são os adultos jovens, o que compromete o capital humano disponível para criação de riqueza, com impacto directo na produtividade dos países mais afectados. Por outro lado, a própria matriz social é ameaçada com uma geração de órfãos a crescer, sem os sistemas de suporte familiares habituais e com maior probabilidade de, na idade adulta, não disporem dos recursos necessários para assegurar o nível de produtividade desejado. Aos factores limitantes de crescimento económico já referidos, acresce os custos associados ao tratamento da doença e suas complicações⁹. Em Portugal, estima-se que o custo médio anual de tratamento por paciente seja de cerca de

14 277 euros, estando a maior parte dos gastos associados à terapêutica antirretrovírica¹⁰.

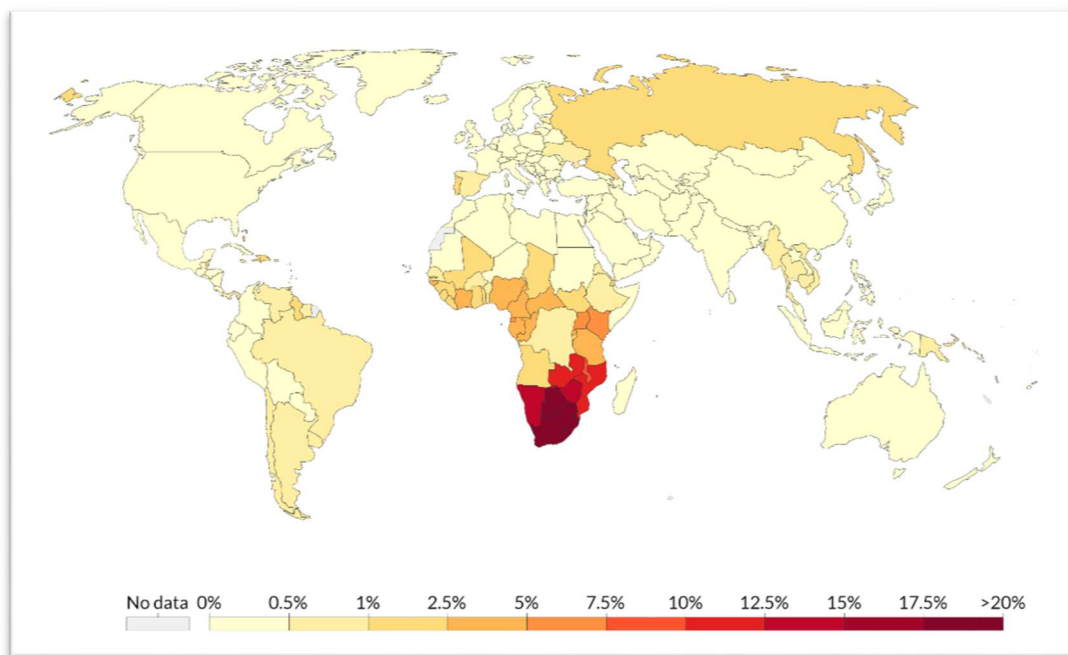


Figura 1 – Percentagem da população infectada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em jovens adultos (15-49 anos), por país em 2017, segundo dados estimados do IHME, *Global Burden of Disease Study*. Autor: Max Roser and Hannah Ritchie (2019) – "HIV / AIDS". Publicado *online* em *OurWorldInData.org*. Retirado de: <https://ourworldindata.org/hiv-aids>.

Do ponto de vista individual, a infecção VIH representa uma ameaça à saúde física do seropositivo, mas também ao seu bem-estar emocional e psicológico. De facto, a conotação negativa da doença torna frequentemente os seus portadores, alvo de estigmatização, discriminação e exclusão. Os estudos neste campo mostram que 1 em cada 9 pessoas infectadas já teve recusa de emprego pelo seu *status* VIH; 1 em cada 8 já teve negado serviços de saúde e cerca de 6% já referiu ter sido vítima de agressão física. A violação dos direitos humanos pode igualmente afectar o acesso à educação, ao alojamento e a certas medidas de protecção social, tornando esta população

particularmente vulnerável⁷.

A estratégia global de combate ao VIH tem por isso investido em várias vertentes, procurando que, em 2030, a epidemia da SIDA já não seja uma ameaça à saúde pública. Este objectivo ambicioso foi estabelecido em 2015 durante uma Reunião Geral das Nações Unidas, aquando da aprovação da Agenda de 2030 para o Desenvolvimento Sustentado. Acredita-se que o empenho concertado dos vários países, na melhoria dos programas preventivos, na maior cobertura da terapêutica antirretrovírica, e na consciencialização da dimensão humana e social do problema, permitirá alcançar a meta desejada¹¹.

O Vírus da Imunodeficiência Humana

O Vírus da Imunodeficiência Humana é um microorganismo esférico, com cerca de 120 nm de diâmetro, pertencente ao grupo dos retrovírus. O seu material genético está, portanto, codificado sob a forma de duas cadeias de ácido ribonucleico (ARN), localizadas na zona mais central do virião (Figura 2).

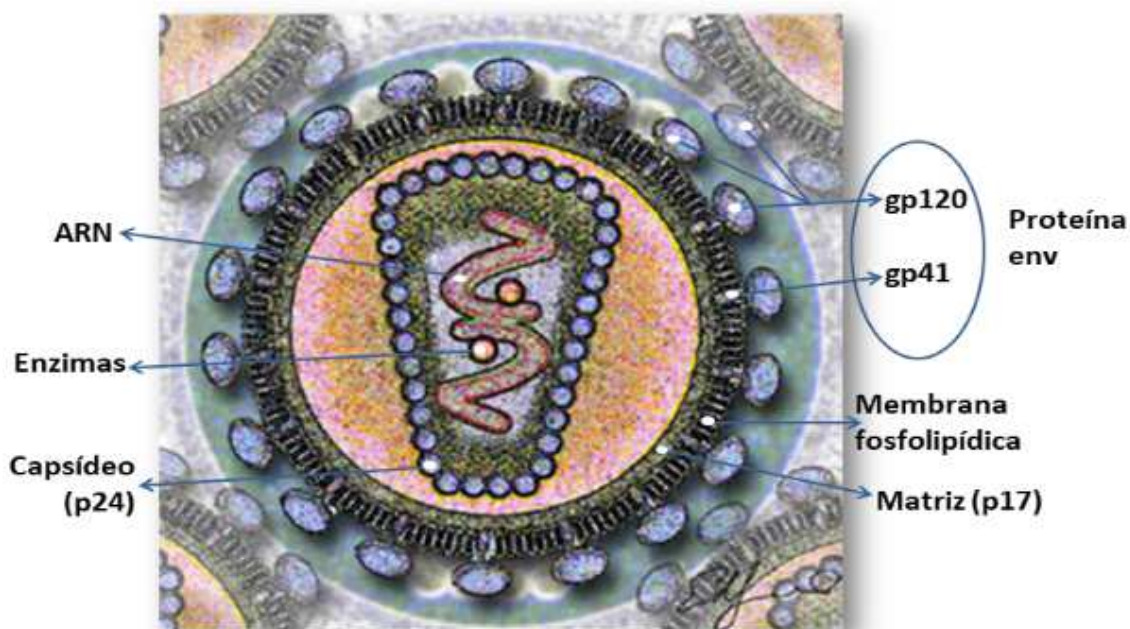


Figura 2 – Desenho esquemático do Vírus da Imunodeficiência Humana. Adaptado de *Wikimedia Commons*. Autor: *Los Alamos National Laboratory – Department of Energy of the United States of America*. ARN – Ácido Ribonucleico; gp – Glicoproteína.

Estas moléculas de **ARN**, conjuntamente com o equipamento enzimático necessário para a replicação do VIH, (transcriptase reversa, proteases e integrase) estão protegidas no interior de um **capsídeo** proteico icosaédrico, formado por moléculas virais p24. Em

seu redor, encontra-se um segundo invólucro, a **matriz**, constituída por proteínas p17. O revestimento mais superficial do virião, o **envelope**, é assegurado por uma bicamada fosfolipídica obtida a partir da membrana celular de uma célula hospedeira. Dispersas na membrana, estão glicoproteínas compostas por uma porção transmembranar (gp 41) e uma porção externa (gp 120) ¹².

A gp120 desempenha um papel fulcral no ciclo de vida do vírus, uma vez que tem uma afinidade específica com os receptores CD4+ e seus co-receptores (o CCR5 e o CXCR4), existentes em certas células sanguíneas como os linfócitos T, os monócitos e os macrófagos. É através desta interacção que é possível a adesão do vírus à célula alvo (adsorção), com posterior fusão das suas membranas celulares.

O capsídeo viral penetra, então, no interior da célula hospedeira, acabando por libertar o seu conteúdo (ARN e enzimas) para o citoplasma celular. Por acção da transcriptase reversa, as cadeias de ARN são transcritas para uma cadeia dupla de ácido desoxirribonucleico (ADN) que penetra no núcleo através de poros nucleares.

Uma vez no núcleo, a cadeia de ADN viral é incorporada no ADN da célula, graças à enzima integrase. A partir deste momento, a célula torna-se refém do vírus e põe ao seu dispor, toda a maquinaria de transcrição e tradução celulares necessárias para a síntese de novos vírus (replicação). De facto, a molécula de ADN viral recém-integrada é transcrita em ARN. Parte desse ARN vai dar origem ao novo genoma viral, enquanto outra parte, vai assumir a função de mensageiro e liderar a síntese de proteínas virais nos ribossomas da célula (Figura 3).

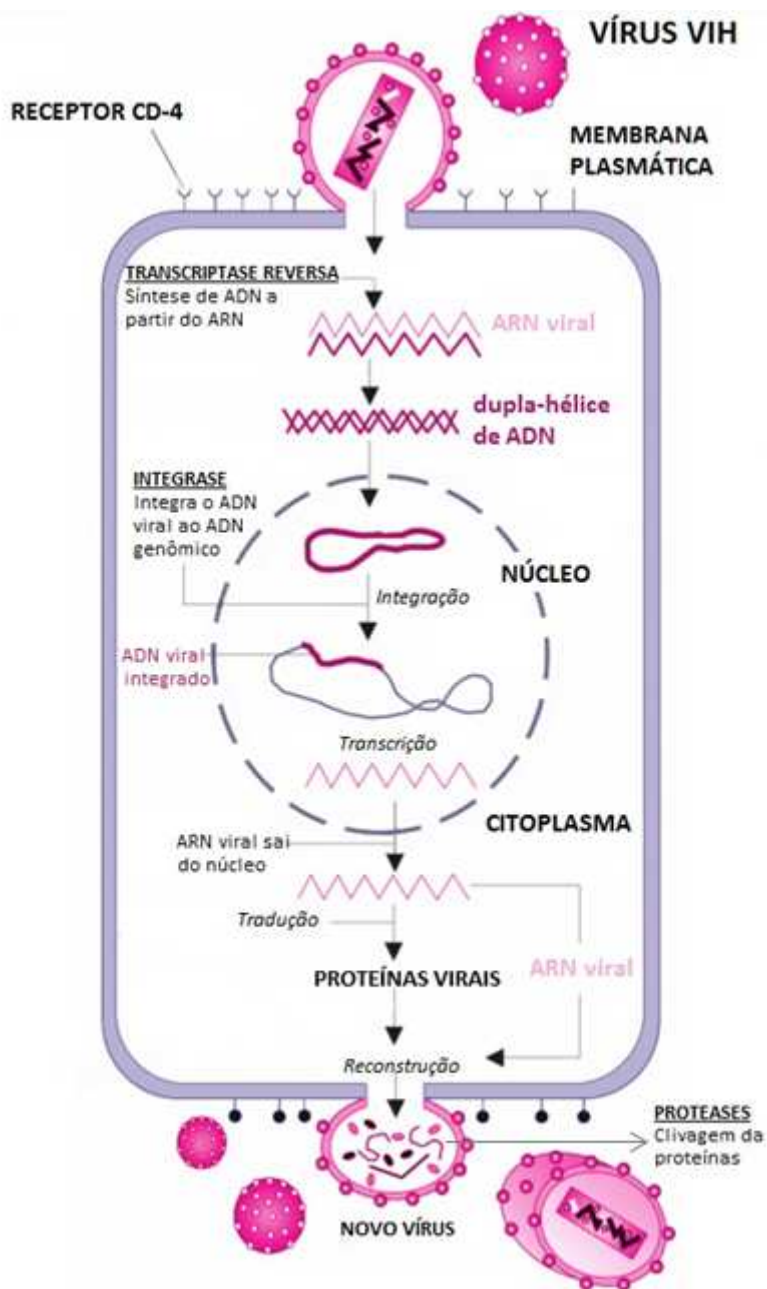


Figura 3 – Ciclo de Vida do Vírus da Imunodeficiência Humana. Adaptado de *Wikimedia Commons*. Autor: Maíra Manzano. ADN – Ácido Desoxirribonucleico; ARN – Ácido Ribonucleico; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana.

Os diferentes componentes do vírus (proteínas e ARN) reúnem-se junto da membrana celular, sendo depois acomodados em pequenas vesículas que começam a

emergir na superfície da célula. Essas vesículas acabam por perder a continuidade com a membrana que lhes deu origem, sendo libertadas para a corrente sanguínea sob a forma de partículas virais imaturas. Os viriões, nesta fase, não têm ainda capacidade de infectar as células alvo, necessitando passar por um processo de maturação e reorganização estrutural.

O amadurecimento do virião está dependente da protease vírica, enzima responsável pela clivagem das cadeias longas de poliproteínas em suas unidades mais pequenas. Estas unidades proteicas, por sua vez, combinam-se e são remontadas de forma a originar um virião já estruturado, maduro, e com capacidade infecciosa¹³.

Fármacos antirretrovíricos

Uma das principais conquistas no combate à epidemia do VIH foi o desenvolvimento de fármacos capazes de actuar em diferentes fases do ciclo de vida do vírus, inibindo a sua multiplicação e reduzindo a carga viral.

Estão neste momento aprovadas quatro classes diferentes de antirretrovíricos: os inibidores de entrada; os inibidores da transcriptase reversa; os inibidores da integrase e os inibidores da protease (Figura 4). Como a própria designação das classes deixa advinhar, o mecanismo de acção destes fármacos baseia-se em impedir a adesão/fusão do vírus com a célula-alvo ou bloquear a actividade de certas enzimas-chave da replicação viral¹⁴.

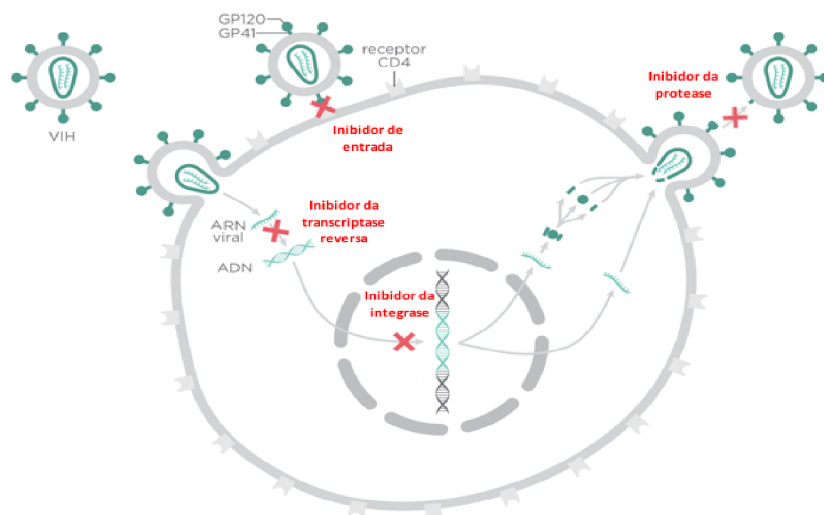


Figura 4 – Imagem esquemática do mecanismo de acção de quatro grupos de fármacos antirretrovíricos. Adaptado de *Wikimedia Commons*. Autor: Thomas Spletstoesser. ADN – Ácido Desoxirribonucleico; ARN – Ácido Ribonucleico; GP – Glicoproteína; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana.

As terapêuticas actualmente disponíveis (Tabela 1) não permitem erradicar o vírus do organismo, o que conduziria à cura definitiva. O principal objectivo da terapêutica é a redução do número de cópias até valores indetectáveis nas análises laboratoriais, com claras vantagens para a evolução clínica das pessoas infectadas e com redução das taxas de transmissão.

Tabela 1 – Fármacos antirretrovíricos

Grupos	Exemplos	Efeitos secundários
Inibidores de entrada		
- Inibidores de fusão	Enfuvirtida	Hipersensibilidade
- Inibidor de CCR5	Maraviroc	
Inibidores da transcriptase reversa		
- Análogos de Nucleosídeos	Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina	Toxicidade mitocondrial e hepática, Lipoatrofia, Anemia, Miopatia, Neuropatia periférica, Pancreatite
- Não Análogos de Nucleosídeos	Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina, Etravirina, Rilpivirina	Elevação das enzimas hepáticas, dislipidemia, exantema e síndrome de Stevens-Johnson
Inibidores da integrase	Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir	Efeitos gastro-intestinais, rabdomiólise, depressão
Inibidores da protease	Fosamprenavir, Atazanavir Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir	Toxicidade metabólica, lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência a insulina, diabetes, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática

CCR5 – C-C receptor quimiocina tipo 5.

Os esquemas terapêuticos de primeira linha, para indivíduos infectados com mais

de 3 anos de idade, baseiam-se na administração combinada de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRAN) e um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo. Segundo a evidência científica mais recente, conseguir-se-ia assim otimizar a eficácia farmacológica, minimizando efeitos colaterais indesejáveis^{15,16}.

Efeitos cardiovasculares da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e terapêutica antirretrovírica

Cardiomiopatia

Na era pré-terapêutica antirretrovírica (TAR) combinada, em cada 1000 pessoas infectadas assintomáticas, 15.9 desenvolviam anualmente cardiomiopatia dilatada¹⁷. O atingimento miocárdico era e continua a ser uma complicação temida, pois influencia negativamente o prognóstico, mesmo em idade pediátrica. Efectivamente, nas crianças seropositivas a função ventricular esquerda deteriora-se ao longo dos anos, com diminuição progressiva da contractilidade, aumento das dimensões do Ventrículo Esquerdo (VE) e aumento da sua massa ventricular. A diminuição da fracção de encurtamento (FEnc) avaliada ecocardiograficamente, é preditora de mortalidade a longo prazo nesta faixa etária, enquanto que o aumento da espessura da parede ventricular constitui um preditor de mortalidade a curto prazo¹⁸⁻²⁰.

Os mecanismos subjacentes a esta lesão miocárdica diferem, dependendo se a infecção VIH está ou não a ser tratada com esquemas antirretrovíricos (Tabela 2)^{21,22}.

Os **portadores não tratados**, por má adesão terapêutica ou por acesso limitado aos fármacos (países em desenvolvimento), apresentam maior probabilidade de um mau controlo da infecção, tendo por isso maiores cargas virais, menor contagem de células CD4 e imunidade comprometida. Deste modo, ficam mais susceptíveis à ocorrência de miocardite infecciosa, quer pelo VIH, quer por microrganismos oportunistas cardiotrópicos (por exemplo, toxoplasmose, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, *Cryptococcus*, entre outros). O efeito citopático directo do agente infeccioso nos

cardiomiócitos, a libertação de citocinas pró-inflamatórias e até mesmo mecanismos auto-imunitários parecem contribuir para a lesão da célula cardíaca neste contexto. Ao panorama lesivo descrito, acresce com frequência a existência de carências alimentares, com défice em micronutrientes chave como o selénio. De facto, um défice deste mineral, torna o indivíduo mais vulnerável a atingimento miocárdico, uma vez que o selénio é um co-factor da glutathione peroxidase, enzima anti-oxidante que protege as membranas celulares dos cardiomiócitos da acção de radicais livres²³⁻²⁷.

A disfunção miocárdica resultante destes insultos é predominantemente sistólica, com repercussão sintomática e de mau prognóstico²¹.

Os **portadores tratados** (perfil mais comum nos países desenvolvidos) têm tipicamente cargas virais indetectáveis no sangue e ausência de repercussão imunitária. Este controlo da infecção VIH proporcionado pela TAR combinada permitiu um decréscimo significativo na incidência anual de cardiomiopatia dilatada neste sub-grupo²⁸. No entanto, a toxicidade mitocondrial de alguns fármacos, sobretudo os ITRAN, parece ter um efeito deletério no miocárdio. Por outro lado, o duo infecção VIH/TAR associa-se a uma aterosclerose precoce do leito vascular coronário, com consequente diminuição da irrigação do músculo cardíaco. Nestes doentes, a função diastólica está frequentemente afectada, enquanto que a função sistólica está preservada ou com alterações *minor* detectáveis apenas por ecocardiografia com avaliação de *strain*, o que justifica provavelmente a paucidade sintomática²⁹.

Tabela 2 – Fenótipo da cardiomiopatia em doentes tratados e não tratados

	PORTADOR NÃO TRATADO	PORTADOR TRATADO
PERFIL DO PORTADOR	Imunocomprometido Carga viral elevada Contagem de células CD4 baixas	Imunocompetente Carga viral não detectável Contagem de células CD4 normal
DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	Mais prevalente nos países em desenvolvimento	Mais prevalente nos países desenvolvidos
FISIOPATOLOGIA	- Miocardite VIH Infecções oportunistas - Autoimunidade cardíaca - Défices nutricionais	- Toxicidade dos antirretrovíricos - Doença arterial coronária
DISFUNÇÃO CARDÍACA	- Disfunção sistólica - Sintomática	- Disfunção diastólica - Alterações no padrão de <i>strain</i> - Subclínica
PROGNÓSTICO	Preditor de mau prognóstico	Provavelmente influencia o prognóstico, mas não de forma tão negativa como a disfunção sistólica dos portadores não tratados

VIH – Vírus da imunodeficiência Humana.

Aterosclerose prematura

O processo aterosclerótico inicia-se na vida fetal e progride lentamente ao longo da vida, sendo responsável por cerca de 50% da mortalidade nos países europeus³⁰.

Na população infectada com VIH, a aterosclerose ocorre de uma forma acelerada,

podendo limitar a sobrevivência deste grupo. De facto, o risco de enfarte agudo do miocárdio é 50% superior nos seropositivos, quando comparados com a população em geral, mesmo após se efectuar o ajuste para os outros factores de risco cardiovasculares contemplados no *score* de Framingham³¹. A incidência de acidente vascular cerebral também é mais elevada nos doentes infectados, como comprovado por Marcus *et al* (2014), sobretudo se tiverem uma elevada carga viral e/ou uma baixa contagem de células CD4³².

Nas crianças e adolescentes infectados, o leito vascular arterial exhibe precocemente alterações estruturais e funcionais próprias de aterosclerose sub-clínica³³⁻³⁹. Múltiplos factores parecem convergir para propiciar um meio pró-aterosclerótico no contexto da infecção VIH. Reconhecer esta realidade é indispensável para um correto seguimento destes doentes em idade pediátrica, evitando complicações cardiovasculares futuras.

Muita da informação existente sobre o processo aterosclerótico no contexto da infecção VIH provém de estudos efectuados em adultos. No entanto, os dados científicos disponíveis relativos à população pediátrica, aponta para mecanismos pró-ateroscleróticos idênticos, ainda que as manifestações clínicas escasseiem nesta faixa etária.

Na população adulta infectada parece haver uma maior prevalência dos factores de risco cardiovascular “clássicos” como o tabagismo⁴⁰⁻⁴¹, a hipertensão arterial, a dislipidémia, a insulinoresistência e/ou diabetes. Este predomínio de factores de risco é só parcialmente justificado pelos estilos de vida, desempenhando provavelmente a infecção crónica e a terapêutica antirretrovírica uma influência preponderante (Figura 5)^{35, 42-43}.

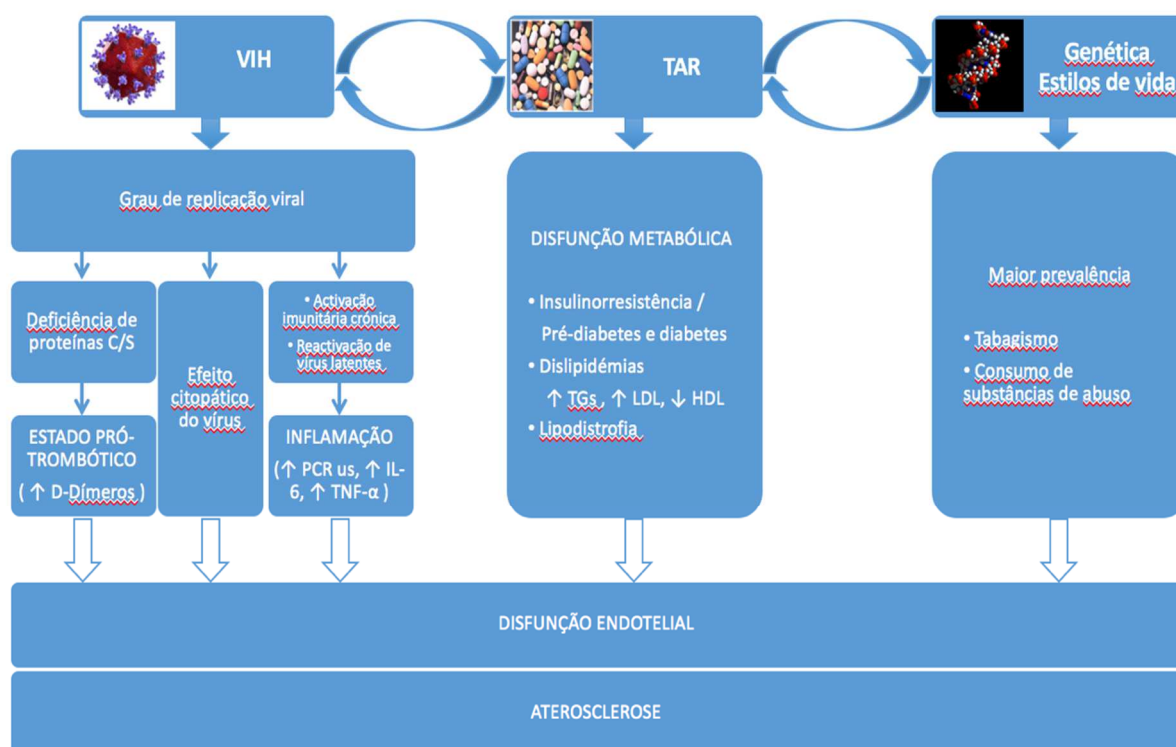


Figura 5 – Esquema simplificado da etiopatogênese da aterosclerose no contexto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). HDL – Lipoproteína de alta densidade; IL-6 – Interleucina – 6; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; PCR-us – Proteína C reactiva ultrasensível; TAR – Terapêutica antirretrovírica; TGS – Triglicérides; TNF- α – Factor de necrose tumoral-alfa. As imagens utilizadas foram obtidas a partir da *Wikimedia Commons*. Imagem do VIH by BruceBlaus (Own work) [CC BY-SA 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)], via *Wikimedia Commons*. Imagem de comprimidos by RayNata – Own work, GFDL, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5280969>. Imagem da dupla hélix de ADN by Ude- Own work, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_Helix_CPK.jpg.

Hipertensão arterial

Em algumas casuísticas de doentes infectados, a **hipertensão arterial** é mais prevalente do que nos grupos controlo⁴⁴⁻⁴⁷, relacionando-se com o índice de massa corporal, a idade, o sexo, o perfil lipídico, a distribuição da gordura corporal e a

insulinorresistência⁴⁷⁻⁴⁹. A duração da terapia antirretrovírica combinada e o tipo de esquema terapêutico adotado parecem também influenciar a probabilidade de desenvolver hipertensão^{45,48,50}. Todavia, estes resultados não são universais, existindo séries em que os valores tensionais são idênticos nos dois grupos, ou até inferiores nos indivíduos seropositivos sob terapêutica antirretrovírica^{43,51-52}. A incongruência das conclusões obtidas prende-se, provavelmente, com a heterogeneidade clínica das populações analisadas, com as diferenças no desenho dos estudos e nas metodologias escolhidas. Em idade pediátrica, destaca-se o trabalho de Chatterton-Kirchmeier publicado em 2015 no *Pediatric Infectious Disease Journal*. Cento e sete crianças e adolescentes infectados foram estudados, com idades compreendidas entre os 2 e 17 anos. Foi detectada uma prevalência de hipertensão de 20% e identificados alguns factores predisponentes como o tabagismo, o sexo masculino e a presença de certas comorbilidades como a síndrome do ovário poliquístico, a apneia obstrutiva do sono e o consumo de cocaína. Não se identificou contudo correlação entre a hipertensão arterial e um número elevado de cópias de ARN viral ou a terapêutica antirretrovírica utilizada⁵³.

Disfunção metabólica

Mais clara e mais reprodutível nas diferentes séries tem sido a relação entre a infecção VIH/terapêutica antirretrovírica e a presença de disfunção metabólica traduzida por lipodistrofia, dislipidémia e/ou insulinorresistência.

A **lipodistrofia** refere-se ao processo de redistribuição anómala da gordura corporal, com redução da massa gorda em certas áreas (lipoatrofia), e acumulação

indesejada noutras zonas do corpo (lipohipertrofia). Este fenómeno pode ocorrer em até 34% dos doentes pediátricos, sendo mais comum em adolescentes do que em crianças pré-puberes. Para além das implicações cardiovasculares, a lipodistrofia pode ser uma potencial fonte de estigmatização, influenciando negativamente a auto-estima dos jovens afectados. É por isso factor predisponente para depressão e má adesão à terapêutica⁵⁴.

A lipoatrofia acomete sobretudo a gordura subcutânea da face, membros e nádegas, ou seja, o tecido adiposo com uma localização mais periférica. Está preferencialmente associada ao uso de inibidores da transcriptase reversa análogos da timidina, como a estavudina e a zidovudina. Estes fármacos provocam depleção do ADN mitocondrial, com conseqüente disfunção da cadeia respiratória, redução da produção energética, diminuição da lipogénese e aumento da apoptose adipocitária. A utilização de esquemas terapêuticos sem os análogos de timidina permite reduzir o risco de lipoatrofia em cerca de um terço. Este risco não é totalmente anulado, uma vez que a própria infecção vírica tem também a capacidade de afectar o ADN mitocondrial⁵⁴.

A lipohipertrofia, cujo processo etiopatogénico ainda não está bem esclarecido, caracteriza-se por uma distribuição central da adiposidade, com acumulação da gordura no abdómen, tórax e região dorsocervical. É frequentemente um efeito secundário dos inibidores da protease, embora possa existir na ausência de terapêutica antirretrovírica⁵⁴.

63 .

A **dislipidémia**, por sua vez, está presente em 40 a 75% das crianças mais velhas e adolescentes com antecedentes de terapêutica antirretrovírica prolongada. A sua prevalência varia com o esquema antirretrovírico escolhido, com a duração do tratamento

e com os estilos de vida da amostra estudada. O perfil lipídico tem tipicamente um aumento do colesterol LDL (*low density lipoproteins*), redução do colesterol HDL (*high density lipoproteins*) e hipertrigliceridémia. Trata-se de um perfil reconhecidamente aterogénico e que está relacionado sobretudo com o uso de inibidores da protease⁶⁴⁻⁶⁷. Investigação laboratorial demonstrou que o efeito hiperlipidemiante destes fármacos é provavelmente devido à inibição da atividade de certas proteínas-chave do metabolismo lipídico, como por exemplo o receptor de LDL e a proteína relacionada com este receptor. Esta inibição diminuiria a capacidade dos hepatócitos e das células endoteliais de removerem da circulação os quilomicrons (ricos em triglicédeos) e as partículas LDL, aumentando assim o seu teor plasmático^{55,68}. Alguns inibidores da transcriptase reversa, sobretudo a estavudina e o efavirenz, têm também sido apontados como potenciais causadores de dislipidémia.

A **insulinorresistência**, bem como a **pré-diabetes** e a **diabetes mellitus tipo 2** representam um espectro de gravidade crescente das possíveis manifestações da disrupção do metabolismo glicídico nos doentes seropositivos medicados. Os inibidores da protease e os ITRAN são os fármacos geralmente envolvidos nestas alterações. Os seus efeitos são mediados pela inibição do transportador transmembranar da glicose tipo 4 (GLUT4) presente nos miócitos e adipócitos; a redução da função do transportador dificulta a entrada de glicose mediada por insulina nestes tecidos conduzindo, numa fase inicial, a um aumento compensatório da síntese e secreção da insulina pancreática (hiperinsulinismo). Em idade pediátrica é raro encontrar-se diabetes *mellitus* tipo 2, todavia as outras formas de alteração da homeostasia glicídica podem estar presentes, associando-se frequentemente a lipodistrofia e síndrome metabólica^{57,58,69-76}.

Grau de controlo da infecção

Os diferentes factores de risco cardiovascular mencionados não explicam toda a tendência aterogénica presente nestes doentes e evidência científica corrobora que a predisposição aterosclerótica se mantém, mesmo após a correcção dos factores de risco convencionais⁷⁷⁻⁷⁸.

O estudo SMART é exemplo do exposto⁷⁹⁻⁸⁰. Os investigadores do estudo tentaram reduzir a toxicidade da terapêutica antirretrovírica e dos seus efeitos cardiovasculares, através do uso limitado destes fármacos, os quais seriam administrados apenas a doentes com contagem de células CD4 inferiores a 250 células/ μ L. A ideia subjacente era que uma menor exposição farmacológica, conduziria a menor lipodistrofia, dislipidémia e insulinoresistência e portanto a menor risco cardiovascular. Verificou-se porém o oposto, com um maior número de eventos cardiovasculares no braço do estudo sujeito a terapêutica mais conservadora. Foi por isso necessário repensar todo o processo aterosclerótico no contexto da infecção VIH e encontrar vias aterogénicas alternativas, ligadas mais ao processo infeccioso do que aos efeitos secundários da terapêutica⁸¹.

Seguindo esta linha de pensamento, comprovou-se a existência de uma estreita relação entre risco cardiovascular e **grau de controlo da infecção VIH**, traduzido na virémia e contagem de células CD4 do indivíduo. Um baixo nível de células CD4 e um elevado número de cópias de RNA viral, representam um mau controlo da infecção e são parâmetros de risco independentes para evento cardiovascular futuro, nomeadamente enfarte do miocárdio⁸¹⁻⁸⁶.

O VIH *per si* parece pois ter um efeito pró-aterosclerótico mediado por lesão endotelial e disfunção vascular. Esta lesão parece resultar quer da acção citopática directa do vírus na célula endotelial, quer de um efeito indirecto do mesmo, ao promover um **estado inflamatório crónico e pró-coagulante**. A replicação viral contínua e a consequente activação imunológica propiciam a inflamação, que pode ainda ser potenciada pela reactivação de vírus latentes, como o citomegalovírus. Isto traduz-se num aumento dos mediadores bioquímicos de inflamação, como a proteína C reactiva ultrasensível (PCR us) e citocinas monocíticas (a interleucina-6 e o factor de necrose tumoral-alfa), que são biomarcadores de risco cardiovascular nestes doentes⁸⁷⁻⁹⁰. Estudos em idade pediátrica, confirmam a existência, nesta faixa etária, de um ambiente pró-inflamatório, que se correlaciona com o aumento da espessura íntima-média carotídea⁹¹.

A presença de um estado pró-coagulante foi também identificada em crianças e adolescentes infectados. A replicação viral associa-se a uma deficiência de factores anticoagulantes, como as proteínas S e C, permitindo criar um ambiente trombofílico, com aumento dos níveis séricos de D-dímeros⁹².

É desta amálgama interactuante de factores que resulta a aterosclerose acelerada nos doentes seropositivos. A prevenção cardiovascular destes doentes deve, por isso, privilegiar uma actuação concertada de forma a reduzir o potencial nefasto dos diferentes protagonistas e pôr cobro à evolução aterosclerótica (Figura 6).

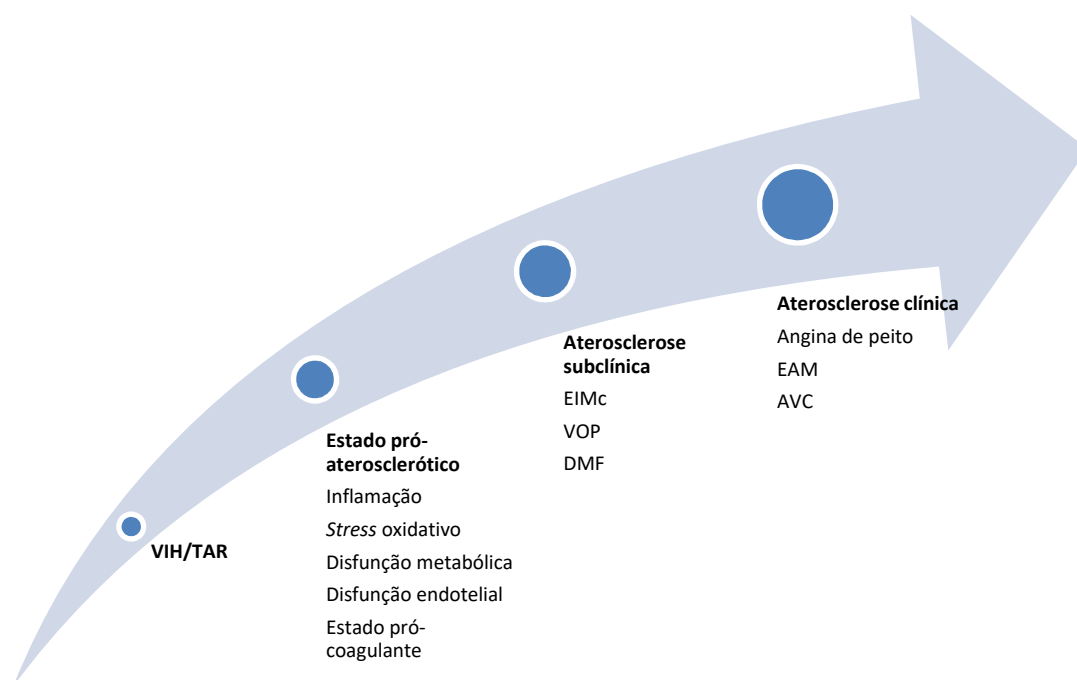


Figura 6 – Evolução da aterosclerose na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). A própria infecção e a terapêutica antirretrovírica (TAR) propiciam a existência de um ambiente pró-aterosclerótico, mediado por inflamação, *stress* oxidativo, disfunção metabólica, disfunção endotelial e estado procoagulante. Precocemente surgem lesões arteriais sub-clínicas que se traduzem num aumento da espessura íntima-média carotídea (EIMc), num aumento da velocidade de onda-pulso (VOP) e na alteração da dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Na idade adulta, os indivíduos afectados ficam mais susceptíveis a eventos cardiovasculares, como a angina de peito, o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC).

Exames complementares na avaliação da aterosclerose

Na actualidade, a progressão da aterosclerose, nos doentes seropositivos e em outros grupos de risco, pode ser monitorizada de forma não invasiva, desde fases muito precoces e antes do aparecimento de qualquer sintoma associado, recorrendo a marcadores vasculares de aterosclerose sub-clínica. Recorre-se para isso a diferentes técnicas que

permitem informar, quer sobre a estrutura e propriedades mecânicas da parede arterial, quer sobre a função endotelial. De facto, a aterogénese é acompanhada por um espessamento da parede arterial, por uma diminuição da elasticidade vascular e por uma perda de certas propriedades endoteliais, nomeadamente a produção de óxido nítrico. Estas alterações são passíveis de ser identificadas e quantificadas atribuindo-se, em idade pediátrica, um valor de percentil (ou *z-score*) respeitante à distribuição da variável em causa, tendo em conta o sexo, a idade e/ou a estatura⁹³.

Um dos métodos mais comumente usado é a medição ecográfica da **Espessura da Íntima-Média carotídea (EIMc)**. Para essa determinação, usa-se uma sonda linear de ultrassons, colocada na região cervical e orientada sobre o trajecto longitudinal da artéria carótida comum. Consegue-se assim obter uma imagem de duas linhas ecogénicas que delimitam o espaço correspondente à camada íntima e camada média da parede arterial, passível de ser mensurado⁹⁴. Trata-se de um teste rápido, económico e reprodutível que auxilia na estratificação do risco cardiovascular, uma vez que a EIMc se correlaciona com eventos cardiovasculares futuros⁹⁵. Em diferentes doenças pediátricas associadas a aterogénese precoce e acelerada, este marcador vascular tem-se demonstrado significativamente aumentado e capaz de traduzir a eficácia das terapêuticas anti-ateroscleróticas instituídas no leito vascular⁹⁶.

Remetendo-nos para a população pediátrica seropositiva, a EIMc encontra-se também aumentada; porém, uma intervenção privilegiando o controlo metabólico, a supressão viral e a restauração imunológica do indivíduo ajuda a suprimir esta tendência pró-aterosclerótica, aproximando o risco cardiovascular destes doentes ao da população em geral³⁴⁻³⁸.

A par com a EIMc, outros meios auxiliares de diagnóstico podem ser utilizados para complementar e corroborar a informação obtida sobre o estado aterosclerótico. De particular interesse é a avaliação da rigidez arterial, que é aferida com recurso a diversas técnicas. Uma das mais amplamente difundidas é a velocidade da onda de pulso (VOP), que se baseia no facto de a aterosclerose aumentar a rigidez arterial, o que por sua vez aumenta a rapidez com que a onda de pulso se propaga entre uma artéria proximal (ex. artéria carótida comum) e uma outra de localização mais distal (ex. femoral). Existem instrumentos que permitem captar a onda de pulso nestas duas artérias e a partir daí calcular o tempo que o sangue demora a percorrer a distância entre elas⁹⁷. A velocidade de onda-pulso está aumentada nas crianças e adolescentes infectados e esta alteração parece tornar-se mais evidente com o aumento da idade, sobretudo no sub-grupo sob tratamento antirretrovírico^{39,98}.

Por outro lado, a função do endotélio e a sua capacidade de produzir óxido nítrico podem também estar comprometidas no processo aterosclerótico. O grau de disfunção endotelial é quantificado pela medição da resposta vasodilatadora da artéria braquial ao aumento do fluxo sanguíneo, após desinsuflação de uma braçadeira de esfigmomanómetro. Este fenómeno de dilatação mediada por fluxo (DMF) é dependente do endotélio e da disponibilidade do óxido nítrico. A hiperémia reactiva assim obtida, resultante da acção vasodilatadora do óxido nítrico, é depois comparada com a resposta vasodilatadora induzida pela administração sub-lingual de nitroglicerina, a qual não é mediada pelo endotélio. As crianças seropositivas apresentam uma dilatação mediada pelo fluxo significativamente diminuída face a grupos controlo, mantendo-se porém íntegra a resposta vasodilatadora não mediada pelo endotélio, sugerindo um compromisso

da função do endotélio vascular^{33,39}.

Não sendo aplicável o *score* de Framingham em idade pediátrica, estes marcadores vasculares de aterosclerose sub-clínica afiguram-se, num futuro próximo, como apetecíveis ferramentas para estratificação do risco cardiovascular nesta faixa etária. A sua correcta valorização no contexto clínico carece contudo de evidência mais robusta proveniente de estudos longitudinais, que permita correlacionar de forma precisa os diferentes marcadores com uma probabilidade específica de evento cardiovascular futuro.

Profilaxia da transmissão vertical da infecção

A par com o progresso na área terapêutica, a OMS tem procurado estratégias que permitam reduzir o número de novos casos decorrentes da transmissão interpessoal do vírus, quer pela actividade sexual, quer pelo contacto com sangue contaminado, quer pela **transmissão mãe-filho**.

No que diz respeito à profilaxia da transmissão vertical, grandes avanços foram alcançados nas últimas duas décadas, como resultado do uso de fármacos antirretrovíricos durante a gravidez. No início da década de 90, começou por se utilizar a zidovudina em monoterapia, o que permitiu uma redução da transmissão perinatal na ordem dos dois terços⁹⁹. Posteriormente, o uso de esquemas combinados garantiu ainda um maior efeito protector, com uma incidência de infecção nos recém-nascidos expostos inferior a 2%¹⁰⁰.

Acompanhando os avanços internacionais ocorridos nesta área, a Direcção Geral de Saúde Portuguesa emitiu, em 2015, as “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da infecção por VIH-1 e VIH-2”. O capítulo 9 desta publicação é dedicado precisamente à saúde reprodutiva e gravidez, apresentando detalhadamente as linhas de orientação preconizadas para a prevenção da transmissão vertical da infecção¹⁶. Um dos aspectos salientados é que a gravidez constitui uma indicação absoluta para o início (ou manutenção) de terapêutica antirretrovírica combinada, que deve incluir preferencialmente dois ITRAN e um inibidor da protease. Muitas outras medidas complementares devem contudo ser aplicadas de forma a aumentar a taxa de sucesso profilático. A cesariana electiva está recomendada sempre que a carga viral for superior a 1000 cópias/mL e deve ser programada para as 38 semanas de gestação. A profilaxia

intra-parto com zidovudina endovenosa em perfusão deve ser implementada, exceptuando se a gravidez é de termo e a mãe efectuou TAR combinada com boa adesão, tendo uma carga vírica indetectável ou baixa, próximo do parto; deve ainda excluir-se neste cenário, a existência de corioamnionite ou descolamento placentário que são reconhecidos factores de risco para transmissão vertical da infecção. Nos cuidados neonatais, deve-se favorecer uma clampagem precoce do cordão umbilical, proceder ao banho do recém-nascido com água e sabão logo após o parto, inibir o aleitamento materno e administrar zidovudina *per os* ao longo das quatro primeiras semanas de vida do recém-nascido.

O gap científico

Desde 1994, a prevenção da transmissão vertical da infecção pelo VIH é feita eficazmente, através de terapêutica antirretrovírica administrada durante a vida fetal e período neonatal.

Apesar dos seus incontestáveis benefícios, esta profilaxia antirretrovírica implica uma exposição precoce do feto em desenvolvimento aos fármacos, com consequências futuras ainda incertas¹⁰¹. Na literatura, existe já alguma evidência que alerta para uma eventual relação entre a TAR *in utero* e prematuridade, baixo peso, disfunção mitocondrial e presença de alterações hematológicas transitórias¹⁰²⁻¹⁰⁶.

No que diz respeito especificamente ao sistema cardiovascular, estudos de coorte prospectivos apontam para a possibilidade de efeitos cardiotóxicos associados a esta terapêutica *in utero*. Os resultados obtidos são concordantes com um eventual impacto dos fármacos no crescimento do miocárdico, o que explicaria a menor espessura do septo interventricular no período pós-natal e a diminuição da massa e dimensões do VE durante os primeiros anos de vida¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Há também indícios de disfunção diastólica subclínica, quer no início da infância, quer na pré-adolescência, o que apontaria para a necessidade de um seguimento ecocardiográfico desta população até à idade adulta¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Wilkinson *et al*, em 2013 demonstraram a existência de uma correlação entre os parâmetros ecocardiográficos que avaliam a função/estrutura ventricular e certos biomarcadores cardíacos (troponina C, PCRus e porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético Cerebral – NT-pro BNP), abrindo caminho para uma sua eventual utilização para despiste da cardiotoxicidade causada pela TAR¹¹¹.

Para além da TAR e da sua toxicidade mitocondrial¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, os filhos de grávidas seropositivas são expostos *in utero* a outros estímulos indesejáveis como: retrovírus maternos; citocinas pró-inflamatórias com efeitos inotrópicos negativos¹¹²; efeito sindémico do SAVA (*Substance Abuse, Violence and Acquired immunodeficiency syndrome*) nos estilos de vida da grávida e, por conseguinte, no bem-estar fetal¹¹³. O impacto da exposição precoce do coração fetal a esta amálgama de factores ainda não está esclarecido.

Relativamente ao risco aterosclerótico, a investigação clínica efetuada até ao momento concentrou-se sobretudo nos grupos de crianças infectadas com VIH, ficando por esclarecer como evolui este processo, nas crianças expostas, mas não infectadas. Na população de crianças seropositivas, como já foi referido, a infecção crónica e a terapêutica antirretrovírica já demonstraram estar associadas a um risco acrescido de dislipidémia e insulinoresistência^{72,114}. Para além disso, foi também comprovada a existência de uma aterosclerose subclínica prematura, com tradução quer a nível estrutural (aumento da EIMc), quer a nível funcional (maior rigidez arterial determinada pela velocidade de onda pulso)^{34-36,98}. À semelhança do que acontece em outros grupos com risco cardiovascular acrescido, também nas crianças infectadas com VIH, e como já referido, a progressão da aterosclerose parece ser mediada por certos mecanismos biológicos como a inflamação, o *stress* oxidativo, a disfunção metabólica, a disfunção endotelial e um estado procoagulante. Biomarcadores destes diferentes processos estão significativamente aumentados nas crianças infectadas, comparativamente com controlos saudáveis e com controlos expostos^{89,90}. No entanto, nos trabalhos até agora desenvolvidos não foi feita ainda a comparação directa entre crianças expostas e controlos

saudáveis. Permanece pois a possibilidade destes processos estarem alterados, de forma mais ténue que aquando da infecção, mas ainda assim de forma significativa para acelerar o processo aterosclerótico.

Este estudo pretendeu contribuir para esclarecer algumas das lacunas descritas.

Bibliografia

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868–71.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224:497–500.
3. Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmer E, Griscelli C, Brun-Veziret F, Rouzioux C, Gluckman JC, Chermann JC. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 1984;225:59–63.
4. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W, Suffredini AF, Deyton L, Kovacs JA, Falloon J. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1989;111:223–31.
5. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H, Vogt P, *et al.* What to call the AIDS virus? *Nature*. 1986;321:10.
6. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000;287:607–14.

7. People living with HIV. Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS) report. 2014.
8. Global AIDS update. UNAIDS report. 2018.
9. United Nations Department of Economic and Social Affairs – Population Division. Impact on economic growth *in* Impact of AIDS. United Nations *eds*, New York. 2004, pp 81–90.
10. Perelman J, Alves J, Miranda AC, Mateus C, Mansinho K, Antunes F, Oliveira J, Poças J, Doroana M, Marques R, Teófilo E, Pereira J. Direct treatment costs of HIV/AIDS in Portugal. *Rev Saude Publica*. 2013;47:865–72.
11. Global health sector strategy on HIV, 2016-2021. World Health Organization. Geneva, 2016.
12. Sakuragi J. Morphogenesis of the infectious HIV-1 virion. *Front Microbiol*. 2011;2:242.
13. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006924.
14. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a007161.
15. World Health organization. Policy brief: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – What’s new. June 2016. Disponível em <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.

16. Direcção Geral de Saúde – Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações portuguesas para o tratamento de VIH-1 e VIH-2. 2015, versão 1.0. Disponível em: <http://pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-ecientifica111/recomendacoes-nacionais-/recomendacoes-portuguesas-para-otrattamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2-2015.aspx>
17. Brabaro G, Klatt EC. HIV infection and the cardiovascular system. *AIOS Rev.* 2002;4:93–103.
18. Fisher SD, Easley KA, Orav EJ, Colan SD, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, Sopko G, Lipshultz SE; Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the Prospective P2C2 HIV multicenter study. *Am Heart J.* 2005;150:439–447.
19. Lipshultz SE, Easley KA, Orav JE, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, McIntosh K, Schluchter MD, Colan SD; Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Circulation.* 1998;97:1246–1256.
20. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, Sopko G, Colan SD. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: the Prospective P2C2 HIV multicenter study. *Pediatric*

- Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation*. 2000;102:1542–8.
21. Lumsden RH, Bloomfield GS. The causes of HIV-associated cardiomyopathy: a tale of two worlds. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8196560.
 22. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010;2:53–57.
 23. Barbaro G. HIV-associated cardiomyopathy etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz*. 2005;30:486–92.
 24. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation*. 2002;106:1420–1425.
 25. Costa LA, Almeida AG. Patologia cardiovascular associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:479–491.
 26. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:3538–46.
 27. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, Ofotokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W, Butler J. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation*. 2014;129:1781–9.
 28. Bijl M, Dieleman JP, Simoons M, van der Ende ME. Low prevalence of cardiac abnormalities in an HIV-seropositive population on antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:318–20.

29. Ntusi NAB, Ntsekhe M. Human immunodeficiency virus-associated heart failure in sub-Saharan Africa: evolution in the epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in the antiretroviral era. *ESC Heart Failure*. 2016;3:158–167.
30. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994–1005.
31. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, Bidwell Goetz M, Leaf D, Oursler KA, Rimland D, Rodriguez Barradas M, Brown S, Gibert C, McGinnis K, Crothers K, Sico J, Crane H, Warner A, Gottlieb S, Gottdiener J, Tracy RP, Budoff M, Watson C, Armah KA, Doebler D, Bryant K, Justice AC. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:614–622.
32. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, Quesenberry CP Jr, Towner WJ, Silverberg MJ. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014;28:1911–1919.
33. Charakida M, Donald A, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, Dunn DT, Halcox JP, Gibb DM, Klein NJ, Deanfield JE. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children – Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 2005;112:103–109.
34. McComsey GA, O’Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML,

- Storer N, Adell J, Nakamoto DA, Dogra V. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS*. 2007;21:921–7.
35. Giuliano IC, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis*. 2008;19:167–72.
36. Ross AC, Storer N, O’Riordan MA, Dogra V, McComsey GA. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:634–8.
37. Hanna DB, Guo M, Bůžková P, Miller TL, Post WS, Stein JH, Currier JS, Kronmal RA, Freiberg MS, Bennett SN, Shikuma CM, Anastos K, Li Y, Tracy RP, Hodis HN, Delaney JA, Kaplan RC. HIV Infection and Carotid Artery Intima-media Thickness: Pooled Analyses Across 5 Cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative. *Clin Infect Dis*. 2016;63:249–56.
38. Chanthong P, Lapphra K, Saihongthong S, Sricharoenchai S, Wittawatmongkol O, Phongsamart W, Rungmaitree S, Kongstan N, Chokephaibulkit K. Echocardiography and carotid intima–media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand. *AIDS*. 2014;28:2071–2079.
39. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*. 2004;18:1037–41.

40. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB, Amick BC 3rd, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:71–7.
41. Mamary EM, Bahrs D, Martinez S. Cigarette smoking and the desire to quit among individuals living with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2002;16:39–42.
42. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17:1179–93.
43. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, Arveiler D, Ruidavets JB, Reynes J, Bingham A, Raffi F; French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2003;37:292–8.
44. Palacios R, Santos J, Garcia A, Castells E, González M, Ruiz J, Márquez M. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med.* 2006;7:10–15.
45. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP; Multicenter AIDS Cohort Study. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from

- 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953–60.
46. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLOS ONE*. 2016;11:e0148100.
 47. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, Filice G. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertension*. 2003;21:1377–82.
 48. Thiébaud R, El-Sadr WM, Friis-Møller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, Morfeldt L, Fontas E, Kirk O, De Wit S, Calvo G, Law MG, Dabis F, Sabin CA, Lundgren JD; Data Collection of Adverse events of anti-HIV Drugs Study Group. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2005;10:811–23.
 49. de Arruda Junior ER, Lacerda HR, Moura LC, Albuquerque MF, Miranda Filho DB, Diniz GT, Albuquerque VM, Amaral JC, Ximenes RA, Monteiro VS. Risk factors related to hypertension among patients in a cohort living with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:281–287.
 50. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019–26.
 51. Jericó C, Knobel H, Montero M, Sorli ML, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P,

- López-Colomé JL, Pedro-Botet J. Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am J Hypertens*. 2005;18:1396–401.
52. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland K, Bruun JN. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:731–6.
53. Chatterton-Kirchmeier S, Camacho-Gonzalez AF, McCracken CE, Chakraborty R, Batsky DL. Increased prevalence of elevated blood pressures in HIV-infected children, adolescents and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:610–4.
54. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Acedido em Nov 2016 (Tabelas 12b, 12h).
55. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18600.
56. Parakh A, Dubey AP, Kumar A, Maheshwari A. Lipodystrophy and metabolic complications of highly active antiretroviral therapy. *Indian J Pediatr*. 2009;76:1017–21.
57. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active

- antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res.* 2006;4:79–85.
58. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, Davis B, Sax P, Stanley T, Wilson PW, D'Agostino RB, Grinspoon S. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130–9.
59. Werner ML, Pone MV, Fonseca VM, Chaves CR. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr.* 2010;86:27–32.
60. Papia L, Menezes AC, Rocha H, Abreu T, Oliveira RH, Frota AC, Evangelista Lde A, Hofer CB. Prevalence of lipodystrophy and risk factors for dyslipidemia in HIV-infected children in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2014;18:394–399.
61. Innes S, Cotton MF, Haubrich R, Conradie MM, Van Niekerk M, Edson C, Rabie H, Jain S, Sun X, Zöllner EW, Hough S, Browne SH. High prevalence of lipoatrophy in pre-pubertal South African children on antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012;12:183.
62. Piloya T, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A, Kanya MR. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda: a cross sectional study. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:17427.
63. Bwakura-Dangarembizi M, Musiime V, Szubert AJ, Prendergast AJ, Gomo ZA, Thomason MJ, Musarurwa C, Mugenyi P, Nahirya P, Kekitiinwa A, Gibb DM,

- Walker AS, Nathoo K; ARROW Trial Team. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in HIV-infected African children after 3 years on first-line antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e23–31.
64. Prendergast AJ. Complications of long-term antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Arch Dis Child.* 2013;98:245–246.
65. Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G, Lindsey J; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 219C Team. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:480–487.
66. Tassiopoulos K, Williams PL, Seage GR III, Crain M, Oleske J, Farley J; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219C Team. Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:607–614.
67. Rhoads MP, Lanigan J, Smith CJ, Lyall H. Effect of specific antiretroviral therapy (ART) drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:404–12.
68. Tran H, Robinson S, Mikhailenko I, Strickland DK. Modulation of the LDL receptor and LRP levels by HIV protease inhibitors. *J Lipid Res.* 2003;44:1859–69.

69. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1179–84.
70. Alvaro-Meca A, Jiménez-García R, Jimenez-Trujillo I, Hernandez-Barrera V, de Miguel-Diez J, Resino S, Lopez-de-Andres A. Fifteen-Year Trends in the Prevalence of Diabetes among Hospitalized HIV-Infected Patients in Spain (1997-2012). *PLoS One*. 2016;11:e0161953.
71. Gutierrez AD, Balasubramanyam A. Dysregulation of glucose metabolism in HIV patients: epidemiology, mechanisms, and management. *Endocrine*. 2012;41:1–10.
72. Viganò A, Brambilla P, Pattarino G, Stucchi S, Fasan S, Raimondi C, Cerini C, Giacomet V, Zuccotti GV, Bedogni G. Long-term evaluation of glucose homeostasis in a cohort of HAART-treated HIV-infected children: a longitudinal, observational cohort study. *Clin Drug Investig*. 2009;29:101–9.
73. Lee B, Aupibul L, Sirisanthana V, Mangklabruks A, Sirisanthana T, Puthanakit T. Low prevalence of insulin resistance among HIV-infected children receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in Thailand. *HIV Med*. 2009;10:72–8.
74. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, Ruz NP, Machado DM, Saavedra M, Motta F, Harris DR; NISDI Pediatric Study Group 2012. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American

- children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:757–9.
75. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínez T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, Rojo P, Navarro ML, Muñoz-Fernández MÁ, Saavedra J, Roa MA, Jiménez S, Beceiro J, Prieto L, Hortelano MG, González-Tomé MI. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis.* 2015;15:119.
76. dos Reis LC, de Carvalho Rondó PH, de Sousa Marques HH, de Andrade SB. Dyslipidaemia and insulin resistance in vertically HIV-infected children and adolescents. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105:197–203.
77. Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *J Infect Dis.* 2012;205:S355–61.
78. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1373–81.
79. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283–96.
80. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, Neuhaus J,

- Phillips AN. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis.* 2008;197:1145–55.
81. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, Bidwell Goetz M, Leaf D, Oursler KA, Rimland D, Rodriguez Barradas M, Brown S, Gibert C, McGinnis K, Crothers K, Sico J, Crane H, Warner A, Gottlieb S, Gottdiener J, Tracy RP, Budoff M, Watson C, Armah KA, Doebler D, Bryant K, Justice AC. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2013;173:614–22.
82. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Klein DB. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Synd.* 2014;65:160–6.
83. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, Boccaro F, Costagliola D; French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO4. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2012;55:600–7.
84. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, Wood K, Holmberg SD, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:435–47.

85. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of Immunologic and Virologic Factors with Myocardial Infarction Rates in a U.S. Health Care System. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:615–619.
86. Blum A, Hadas V, Burke M, Yust I, Kessler A. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardiol.* 2005;28:149–53.
87. De Luca A, de Gaetano Donati K, Colafigli M, Cozzi-Lepri A, De Curtis A, Gori A, Sighinolfi L, Giacometti A, Capobianchi MR, D'Avino A, Iacoviello L, Cauda R, D'Arminio Monforte A. The association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:414.
88. Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrín I, Almenar MV, Molina J, Hernández I, Gutiérrez F. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2007;195:167–71.
89. Miller TL, Somarriba G, Orav EJ, Mendez AJ, Neri D, Schaefer N, Forster L, Goldberg R, Scott GB, Lipshultz SE. Biomarkers of vascular dysfunction in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:182–8.
90. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, Dooley L, Geffner ME, Hazra R, McFarland EJ, Mendez AJ, Patel K, Siberry GK, Van Dyke RB, Worrell CJ, Jacobson DL; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS), Shearer W, Cooper

- N, Harris L, Purswani M, Baig M, Cintron A, Puga A, Navarro S, Patton D, Burchett S, Karthas N, Kammerer B, Yogev R, Malee K, Hunter S, Cagwin E, Wiznia A, Burey M, Nozyce M, Chen J, Gobs E, Grant M, Knapp K, Allison K, Garvie P, Acevedo-Flores M, Rios H, Olivera V, Silio M, Borne C, Sirois P, Spector S, Norris K, Nichols S, McFarland E, Barr E, Chambers C, Watson D, Messenger N, Belanger R, Dieudonne A, Bettica L, Adubato S, Scott G, Himic L, Willen E. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med.* 2012;13:264–75.
91. Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, Dogra V, McComsey GA. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis.* 2010;211:492–8.
92. Pontrelli G, Martino AM, Tchidjou HK, Citton R, Mora N, Ravà L, Tozzi AE, Palma P, Muraca M, Franco E, Rossi P, Bernardi S. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *AIDS.* 2010;24:1145–51.
93. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BM, Sözeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E; 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013;62:550–6.
94. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A,

- Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238:380–7.
95. Robertson CM, Gerry F, Fowkes R, Price JF. Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events. *Vasc Med*. 2012;17:239–48.
96. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:707–19.
97. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res*. 2005;58:173–8.
98. Charakida M, Loukogeorgakis SP, Okorie MI, Masi S, Halcox JP, Deanfield JE, Klein NJ. Increased arterial stiffness in HIV-infected children: risk factors and antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2009;14:1075–9.
99. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moye J, Stratton P, and Balsley J. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994. 331:1173–80.
100. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber

- BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis.* 2001;183:539–545.
101. Scott GB. Perinatal Exposure to Antiretroviral Agents: Risks and Benefits. *Am J Neuroradiol.* 2005;26:689–692.
102. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: A review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:290–296.
103. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf.* 2007;30:203–13.
104. Funk MJ, Belinson SE, Pimenta JM, Morsheimer M, Gibbons DC. Mitochondrial disorders among infants exposed to HIV and antiretroviral therapy. *Drug Saf.* 2007;30:845–59.
105. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S; French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS.* 2003;17:1769–85.
106. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rötig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to

- antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084–9.
107. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, Kumar S, Pignatelli RH, Bezold LI, LaRussa P, Starc TJ, Glickstein JS, O'Brien S, Cooper ER, Wilkinson JD, Miller TL, Colan SD. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:76–85.
 108. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, Sopko G, Schluchter MD, Colan SD, for the Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2HIV) Study Group. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P2C2 HIV): a cohort study. *Lancet*. 2002;360:368–73.
 109. Cade WT, Waggoner AD, Hubert S, Krauss MJ, Singh GK, Overton ET. Reduced diastolic function and left ventricular mass in HIV-negative preadolescent children exposed to antiretroviral therapy in utero. *AIDS*. 2012;26:2053–8.
 110. O'Brien S, Sasaki N, Eidem BW, Colan SD, Cheng I, Wilkinson JD, Thompson B, Miller TL, Orav EJ, Pignatelli RH, Bezold LL, Shearer WT, Rich KC, Kumar S, LaRussa P, Starc TJ, Glickstein JS, Cooper ER, Lipshultz SE. Left ventricular diastolic dysfunction in HIV-negative infants exposed in utero to antiretroviral therapy from HIV-positive mothers: the prospective NHLBI CHAART-I study. *Circulation*. 2011;124:A10808.

111. Wilkinson JD, Williams PL, Leister E, Zeldow B, Shearer WT, Colan SD, Siberry GK, Dooley LB, Scott GB, Rich KC, Lipshultz SE; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Cardiac biomarkers in HIV-exposed uninfected children. *AIDS*. 2013;27:1099–108.
112. Hornberger LK, Lipshultz SE, Easley KA, Colan SD, Schwartz M, Kaplan S, Starc TJ, Ayres NA, Lai WW, Moodie DS, Kasten-Sportes C, Sanders SP. Cardiac structure and function in fetuses of mothers infected with HIV: the prospective PCHIV multicenter study. *Am Heart J*. 2000;140:575-84.
113. Meyer JP, Springer SA, Altice FL. Substance Abuse, Violence, and HIV in Women: A Literature Review of the Syndemic. *J of Women's Health*. 2011;20:991–1006.
114. Vink N, van Rossum AMC, Hartwig N, de Groot R, Geelen S. Lipid and glucose metabolism in HIV-1-infected children treated with protease inhibitors. *Arch Dis Child*. 2002;86:67.

CAPÍTULO 2

OBJECTIVOS

OBJECTIVOS

Os efeitos cardiovasculares da exposição *in utero* à infecção VIH e terapêutica antirretrovírica ainda não estão esclarecidos. Estas são apenas algumas das questões que permanecem em aberto:

- A restrição do crescimento miocárdico documentada ao longo dos primeiros anos de vida em alguns estudos é reprodutível?

- Existem alterações associadas da função miocárdica que possam necessitar de seguimento e rastreio?

- Existe ou não um risco acrescido de aterosclerose subclínica nesta população? Em caso afirmativo, que mecanismos intermediários estão preferencialmente implicados?

Tendo como ponto de partida estas questões, estabeleceu-se os seguintes objectivos para o trabalho desenvolvido:

Objectivos Gerais

- Avaliar os efeitos cardiovasculares a médio e longo prazo da exposição fetal ao VIH e terapêutica antirretrovírica.

Objectivos Específicos

- Perceber o impacto desta exposição fetal e neonatal no processo de remodelação e função ventricular durante a infância e adolescência.

- Avaliar a influência deste ambiente pré-natal na resposta inflamatória, na coagulação, no metabolismo glicídico e lipídico.

- Compreender a relação entre a exposição *in utero* ao VIH/TAR e a evolução do processo aterosclerótico antes da entrada na idade adulta.

- Correlacionar a eventual progressão acelerada do processo aterosclerótico com possíveis mediadores intermediários de inflamação, disfunção metabólica e/ou da coagulação.

- Aplicar o conhecimento adquirido sobre os efeitos cardiovasculares da exposição ao VIH/TAR em fases precoces do desenvolvimento, para uma melhor compreensão dos riscos nesta sub-população pediátrica e otimizar estratégias de acompanhamento clínico.

CAPÍTULO 3

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

A investigação apresentada nesta dissertação foi baseada num estudo observacional, transversal, controlado, que pretendeu avaliar o impacto cardiovascular da exposição *in utero* ao VIH/TAR.

O grupo em estudo foi obtido por amostragem de conveniência, englobando crianças e adolescentes com idades entre os 2 e os 18 anos, residentes na zona centro de Portugal, não infetadas com o vírus VIH, mas submetidas *in utero* e durante o período neonatal a esquemas terapêuticos antirretrovíricos (grupo exposto). Estas crianças foram seguidas em consulta de Doenças Infecciosas de Pediatria no Hospital Pediátrico de Coimbra (CHUC, EPE), tendo sido recrutadas para o estudo pelo especialista que as seguia clinicamente, entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2016. Foram excluídas as crianças/adolescentes com cardiopatia estrutural, doença ou medicação crónica com interferência significativa nos parâmetros em estudo e história de consumo de drogas ilícitas (Tabela 3).

Tabela 3 – Critérios de inclusão e exclusão

<p>Critérios de inclusão</p> <ul style="list-style-type: none">. Idade entre os 2 e os 18 anos. Sem infecção VIH. Exposição prévia a terapêutica antirretrovírica fetal e perinatal
<p>Critérios de exclusão</p> <ul style="list-style-type: none">. Cardiopatia estrutural. Doença ou medicação crónica com interferência nos parâmetros em estudo. Consumo de drogas ilícitas

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana.

O grupo controlo foi obtido também por amostragem de conveniência, em crianças observadas em ambulatório na Consulta Externa de Cardiologia Pediátrica no Hospital Pediátrico de Coimbra por variantes do normal (ex. sopro inocente) ou condições *minor* que não preenchiam critério de exclusão.

Nenhum dos participantes do estudo praticava desporto de alta competição.

O Programa G* Power 3.1.5 foi utilizado para calcular a dimensão da amostra. Para um nível de significância de 0.05, uma potência de 0.8, um *ratio* N1/N2 de 2 e um *effect size* de 0.5, obteve-se um tamanho mínimo da amostra para o grupo controlo de 38 e para o grupo em estudo de 77.

Todos os participantes do estudo realizaram numa única visita, a avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica.

O projecto de investigação foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Os representantes legais de todos os participantes foram devidamente informados dos objetivos e requisitos do estudo, tendo assinado o respetivo consentimento.

Avaliação clínica

Todos os participantes foram avaliados clinicamente através da realização de anamnese e exame objetivo direcionados à problemática em estudo.

A história clínica (Tabela 4) permitiu caracterizar demograficamente a população (idade, sexo), recolher informação sobre a história perinatal, identificar antecedentes familiares relevantes e/ou hábitos de vida que poderiam actuar como potenciais factores de risco cardiovascular concomitantes. Foi também indagada a existência de outras patologias e/ou medicação crónica, de forma a tentar verificar a eventual presença de factores que influenciassem os parâmetros em estudo. Relativamente à história perinatal, considerou-se prematuridade como a idade gestacional inferior a 37 semanas¹ e baixo peso como um peso ao nascimento inferior a 2500g².

O exame objetivo (Tabela 4) incluiu a avaliação de índices antropométricos, de acordo com o preconizado no Guia de Avaliação do Estado Nutricional Infantil e Juvenil³. O peso (Kg) foi medido numa balança electrónica SECA 220 (*Medical Scales and Measuring Systems, Germany*), com um peso máximo de 200 Kg e calibrada até 0.1 Kg. Este mesmo equipamento tinha incorporado um estadiómetro vertical, que foi utilizado para obter a estatura (cm). A régua extensível tinha um comprimento máximo de 2 metros e estava graduada ao milímetro. O Índice de Massa Corporal (IMC) de *Quetelet*, expresso em Kg/m², foi calculado através da fórmula $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Estatura (m)}^2$.

Tabela 4 – Avaliação clínica

AValiação CLÍNICA	Anamnese <ul style="list-style-type: none">. Idade, sexo. Antecedentes neonatais (Peso e Idade Gestacional ao nascimento). Sintomas de insuficiência cardíaca. Hábitos tabágicos ou consumo de drogas ilícitas. História familiar de enfarte agudo do miocárdio e/ou acidente vascular precoces. Doença/Terapêutica crónica Exame objetivo <ul style="list-style-type: none">. Peso e estatura. Índice de massa corporal. Pressão arterial sistólica/diastólica. Sinais de insuficiência cardíaca
--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

As pressões arteriais sistólica e diastólica foram medidas por método oscilométrico, com um aparelho automático da Philips (*IntelliVue MP5*). As braçadeiras utilizadas (*Easy care – Philips*) tinham a dimensão adequada ao comprimento e diâmetro do antebraço do indivíduo (braçadeiras 20.5x28.5 mm e 27.5x36.5 mm). A avaliação foi efectuada em ambiente tranquilo e assegurando um período de repouso da criança de pelo menos 5 minutos, de acordo com as especificações das *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão Arterial⁴.

Para o peso, estatura e IMC, foi calculado o *z-score*, isto é o número de desvios-padrão de cada valor individual face à média de referência populacional. Este *z-score* foi

obtido a partir dos valores de referência para a idade e sexo disponibilizados pela OMS e utilizando o calculador informático do *site* www.bostonzscores.com/. Para os valores de pressão arterial foi também obtido o *z-score* correspondente de acordo com a idade, sexo e altura. O cálculo do *z-score* foi efectuado seguindo a metodologia disponível no Apêndice B do “*The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*”⁵.

Eventuais sinais de insuficiência cardíaca, foram também identificados e registados durante o exame físico.

Avaliação laboratorial

A análise de diversos parâmetros sanguíneos foi realizada a nível hospitalar como parte integrante da consulta (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação laboratorial

AVALIAÇÃO LABORATORIAL	<p>Confirmação de estado de não infetado . Serologias VIH1 e 2</p> <p>Função hepática, renal e hematológica . Sódio, potássio, ureia, creatinina, TGO, TGP . Hemograma incluindo plaquetas</p> <p>Disfunção ventricular . NT-proBNP</p> <p>Avaliação metabólica . Glicémia, insulina, peptídeo C . Leptina e adiponectina . Colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos . Lipoproteína (a), Apoproteínas A1, B e E</p> <p>Inflamação . PCR ultrasensível . <i>Ratio</i> leptina:adiponectina</p> <p>Coagulação . Homocisteína, D-Dímeros, Fibrinogénio</p>
-----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

HDL – Lipoproteína de alta densidade; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; NT-proBNP – Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético Cerebral; PCR – Proteína C reactiva; TGO – Transaminase Glutâmico Oxalacética; TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana.

Os parâmetros laboratoriais analisados tinham como objectivo:

- confirmar o estado de não infectado dos participantes;
- avaliar a sua função hepática, renal e hematológica;
- quantificar indicadores bioquímicos de disfunção ventricular (NT-proBNP);
- aferir o grau de activação dos mecanismos implicados na progressão do processo aterosclerótico: a disfunção metabólica (insulinorresistência e dislipidémia), o estado pró-inflamatório e o estado pró-coagulante.

A colheita sanguínea foi efectuada, em todos os participantes, no mesmo dia da avaliação clínica e cardiovascular, após um período de 12 horas de jejum. Foram retirados 10 ml de sangue que foram distribuídos por:

- tubos com heparina-lítio – o sangue periférico assim colhido foi centrifugado, obtendo-se amostras de plasma.
- tubos com citrato de sódio – usado para obtenção de plasma para posterior avaliação do fibrinogénio.
- tubos sem preparação – o sangue periférico colocado nestes tubos, foi processado por centrifugação, obtendo-se amostras de soro.
- tubos com ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) – usados para a colheita de amostras de sangue total.

As técnicas laboratoriais utilizadas variaram consoante o parâmetro sanguíneo a determinar (Tabela 6).

Tabela 6 – Técnicas de avaliação dos diferentes parâmetros sanguíneos

Parâmetro	Amostra	Técnica	Instrumento de análise
Hemograma	Sangue total	Espectrofotometria Citometria de fluxo	<i>Cell-Dyn Sapphire</i> (<i>Abbott Diagnostics</i>)
Fibrinogénio	Plasma	Método de Clauss	ACL-TOP 500 (<i>Instrumentation Laboratory, Co</i>)
Homocisteína	Plasma	ELISA	<i>Kit Axis®</i> (<i>Axis Shield Diagnostics</i>)
D-Dímeros	Plasma	Imunoturbidimetria	BCS-XP (<i>Siemens Healthcare Diagnostic Inc.</i>)
Sódio, Potássio, Ureia, Creatinina, Glicose, Transaminases, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, PCR us	Plasma	<i>Microslide</i> associada a potencimetria, colorimetria e enzimática cinética	VITROS 5.1 FS <i>Chemistry System</i> (<i>Ortho Clinical Diagnostics</i>)
NT-ProBNP	Soro	Imunoensaio	VITROS 5600 <i>Integrated System</i> (<i>Ortho Clinical Diagnostics</i>)
Apo A1, Apo B, Apo E, Lipoproteína a	Soro	Imunonefelometria	<i>BN ProSpec® System</i> (<i>Siemens Healthcare Diagnostic Inc.</i>)
Insulina e Peptídeo C	Soro	Quimioluminiscência	IMMULITE 2000 (<i>Siemens Healthcare Diagnostic Inc.</i>)
Leptina	Soro	Radioimunoensaio	<i>Kits HL-81HK</i> (<i>Millipore™</i>)
Adiponectina	Soro	ELISA	<i>Kits Mediagnost E09</i>
Serologias VIH1 e VIH2	Soro	Electroquimioluminiscência	Cobas E601 <i>Kits de 4ª geração</i> (<i>Roche Diagnostics USA</i>)

Apo – Apolipoproteína; ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*; HDL – Lipoproteína de alta densidade; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; NT-proBNP – Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético Cerebral; PCRus – Proteína C reactiva ultrasensível; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana.

Os valores de referência utilizados foram aqueles que vigoravam no Laboratório de Bioquímica, Hematologia e Imunologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Sempre que o parâmetro plasmático/sérico a quantificar estava abaixo do limite de detecção proporcionado pela técnica laboratorial, optou-se por atribuir o valor correspondente à concentração mínima quantificável. Esta abordagem foi necessária para se poder proceder ao tratamento estatístico das variáveis quantitativas.

Os limites de detecção considerados foram:

- 2 μ IU/mL para a insulina
- 30 mg/dL para o LDL
- 2.33 mg/dL para a lipoproteína a
- 0.03 mg/dL para a PCR us
- 170 ng/dL para os D-dímeros
- 11.1 pg/mL para o NT-proBNP

A insulinoresistência foi aferida a partir do *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), o qual é calculado pela fórmula⁶:

$$\text{Glicose em jejum (mg/dL)} \times \text{Insulina em jejum (\mu IU/mL)} / 405$$

Avaliação ecocardiográfica

Todos os exames foram efectuados por um cardiologista pediátrico, num ecógrafo *General Electrics Vivid 7*, com traçado electrocardiográfico simultâneo. Utilizou-se as sondas 4S/6S e as imagens obtidas foram gravadas para pós-processamento cego, relativamente ao grupo atribuído.

Durante o exame, os participantes foram colocados em decúbito lateral esquerdo e a aquisição de imagens foi feita de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular⁷. As especificidades da idade pediátrica foram respeitadas, de acordo com as linhas de orientação da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Conselho em Cardiopatias Congénitas⁸.

Várias modalidades de ecocardiografia foram aplicadas, nomeadamente bidimensional, modo-M, Doppler codificado a cores, Doppler pulsado e contínuo, Doppler tecidual. Para poder medir os parâmetros ecográficos pretendidos, recorreu-se a diferentes incidências ecográficas, sobretudo ao plano quatro câmaras apical, duas câmaras apical e eixo-longo paraesternal.

O protocolo ecocardiográfico foi elaborado no sentido de se conseguir caracterizar:

- 1- a estrutura e função do Ventrículo Direito (VD) – Tabela 7;
- 2- a estrutura e função do VE – Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 7 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a estrutura e a função do Ventrículo Direito

VENTRÍCULO DIREITO	
DIMENSÕES	<p>Modo bidimensional</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: Área telediastólica (ADVD) e telessistólica do VD (ASVD), Diâmetro basal do VD (VD basal), Diâmetro do VD médio (VD médio), Comprimento do VD (LVD)</p>
FUNÇÃO	<p>Modo – M</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: Excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE)</p>
	<p>Doppler tecidual pulsado</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: S' e S'2 do VD</p>

S' – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; VD – Ventrículo Direito.

Tabela 8 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a estrutura do Ventrículo Esquerdo

VENTRÍCULO ESQUERDO	
DIMENSÕES	<p>Modo bidimensional</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: Área telediastólica (ADVE_4C) e telessistólica do VE (ASVE_4C), Diâmetro longitudinal do VE em telediástole (LVEd_4C) e telessístole (LVEs_4C)</p> <p>. <u>Incidência 2 câmaras apical</u>: Área telediastólica (ADVE_2C) e telessistólica do VE (ASVE_2C), Diâmetro longitudinal do VE em telediástole (LVEd_2C) e telessístole (LVEs_2C)</p>
	<p>Modo – M</p> <p>. <u>Incidência eixo longo paraesternal</u>: Diâmetro telediastólico do VE (DDVE), Diâmetro telessistólico do VE (DSVE), Espessura do septo interventricular em diástole (SIVd), Espessura da parede posterior do VE em diástole (PPVEd), Massa do VE</p>

VE – Ventrículo Esquerdo.

Tabela 9 – Protocolo ecocardiográfico para avaliar a função sistólica e diastólica do Ventrículo Esquerdo

VENTRÍCULO ESQUERDO	
FUNÇÃO SISTÓLICA	<p>Modo – M</p> <p>. <u>Incidência eixo longo paraesternal</u>: Fracção de encurtamento (FEnc), Fracção de ejeção (FEj)</p>
	<p>Doppler tecidual pulsado</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: S´septal, S´lateral, S´2 septal, S´2 lateral</p>
FUNÇÃO DIASTÓLICA	<p>Doppler tecidual pulsado</p> <p>. <u>Incidência 4 câmaras apical</u>: E/E´septal, E/E´lateral, E/E´2 septal, E/E´2 lateral</p>

E – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce; E´ – Velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; E´2 – E´ avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; S´ – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S´2 – S´ avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores.

O Ventrículo Direito

A estrutura do VD foi analisada, quantificando as suas dimensões na incidência de quatro câmaras apical, em telediástole (Figura 7A) e telessístole (Figura 7B).

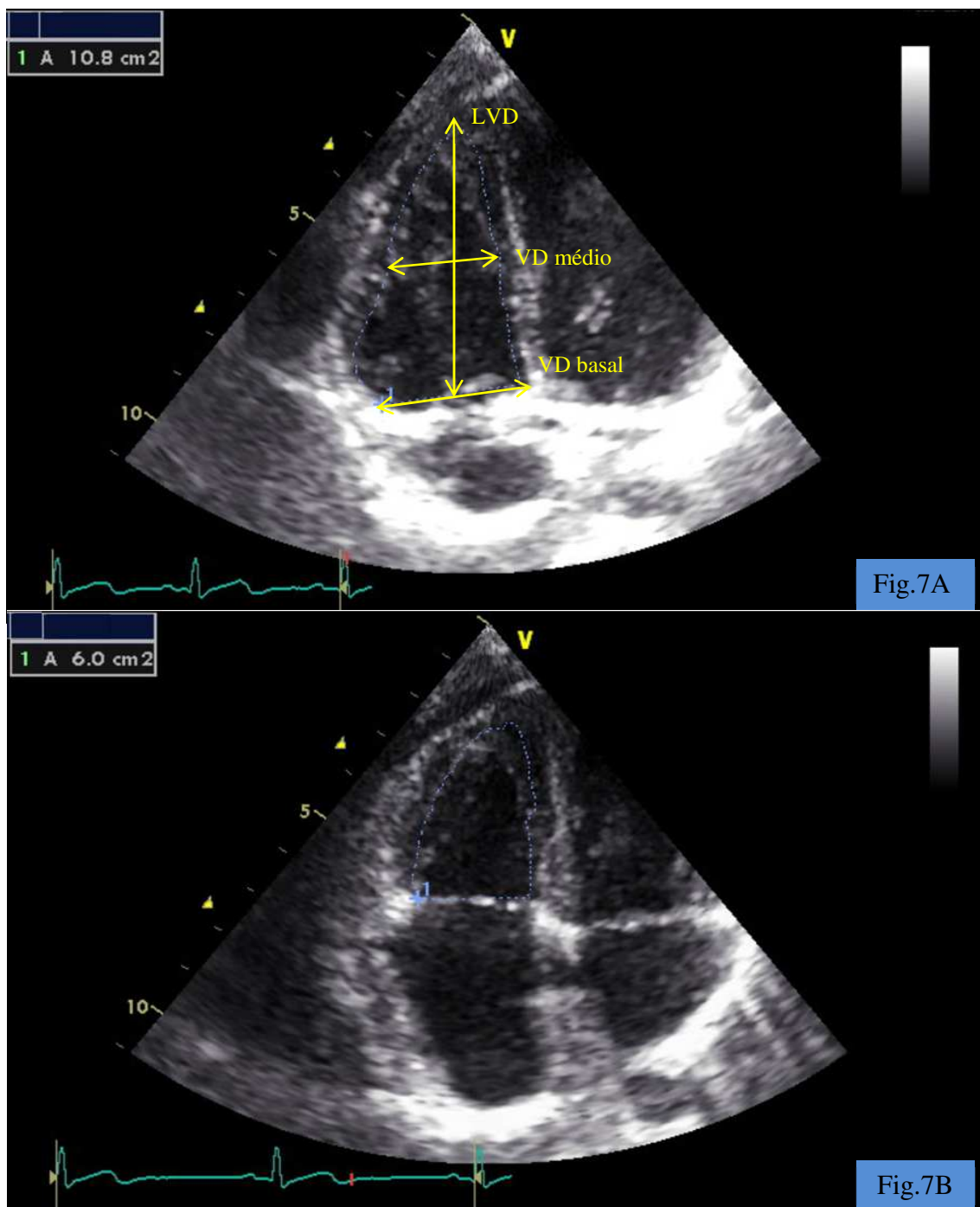


Figura 7 – Avaliação das dimensões do Ventrículo Direito (VD) em telediástole (7A) e telessístole (7B). O VD é visualizado na incidência de 4 câmaras apical, estando a medição das respectivas áreas assinalada com tracejado azul: Área telediastólica do VD (ADVD) na Figura 7A e telessistólica (ASVD) na Figura 7B. As outras medições efectuadas em telediástole estão também indicadas: diâmetro basal do VD (VD basal), diâmetro do VD médio (VD médio), comprimento do VD (LVD).

A função sistólica foi aferida a partir de dois parâmetros:

- 1- a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) – Figura 8A;
- 2- a velocidade sistólica do miocárdio ventricular (S'), obtida por Doppler Tecidual pulsado, aplicando a amostra na parede livre do VD – Figura 8B.

A avaliação por Doppler tecidual foi realizada em dois tempos: uma avaliação basal feita em simultâneo com o restante ecocardiograma; uma segunda avaliação após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores, num ângulo aproximado de 45°. Pretendia-se com esta manobra aumentar a pré-carga e salientar alterações insipientes da função ventricular.

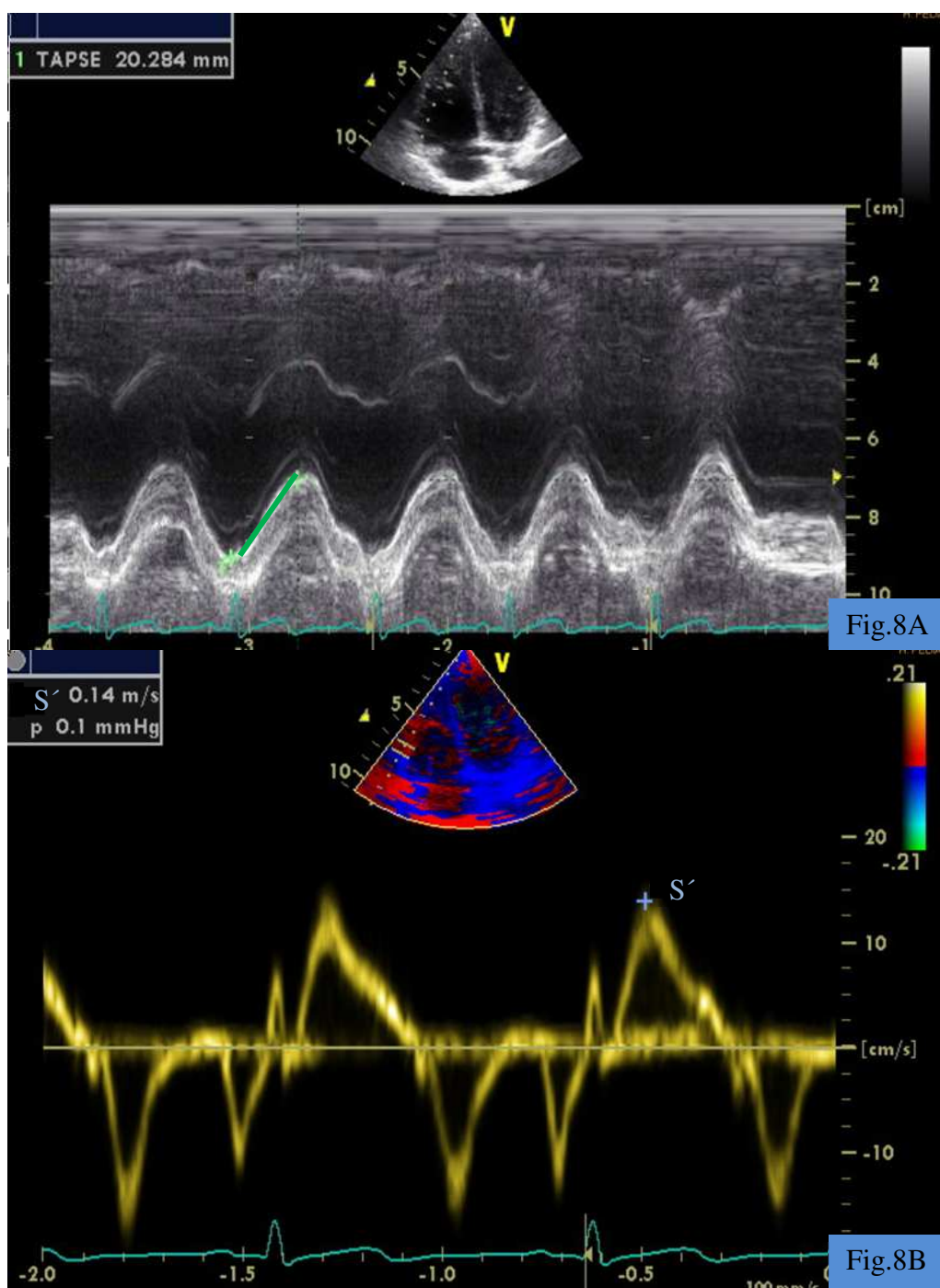


Figura 8 – Avaliação da contractilidade do Ventrículo Direito. A Figura 8A mostra a medição da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) em modo-M na incidência de quatro câmaras apical; o traço a verde representa a distância percorrida pelo anel da tricúspide entre o final da diástole e o final da sístole. A Figura 8B mostra a velocidade do miocárdio em sístole (S') avaliada por Doppler tecidual na parede ventricular direita.

O Ventrículo Esquerdo

O protocolo ecocardiográfico seguido para estudar o VE está esquematizado nas Tabelas 8 e 9, como referido.

As dimensões do VE foram avaliadas em três incidências (duas câmaras apical – Figura 9A, quatro câmaras apical – Figura 9B e eixo longo paraesternal – Figura 10A), usando quer o modo bidimensional, quer o modo-M.

A contractilidade ventricular foi obtida a partir de dois grupos de parâmetros:

- 1- Fração de Encurtamento (FEnc) e Fração de Ejeção (FEj) medidas por modo-M em eixo longo paraesternal (Figura 10A);
- 2- S' avaliado na parede septal (S' septal) e lateral (S' lateral) do VE, na incidência de quatro câmaras apical (Figura 10B).

A função diastólica foi estudada através da velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce (E'), posicionando a amostra do pulsado na parede septal (E' septal) e lateral (E' lateral) do VE (Figura 10B). O pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce (E) foi também medido, calculando-se subsequentemente o quociente E/E'⁹.

Os valores de Doppler tecidual do VE foram também obtidos em dois tempos – numa avaliação basal (S'1 e E'1) e após elevação passiva dos membros inferiores (S'2 and E'2), como previamente descrito para o VD.

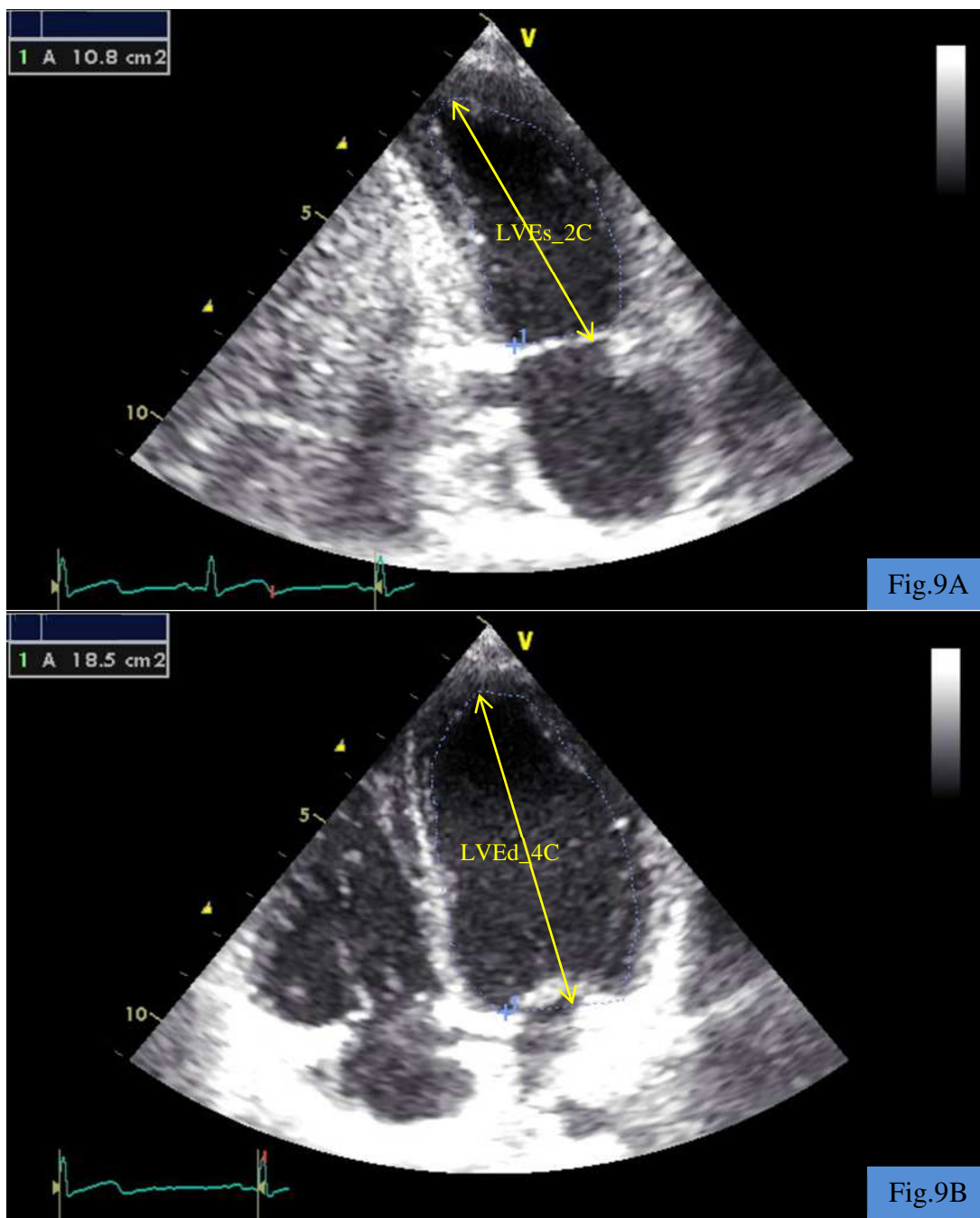


Figura 9 – Avaliação das dimensões do Ventrículo Esquerdo (VE) em modo bidimensional. A Figura 9A foi obtida em telessístole e na incidência de duas câmaras apical; o tracejado a azul representa a respectiva área do VE (ASVE_2C); a seta amarela corresponde ao diâmetro longitudinal do VE em telessístole (LVEs_2C). A Figura 9B ilustra a incidência de quatro câmaras apical em telediástole; o tracejado a azul representa uma vez mais a medição da área do VE (ADVE_4C); a seta amarela representa o diâmetro longitudinal do VE em telediástole (LVEd_4C).

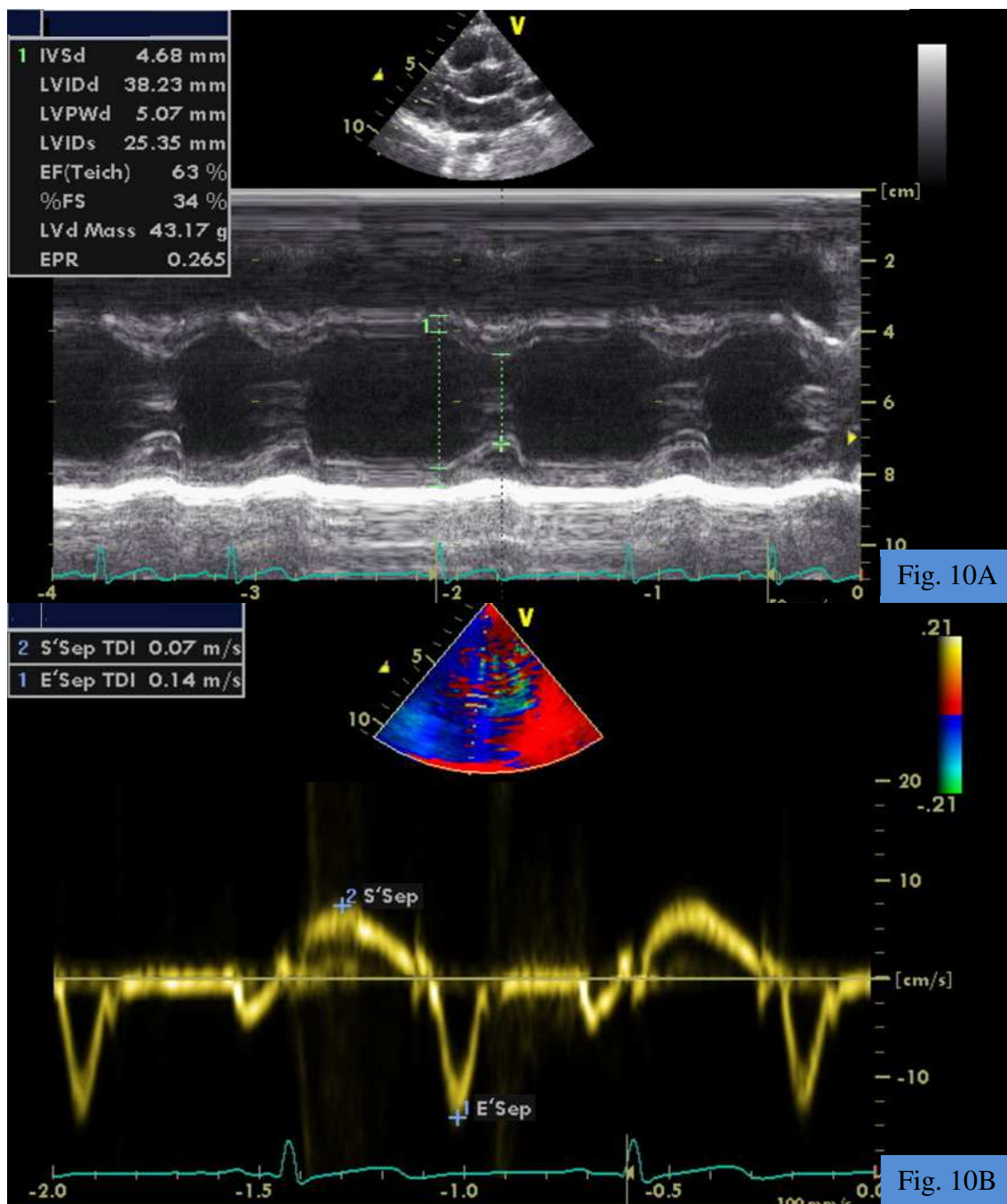


Figura 10 – Avaliação do Ventrículo Esquerdo (VE) em modo-M (10A) e em Doppler Tecidual (10B). Na Figura 10A está ilustrada a medição da Espessura do septo interventricular em diástole, Diâmetro telediastólico do VE, Espessura da parede posterior do VE em diástole, Diâmetro telessistólico do VE, Fração de ejeção, Fração de encurtamento e Massa do VE. O valor de cada um destes parâmetros está indicado no canto superior esquerdo, onde foram utilizadas as respectivas siglas anglo-saxónicas. A Figura 10B, mostra a medição da velocidade do miocárdio do septo interventricular em sístole (S') e em protodiástole (E').

Para os diferentes parâmetros ecocardiográficos do VD e do VE, foi calculado o respetivo *z-score*, tendo como base os valores de média e desvio-padrão disponíveis na literatura (Tabela 10). De facto, na população pediátrica, as medições ecocardiográficas variam com a idade, a altura e/ou estatura do indivíduo. Torna-se por isso importante converter os valores absolutos obtidos em um valor independente destes factores e que permita comparação entre crianças com faixa etária ou estatura diferentes.

Tabela 10 – Referências bibliográficas utilizadas para cálculo de *z-score* em ecocardiografia

Referência bibliográfica usada para cálculo de <i>z-score</i>	Parâmetros ecocardiográficos analisados
Cantinotti <i>et al.</i> , <i>JASE</i> 2014 ¹⁰	Dimensões do VD e do VE efectuadas em modo bidimensional
Kampmann <i>et al.</i> , <i>Heart</i> 2000 ¹¹	Dimensões do VE efectuadas em modo-M
Foster <i>et al.</i> , <i>Circulation</i> 2008 ¹²	Massa do VE
Koestenberger <i>et al.</i> , <i>JASE</i> 2009 ¹³	TAPSE
Eidem <i>et al.</i> , <i>JASE</i> 2004 ¹⁴	Valores de S' em Doppler tecidual do VD
Dallaire <i>et al.</i> , <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2015 ¹⁵	Doppler tecidual do VE (S' e E') Doppler pulsado (E)

E – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce; E' – Velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; S' – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; TAPSE – Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide; VD – Ventrículo Direito; VE – Ventrículo Esquerdo.

Um parâmetro ecocardiográfico é considerado como normal se o seu *z-score* estiver compreendido no intervalo de -2 a +2. A média populacional corresponde ao *z-score* de 0. Para este estudo, os *z-scores* foram obtidos recorrendo aos calculadores informáticos disponíveis no website <http://www.parameterz.com>, criado por Dan Dyar e de acordo com

a atualização de Julho de 2018.

A Fracção de Encurtamento e a Fracção de Ejeção foram apresentados em valor absoluto.

Avaliação da espessura íntima-média carotídea

A ecografia carotídea foi feita no mesmo ecocardiógrafo para todos os participantes, mantendo a monitorização electrocardiográfica contínua e utilizando a sonda linear 12L. O protocolo usado seguiu as recomendações internacionais disponíveis¹⁶⁻¹⁸.

Para este exame, os participantes foram colocados em decúbito dorsal, com o pescoço ligeiramente hiperextendido e rodado em direcção oposta à do transdutor. Nas imagens bidimensionais obtidas dos vasos do pescoço, procurou capturar-se a artéria carótida comum distal ao longo do seu trajecto longitudinal até à bifurcação carotídea, posicionando-a sob a horizontal. A profundidade do foco, o ganho e o *frame rate* foram otimizados e *cineloops* de três a cinco ciclos cardíacos foram gravados.

A EIMc foi medida na parede posterior, a uma distância de pelo menos 5 mm da bifurcação. O segmento arterial em análise tinha que ter bem visível as interfaces lúmen/íntima e média/adventícia, ao longo de uma extensão de pelo menos 1 cm. A avaliação foi efectuada em telediástole, coincidindo com a onda R do traçado electrocardiográfico. Um método semi-automático de processamento de imagem, efectuou pelo menos 50 a 60 medições da EIMc no segmento seleccionado, apresentando depois um valor final que correspondia à média das medições realizadas (Figura 11).

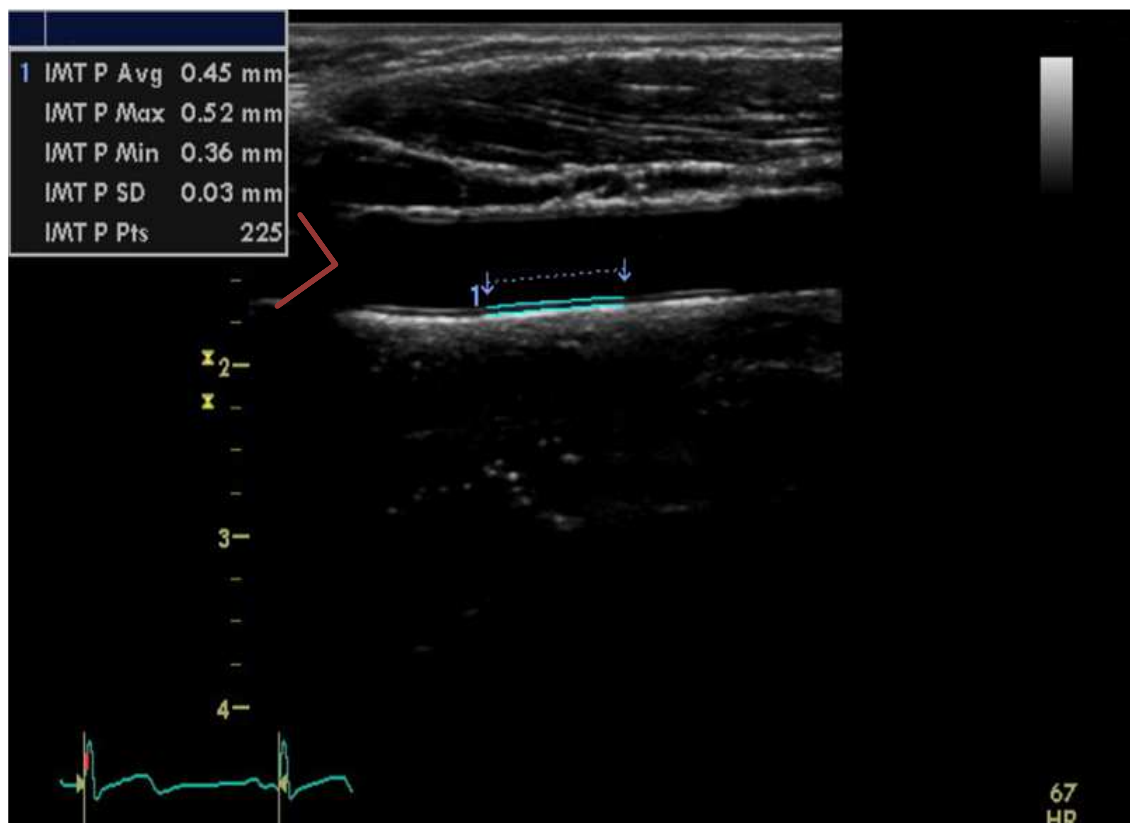


Figura 11 – Avaliação da Espessura Íntima-Média carotídea (EIMc). Imagem ecográfica da artéria carótida comum, posicionada horizontalmente, e a bifurcar-se à esquerda (ângulo a vermelho). As duas setas a azul delimitam o segmento posterior da artéria selecionado pelo ecografista para fazer as medições. O *frame* encontra-se, de acordo com o recomendado, em telediástole, coincidindo com a onda R do traçado electrocardiográfico. As duas linhas a verde correspondem à interface lúmen-íntima e média-adventícia. O programa de leitura semi-automático permitiu efectuar um total de 225 medições, obtendo-se uma EIMc média de 0.45mm. O valor mínimo e máximo das medições realizadas também está indicado, correspondendo a 0.36mm e 0.52mm respectivamente. O desvio padrão (*Standard Deviation* – SD) é de 0.03 mm. Note que a sigla EIMc corresponde na figura a IMT (*Intima-Media Thickness*).

O *z-score* correspondente foi calculado de acordo com a idade e sexo do indivíduo, tendo como base os valores normativos publicados por Doyon *et al* ¹⁹. Para todos os indivíduos com idade inferior a 6 anos, a EIMc foi extrapolada computacionalmente através do modelo de regressão linear, uma vez que não existem dados de referência na literatura para idades tão jovens.

Análise estatística

O estudo estatístico foi realizado recorrendo ao programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 24. O programa G* Power 3.1.5 foi também usado para calcular o tamanho da amostra dos dois grupos.

Os dados quantitativos foram apresentados de duas formas diferentes, consoante a variável em causa. Para a idade e parâmetros laboratoriais, calculou-se o valor médio e o SEM (*Standard Error of the Mean*). Para os dados antropométricos, pressão arterial e medições ecocardiográficas, calculou-se primeiro o *z-score* (número de desvios-padrão de cada valor individual face à média de referência populacional); só depois se determinou a respectiva média amostral e SEM. Os dados qualitativos foram expressos como percentagem (%) por grupo. A normalidade das variáveis quantitativas foi confirmada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Os dois grupos (expostos e controlos) foram comparados, para verificar se existia uma distribuição semelhante entre grupos quanto às características: sexo, idade, peso, estatura, IMC, pressões arteriais. Recorreu-se para o efeito, aos testes de *Fisher* (variáveis qualitativas dicotómicas) e *Mann-Whitney* (variáveis contínuas). Nesta comparação, todas as variáveis em que o $p\text{-valor} < 0.20$, foram consideradas potenciais factores confundentes, sendo os dados ajustados através de um modelo de regressão linear. O modelo foi contruído *backwards*, seleccionando para cada parâmetro ecocardiográfico, as variáveis que mais correlação apresentavam ($p\text{-valor} < 0.1$). As variáveis prematuridade e baixo peso não foram consideradas para incorporação no modelo, uma vez que podiam fazer parte do mecanismo fisiopatológico subjacente às alterações ecocardiográficas

encontradas. Essas co-variáveis foram mantidas no modelo final. No entanto, em análise posterior, todos os parâmetros ecocardiográficos com diferenças estatisticamente significativas, foram também corrigidos para estas variáveis; pretendeu-se com isso verificar se as diferenças encontradas eram justificadas apenas pela diferente prevalência de prematuridade e baixo peso nos grupos.

A comparação entre as médias ecocardiográficas do grupo de estudo e controlos, foi realizada recorrendo ao teste t de *Student* (médias não ajustadas) ou a ANCOVA (médias ajustadas). Considerou-se haver diferença estatisticamente significativa quando $p\text{-valor} < 0.05$.

Todos os parâmetros ecocardiográficos estatisticamente diferentes entre grupos, foram também analisados, fazendo a distribuição por sexo.

Bibliografia

1. World Health Organization. Preterm birth: Fact sheet. Atualizado em Novembro de 2017. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
2. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, New York, 2004. ISBN: 92-806-3832-7. Disponível em https://www.unicef.org/publications/files/low_birthweight_from_EY.pdf.
3. Rito A, Breda J, Carmo I (coords). Guia de Avaliação do Estado Nutricional Infantil e Juvenil. Lisboa; INSA IP, 2011. ISBN 9789728643614. Disponível em <http://hdl.handle.net/10400.18/589>.
4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887–920.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555–76.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.

- Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.
 8. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:465–95.
 9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.

10. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, Crocetti M, Cresti A, Gallotta M, Marotta M, Tyack K, Molinaro S, Iervasi G. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:1279–1292.e2.
11. Kampmann C, Wiethoff C, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C, Huth R, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83:667–672.
12. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation.* 2008;117:2769–75.
13. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, Cvirn G, Boysen A, Fandl A, Nagel B. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:715–9.
14. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, Ayres NA, Bezold LI, O'Brian Smith E, Pignatelli RH. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:212–21.
15. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ, Jaeggi E, Dragulescu A, Har RL, Cherney DZ, Mertens L. Reference values for pulse

wave Doppler and tissue Doppler imaging in pediatric echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002167.

16. Simova I. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice*. 2015;13:21.
17. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93–111.
18. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238:380–7.
19. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BM, Sözeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E; 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and

distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62:550–6.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

RESULTADOS

Descrição dos participantes e avaliação clínica

Descrição dos participantes

Durante o período de recrutamento, 81 indivíduos cumpriram os critérios de inclusão. No entanto, 4 foram excluídos pelas seguintes razões: fibrose quística com hipertensão pulmonar; síndrome nefrótica sob corticoterapia; consumo regular de drogas ilícitas; hipertensão arterial estadio 2 diagnosticada durante a avaliação clínica para o estudo, com posterior diagnóstico de estenose unilateral da artéria renal.

O grupo de estudo ficou por isso reduzido a 77 elementos, permanecendo o grupo controlo com 38 crianças e adolescentes (*effect size* 0.5; potência 0.8; *ratio* N1/N2 de 2).

Avaliação clínica

As idades no grupo exposto oscilaram entre 2.7 e 16.1 anos (idade média de 8.51 anos), havendo uma repartição idêntica entre sexos (49% do sexo masculino vs 51% do sexo feminino). A média de idade nos controlos foi de 9.58 anos, ligeiramente superior à do grupo em estudo. Apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa (p-valor de 0.152), ela cumpriu critério para ser considerada como potencial factor confundente (p-valor < 0.2), sendo por isso incorporada no modelo de ajuste das variáveis em estudo (Figura 12).

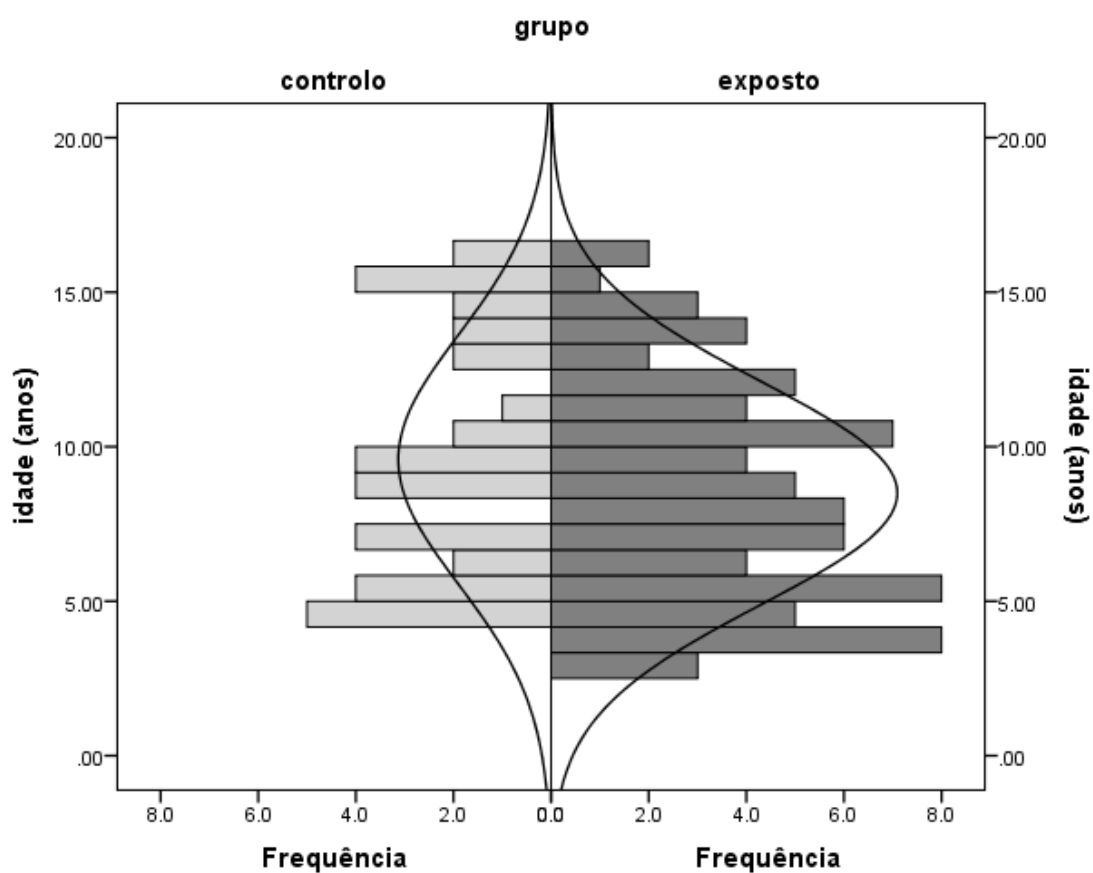


Figura 12 – Distribuição quanto à idade no grupo controle (esquerda) e grupo exposto (direita). No eixo das abcissas, está a frequência absoluta e no eixo das ordenadas, a idade em anos.

Quanto ao sexo, a distribuição nos controles foi semelhante à dos expostos (p-valor 0.552) (Figura 13).

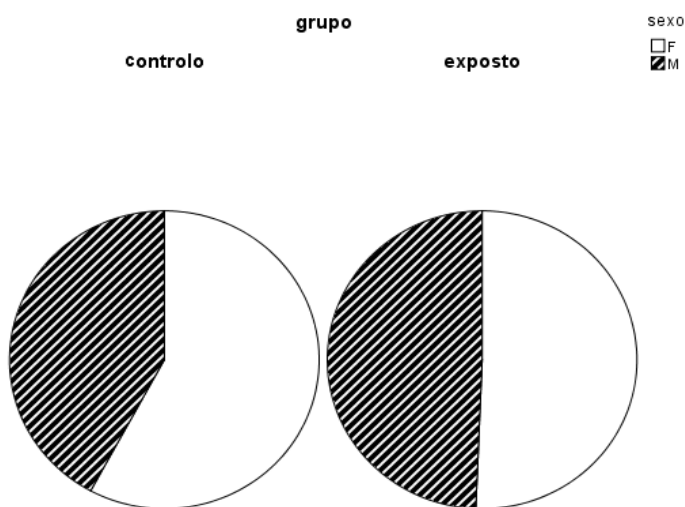


Figura 13 – Distribuição quanto ao sexo no grupo controle (esquerda) e grupo exposto (direita).

A prematuridade foi significativamente mais frequente no grupo exposto, com uma prevalência de 18% vs 3% nos controlos (p-valor 0.019). O baixo peso à nascença também predominou no grupo exposto, tendo ocorrido em 17 % dos casos vs 5% dos controlos (p-valor 0.139) (Figura 14).

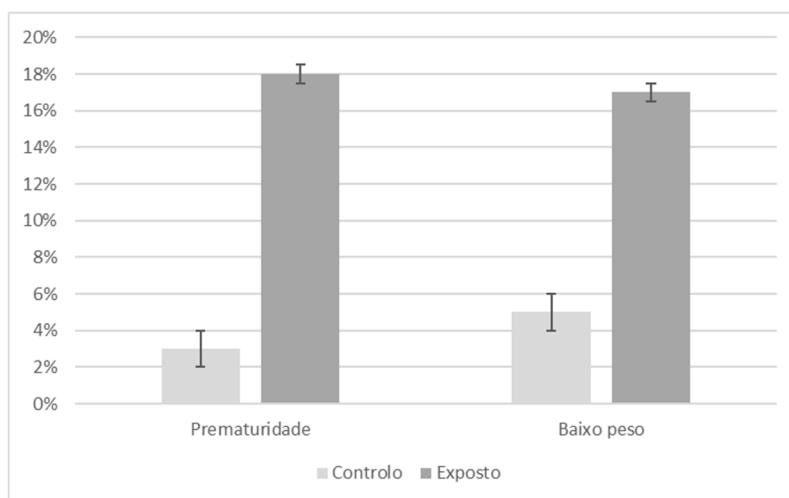


Figura 14 –Prevalência da prematuridade e baixo peso no grupo controle e grupo exposto.

Constatou-se que nenhuma das crianças e adolescentes avaliados tinha hábitos tabágicos, sintomas de insuficiência cardíaca ou antecedentes familiares de doença cardiovascular precoce. Foi também excluída a existência de doença crónica, medicação crónica ou consumo de drogas ilícitas, susceptíveis de influenciar os parâmetros em estudo, exceptuando os casos que foram excluídos do estudo.

No que diz respeito aos parâmetros antropométricos, a estatura (Figura 15), o peso (Figura 16) e o IMC (Figura 17) foram em média inferiores no grupo controlo, obtendo-se diferenças estatisticamente significativas para o peso (p-valor 0.037) e para o IMC (p-valor 0.040). Estas duas variáveis foram por isso contempladas no ajuste estatístico efectuado.

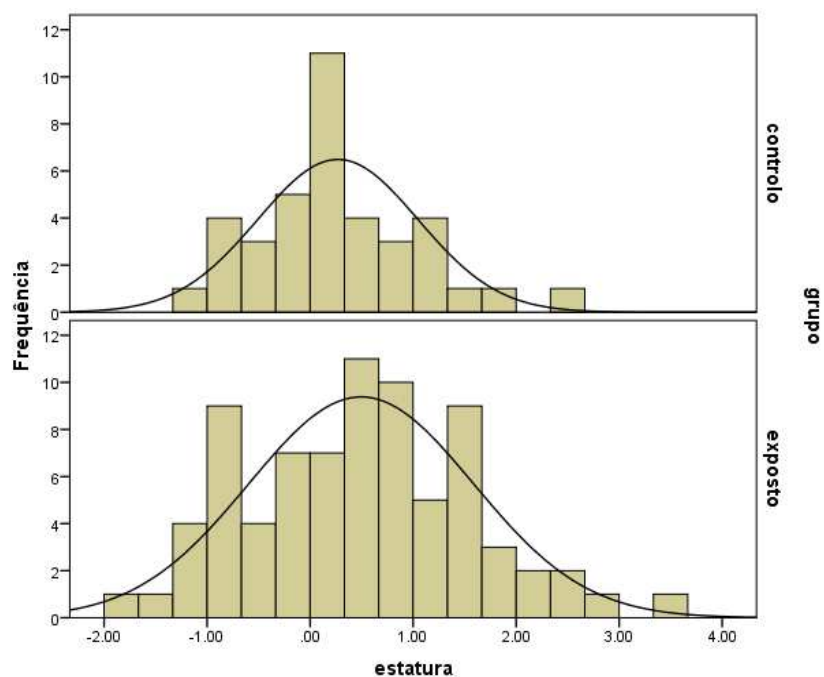


Figura 15 – Distribuição quanto à estatura no grupo controlo (em cima) e grupo exposto (em baixo). No eixo dos x, está expressa a estatura, em *z-score*, enquanto que no eixo dos y está a frequência em valor absoluto.

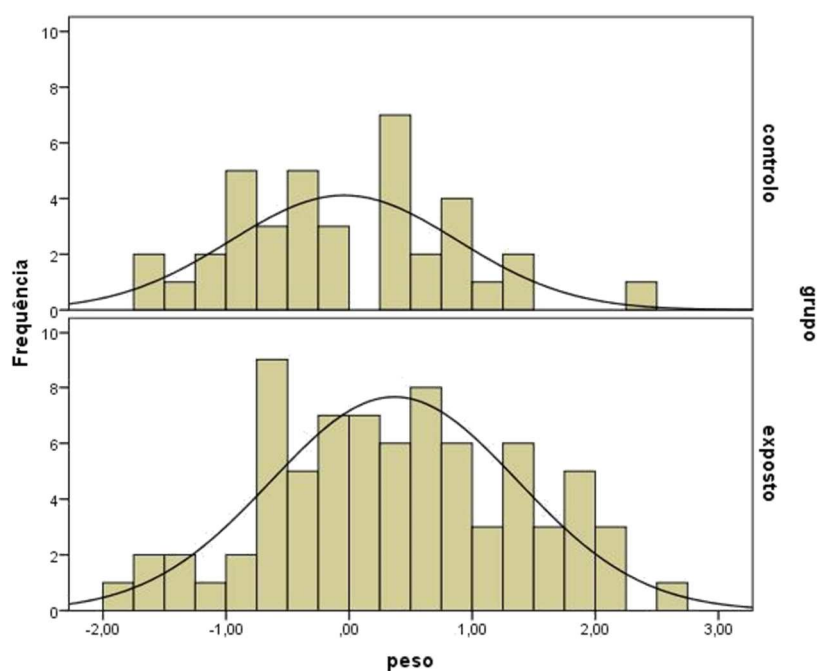


Figura 16 – Distribuição quanto ao peso no grupo controlo (em cima) e grupo exposto (em baixo). No eixo dos x, está expresso o peso, em *z-score*, enquanto que no eixo dos y está a frequência em valor absoluto.

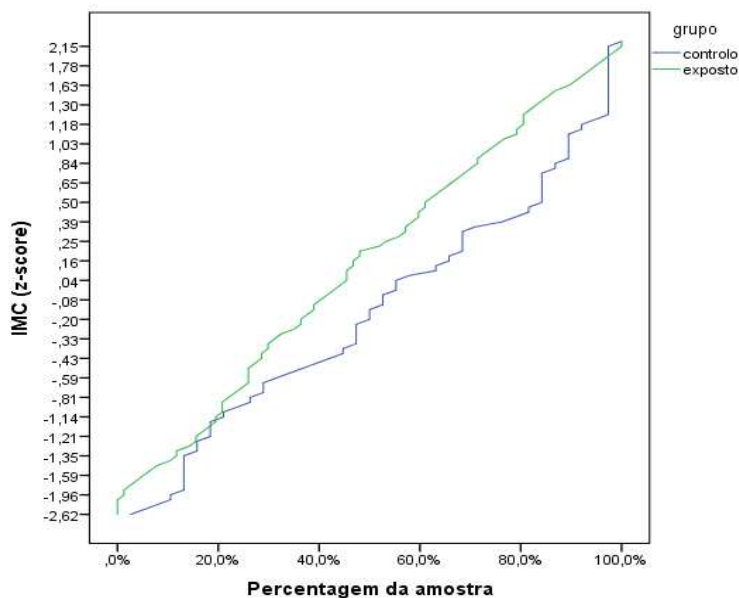


Figura 17 – Distribuição quanto ao Índice de Massa Corporal (IMC) no grupo controlo (azul) e grupo exposto (verde). No eixo das abcissas está a percentagem cumulativa da amostra, enquanto que no eixo das ordenadas está representado o Índice de Massa Corporal em *z-score*.

Os valores de pressão arterial foram também tendencialmente mais baixos no grupo controlo, cumprindo porém apenas a pressão arterial sistólica critério para factor confundente (p -valor 0.118) – Figura 18.

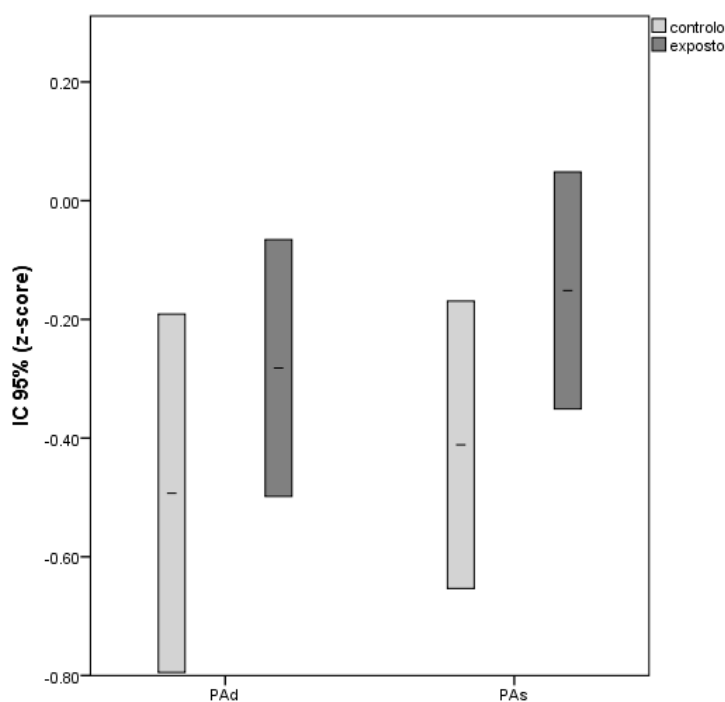


Figura 18 – Distribuição da Pressão Arterial diastólica (PAd) e sistólica (PAs) no grupo controlo e grupo exposto. No eixo vertical, está expressa a Pressão arterial em z -score. Cada barra representa o intervalo de confiança a 95%. A média está assinalada pelo traço horizontal.

As características dos dois grupos estão resumidas nas Tabelas 11 (variáveis binárias) e 12 (variáveis contínuas).

Tabela 11 – Comparação dos grupos para as características binárias (Teste de *Fisher*)

		Expostos (n=77)	Controlos (n=38)	p-valor
Sexo	F	39 (51%)	22 (58%)	0.552
	M	38 (49%)	16 (42%)	
Baixo peso nascimento	Não	64 (83%)	36 (95%)	0.139
	Sim	13 (17%)	2 (5%)	
Prematuridade	Não	63 (82%)	37 (97%)	0.019
	Sim	14 (18%)	1 (3%)	

F – sexo feminino; M – sexo masculino.

Tabela 12 – Comparação entre grupos para as características contínuas (Teste de *Mann-Whitney*)

	Expostos		Controlos		p-valor
	Média	SEM	Média	SEM	
Idade (anos)	8.506	0.411	9.581	0.656	0.152
Peso (z-score)	0.368	0.114	-0.041	0.149	0.037
Altura (z-score)	0.495	0.124	0.269	0.126	0.204
IMC (z-score)	0.165	0.124	-0.283	0.175	0.040
PAs (z-score)	-0.151	0.100	-0.411	0.119	0.118
PAd (z-score)	-0.282	0.109	-0.493	0.149	0.260

IMC – Índice de Massa Corporal; PAd – Pressão arterial diastólica; PAs – Pressão arterial sistólica; SEM – *Standard Error of the Mean*.

Avaliação laboratorial

O estado de não infectado pelo VIH foi confirmado em todos os participantes e as análises referentes à função renal, hepática e hematológica estavam normais.

O NT-proBNP é um biomarcador de disfunção ventricular e foi utilizado para uma melhor contextualização dos achados ecocardiográficos. O valor médio no grupo exposto foi de 82.0 ± 6.4 pg/mL, enquanto que nos controlos a média foi de 104.5 ± 15.0 pg/mL. As duas médias estavam dentro dos limites da normalidade e a diferença entre grupos não foi estatisticamente significativa (p-valor de 0.175).

A quase totalidade dos restantes parâmetros laboratoriais correspondia a mediadores bioquímicos implicados nas vias patogénicas da aterogénese (Tabela 13).

Neste âmbito, quer o metabolismo glicídico, quer o metabolismo lipídico tiveram comportamento idêntico nos dois grupos. De facto, a glicémia em jejum, a insulina e os indicadores de insulinoresistência foram semelhantes, assim como as médias do colesterol total, suas fracções, lipoproteína e apolipoproteínas. Do mesmo modo, as hormonas associadas à adiposidade, leptina e adiponectina, tiveram valores médios próximos, com p-valor de 0.085 e 0.856, respetivamente (Tabela 13).

O estado inflamatório foi aferido pela PCRus, cuja média no grupo exposto foi de 0.168 mg/dL e no grupo controlo de 0.098 mg/dL. A diferença das médias não foi significativa (p-valor 0.466). O mesmo aconteceu com o outro marcador de inflamação usado – o *ratio* leptina:adiponectina (Tabela 13).

Tabela 13 – Mediadores bioquímicos implicados no processo de aterogénese

	PARÂMETRO BIOQUÍMICO	MÉDIA		DADOS INICIAIS		DADOS AJUSTADOS	
		Controlos	Expostos	Dif. das médias	p-valor	Dif. das médias	p-valor
Perfil metabólico	Glicose (mg/dL)	84.921	83.403	1.518	0.211	1.245	0.281
	Insulina (µIU/mL)	7.053	6.544	0.508	0.649	0.102	0.913
	Peptídeo C (ng/mL)	1.237	1.109	0.128	0.427	0.010	0.938
	HOMA-IR	1.505	1.358	0.147	0.527	0.065	0.730
	Leptina (ng/mL)	11.314	10.496	0.817	0.730	3.415	0.085
	Adiponectina (µg/mL)	12.774	13.384	-0.611	0.542	-0.176	0.856
	Colesterol total (mg/dL)	153.895	155.105	-1.211	0.812	0.464	0.928
	HDL (mg/dL)	54.158	51.355	2.803	0.225	*	*
	LDL (mg/dL)	84.658	83.461	1.197	0.786	2.944	0.492
	TGs (mg/dL)	59.158	62.658	-3.500	0.480	-1.689	0.736
	Lp(a) (mg/dL)	23.493	19.693	3.801	0.380	*	*
	Apo A1 (mg/dL)	147.974	141.750	6.224	0.145	*	*
	Apo B (mg/dL)	68.474	67.211	1.263	0.668	3.480	0.228
	Apo E (mg/dL)	4.261	4.449	-0.188	0.507	*	*
Apo B/Apo A1 (mg/dL)	0.470	0.485	-0.015	0.557	-0.004	0.878	
Inflamação	PCRus (mg/dL)	0.098	0.168	-0.070	0.330	-0.053	0.466
	Leptina/Adiponectina	0.949	0.944	0.004	0.985	0.248	0.186
Coagulação	Homocisteína (µmol/L)	6.946	6.247	0.699	0.327	0.607	0.346
	D-Dímeros (ng/mL)	240.083	259.459	-19.376	0.495	*	*
	Fibrinogénio (mg/dL)	247.500	263.622	-16.122	0.068	-10.720	0.215

Apo – Apolipoproteína; Dif. – Diferença; HDL – Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) – Lipoproteína a; PCRus – Proteína C reactiva ultrasensível; TGs – Triglicerídeos.

*Nenhum factor confundente foi encontrado para estes parâmetros laboratoriais, pelo que nenhum ajustamento foi necessário.

A coagulação foi analisada através dos valores plasmáticos da homocisteína, do fibrinogénio e dos D-Dímeros. Tanto o fibrinogénio como os D-dímeros estavam tendencialmente aumentados no grupo exposto, sem que contudo se chegasse ao nível de significância (p-valor de 0.068 e 0.495, respectivamente) (Tabela 13).

Avaliação ecocardiográfica

O Ventrículo Direito

O tamanho do VD nos indivíduos expostos é muito semelhante ao dos controlos (Tabela 14).

Tabela 14 – Parâmetros ecocardiográficos do Ventrículo Direito no grupo controlo e no grupo exposto

		Controlos		Expostos	
VENTRÍCULO DIREITO	Parâmetro ecocardiográfico	Média (z-score)	SEM (z-score)	Média (z-score)	SEM (z-score)
	VD basal	-1.051	0.178	-1.034	0.136
	VD médio	0.082	0.162	0.372	0.101
	LVD	0.607	0.156	0.520	0.110
	ADVD	-0.271	0.165	-0.291	0.108
	ASVD	0.875	0.141	0.941	0.092
	S'	-0.786	0.132	-0.922	0.085
	TAPSE	1.159	0.285	1.144	0.202
	S'2	-0.816	0.114	-1.104	0.083

ADVD – Área telediastólica do Ventrículo Direito; ASVD – Área telessistólica do Ventrículo Direito; LVD – Comprimento do Ventrículo Direito; S' – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; SEM – *Standard Error of the Mean*; TAPSE – Excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VD – Ventrículo Direito; VD basal – Diâmetro linear basal do Ventrículo Direito; VD médio – Diâmetro linear médio-cavitário do Ventrículo Direito.

De facto, tanto as medidas lineares do VD (eixo, VD basal e VD médio) como as

respectivas áreas ventriculares (telessistólica e telediastólica), não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos (Tabela 15).

Isto verificou-se quer nos dados iniciais, quer nos resultados após ajuste estatístico para potenciais confundentes. Para além disso, todos os p-valores obtidos foram elevados, confirmando a proximidade das médias das variáveis nos dois grupos (Tabela 15).

Em relação à contractilidade do VD, os dois parâmetros utilizados (TAPSE e S') não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na avaliação basal. Relativamente à TAPSE, o *z-score* médio nos indivíduos expostos foi de 1.147; praticamente o mesmo valor foi obtido pelos controlos (*z-score* médio de 1.145). Esta diferença aumentou de 0.002 para 0.116 após ajuste para potenciais factores confundentes, mas mesmo assim o p-valor manteve-se elevado (p-valor 0.708) (Tabela 15).

No que diz respeito ao S' basal, os valores do grupo exposto foram em média 0.07 *z-scores* inferiores aos dos controlos. Esta pequena discrepância mantinha-se muito afastada do nível de significância (p-valor 0.635). No entanto, o aumento da pré-carga permitiu diferenciar os dois grupos quanto à capacidade de resposta a este estímulo, apresentando o grupo exposto um S'2 significativamente inferior ao controlo (Figura 19). Neste parâmetro, a diferença das médias foi de 0.289, associada a um p-valor de 0.046 (Tabela 15). Esta diferença manteve-se mesmo após correcção para prematuridade e baixo peso.

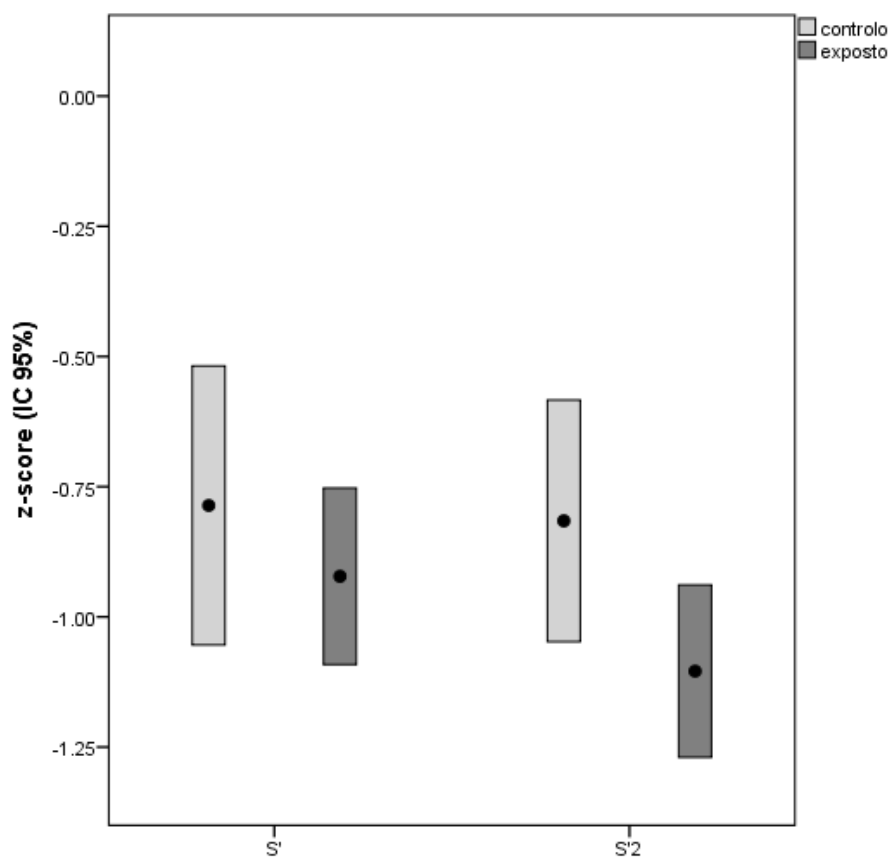


Figura 19 – Distribuição da velocidade miocárdica em sístole no Ventrículo Direito. S' representa a avaliação basal, enquanto que o S'2 representa a avaliação após elevação dos membros inferiores. Cada barra corresponde ao intervalo de confiança (IC) a 95%, estando a média assinalada pelo círculo preto. Os valores da velocidade miocárdica estão expressos em *z-score*. Note-se que o aumento da pré-carga em S'2 levou a uma diferenciação entre grupo exposto e controlos.

Tabela 15 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos do Ventrículo Direito (iniciais e ajustados) entre o grupo controlo e o grupo exposto

	Parâmetro	Dados iniciais			Dados ajustados		
		Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor
VENTRÍCULO DIREITO	VD basal	-0.017	(-0.474; 0.440)	0.941	-0.071	(-0.497; 0.355)	0.741
	VD médio	-0.290	(-0.653; 0.073)	0.117	-0.277	(-0.640; 0.086)	0.133
	LVD	0.088	(-0.291; 0.467)	0.648	-0.039	(-0.405; 0.327)	0.832
	ADVD	0.020	(-0.360; 0.401)	0.915	-0.069	(-0.450; 0.312)	0.721
	ASVD	-0.066	(-0.391; 0.259)	0.688	-0.127	(-0.454; 0.201)	0.446
	S´	0.136	(-0.166; 0.438)	0.374	0.195	(-0.109; 0.500)	0.206
	TAPSE	0.016	(-0.680; 0.711)	0.964	0.271	(-0.416; 0.958)	0.437
	S´2	0.289	(0.005; 0.572)	0.046	*	*	*

ADVD – Área telediastólica do Ventrículo Direito; ASVD – Área telessistólica do Ventrículo Direito; Dif. – Diferença; LVD – Comprimento do Ventrículo Direito; S´ – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S´2 – S´ avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; TAPSE – Excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VD – Ventrículo Direito; VD basal – Diâmetro linear basal do Ventrículo Direito; VD médio – Diâmetro linear médio-cavitário do Ventrículo Direito.

*Nenhum factor confundente foi encontrado para estes parâmetros ecocardiográficos, pelo que nenhum ajustamento foi necessário.

Considerando S´2 separadamente no sexo feminino e masculino, nenhum dos sub-grupos alcançou significância estatística quando comparado com os respectivos controlos. Isto deve-se provavelmente à redução do número de elementos em cada sub-grupo, decorrente da divisão por sexo (Tabela 16).

Tabela 16 – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular direito após elevação passiva dos membros inferiores no sexo feminino e no sexo masculino

Parâmetro	Sexo feminino			Sexo masculino		
	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor
S'2	0.233	(-0.147; 0.613)	0.226	0.391	(-0.033; 0.816)	0.071

Dif. – Diferença; S'2 – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores.

O Ventrículo Esquerdo

Um total de 13 parâmetros ecográficos do VE foram avaliados para comparar a estrutura ventricular dos grupos exposto e controlo. Estes parâmetros incluíam várias medidas do tamanho do VE, efectuadas quer em telessístole, quer em telediástole, e em diferentes incidências ecográficas (Tabela 17).

Tabela 17 – Parâmetros ecocardiográficos estruturais do Ventrículo Esquerdo no grupo controlo e no grupo exposto

		Controlos		Expostos	
VENTRÍCULO ESQUERDO	Parâmetro ecocardiográfico	Média (z-score)	SEM (z-score)	Média (z-score)	SEM (z-score)
	ADVE_4C	-0.026	0.165	-0.091	0.099
	ASVE_4C	0.331	0.141	0.254	0.093
	LVEd_4C	0.307	0.154	0.077	0.117
	LVEs_4C	0.477	0.159	0.284	0.107
	ADVE_2C	0.760	0.201	0.318	0.128
	ASVE_2C	0.473	0.157	0.343	0.107
	LVEd_2C	0.909	0.169	0.610	0.112
	LVEs_2C	1.117	0.142	0.726	0.112
	DDVE	0.400	0.151	0.423	0.105
	DSVE	0.284	0.132	0.517	0.102
	SIVd	-0.235	0.162	-0.500	0.123
	PPVEd	-0.558	0.127	-0.646	0.086
	Massa do VE	-1.958	0.257	-2.271	0.204

ADVE_2C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras; ADVE_4C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras; ASVE_2C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras; ASVE_4C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras; DDVE – Diâmetro telediastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE – Diâmetro telessistólico do Ventrículo Esquerdo; LVEd_2C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical; LVEd_4C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical; LVEs_2C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical; LVEs_4C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical; PPVEd – Espessura da parede posterior do Ventrículo Esquerdo em telediástole; SEM – *Standard Error of the Mean*; SIVd – Espessura do septo interventricular em telediástole; VE – Ventrículo Esquerdo.

Nos dados iniciais (sem ajustamento), o comprimento telessistólico do VE em duas câmaras apical (LVEs_2C) era significativamente mais pequeno (p-valor 0.039) nas crianças expostas, mas esta diferença desapareceu após correcção para potenciais factores confundentes. Da mesma forma, a área telediastólica do VE medida em duas câmaras apical (ADVE_2C) foi também menor no grupo exposto, com um p-valor muito próximo do nível de significância (p-valor 0.058); porém, nos dados ajustados, esta diferença não foi confirmada. Em todos os outros parâmetros estruturais estudados, não foi identificada diferença entre os grupos (Tabela 18).

Tabela 18 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos estruturais do Ventrículo Esquerdo (iniciais e ajustados) entre o grupo controlo e o grupo exposto

	Parâmetro	Dados iniciais			Dados ajustados		
		Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor
VENTRÍCULO ESQUERDO Parâmetros estruturais	ADVE_4C	0.065	(-0.294; 0.425)	0.721	-0.011	(-0.348; 0.327)	0.950
	ASVE_4C	0.078	(-0.249; 0.404)	0.639	0.031	(-0.284; 0.346)	0.844
	LVEd_4C	0.230	(-0.166; 0.625)	0.253	0.145	(-0.251; 0.541)	0.470
	LVEs_4C	0.192	(-0.182; 0.566)	0.310	*	*	*
	ADVE_2C	0.442	(-0.015; 0.899)	0.058	0.224	(-0.210; 0.658)	0.309
	ASVE_2C	0.130	(-0.241; 0.501)	0.489	-0.031	(-0.384; 0.322)	0.861
	LVEd_2C	0.299	(-0.094; 0.693)	0.134	0.233	(-0.156; 0.622)	0.238
	LVEs_2C	0.392	(0.019; 0.764)	0.039	0.225	(-0.130; 0.580)	0.211
	DDVE	-0.023	(-0.388; 0.343)	0.903	-0.064	(-0.432; 0.305)	0.733
	DSVE	-0.234	(-0.578; 0.110)	0.180	-0.276	(-0.623; 0.070)	0.117
	SIVd	0.265	(-0.150; 0.680)	0.208	0.270	(-0.145; 0.684)	0.200
	PPVEd	0.088	(-0.213; 0.390)	0.564	*	*	*
	Massa VE	0.314	(-0.365; 0.992)	0.362	0.310	(-0.329; 0.948)	0.338

ADVE_2C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras; ADVE_4C – Área telediastólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras; ASVE_2C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 2 Câmaras; ASVE_4C – Área telessistólica do Ventrículo Esquerdo em apical 4 Câmaras; DDVE – Diâmetro telediastólico do Ventrículo Esquerdo; Dif. – Diferença; DSVE – Diâmetro telessistólico do Ventrículo Esquerdo; LVEd_2C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical; LVEd_4C – Comprimento telediastólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical; LVEs_2C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em duas câmaras apical; LVEs_4C – Comprimento telessistólico do Ventrículo Esquerdo em quatro câmaras apical; PPVEd – Espessura da parede posterior do Ventrículo Esquerdo em telediástole; SIVd – Espessura do septo interventricular em telediástole; VE – Ventrículo Esquerdo.

*Nenhum factor confundente foi encontrado para estes parâmetros ecocardiográficos, pelo que nenhum ajustamento foi necessário.

Em relação à função sistólica, a FEnc e a FEj médias foram idênticas nos dois grupos (35% vs 36% e 64.8 % vs 66.1%, respectivamente) (Tabela 19 e Tabela 20).

Tabela 19 – Parâmetros ecocardiográficos funcionais do Ventrículo Esquerdo no grupo controlo e no grupo exposto

		Controlos		Expostos	
	Parâmetro ecocardiográfico	Média (z-score)	SEM (z-score)	Média (z-score)	SEM (z-score)
VENTRÍCULO ESQUERDO Função Sistólica	FEnc (%)	36.026	0.598	35.078	0.410
	FEj (%)	66.079	0.770	64.805	0.547
	S'septal	-0.820	0.121	-1.070	0.084
	S'lateral	-1.291	0.131	-1.478	0.066
	S'2 septal	-0.764	0.147	-1.107	0.079
	S'2 lateral	-1.355	0.114	-1.493	0.066
VENTRÍCULO ESQUERDO Função Diastólica	E/E' septal	-0.067	0.123	-0.038	0.080
	E/E' lateral	-0.061	0.099	-0.134	0.073
	E/E'2 septal	-0.050	0.116	-0.032	0.105
	E/E'2 lateral	0.172	0.114	0.187	0.097

E – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce; E' – Velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; E'2 – E' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; FEj – Fração de Ejeção; FEnc – Fração de Encurtamento; S' – Velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; SEM – *Standard Error of the Mean*.

Tabela 20 – Diferença das médias dos parâmetros ecocardiográficos funcionais do Ventrículo Esquerdo (iniciais e ajustados) entre o grupo controlo e o grupo exposto

	Parâmetro	Dados iniciais			Dados ajustados		
		Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor
VENTRÍCULO ESQUERDO Função sistólica	FEnc (%)	0.948	(-0.476; 2.373)	0.190	*	*	*
	FEj (%)	1.274	(-0.605; 3.153)	0.182	*	*	*
	S'septal	0.251	(-0.039; 0.541)	0.089	0.318	(0.039; 0.596)	0.026
	S'lateral	0.188	(-0.107; 0.482)	0.207	0.306	(0.100; 0.513)	0.004
	S'2 septal	0.343	(0.040; 0.646)	0.027	0.407	(0.145; 0.668)	0.003
	S'2 lateral	0.138	(-0.106; 0.382)	0.264	0.254	(0.066; 0.441)	0.008
VENTRÍCULO ESQUERDO Função diastólica	E/E'septal	-0.029	(-0.313; 0.254)	0.838	0.036	(-0.243; 0.315)	0.797
	E/E'lateral	0.073	(-0.175; 0.321)	0.562	*	*	*
	E/E'2 septal	-0.018	(-0.356; 0.32)	0.916	0.040	(-0.298; 0.377)	0.816
	E/E'2 lateral	-0.014	(-0.33; 0.302)	0.929	0.012	(-0.305; 0.329)	0.940

Dif. – Diferença; E – Pico de velocidade do fluxo mitral durante a diástole ventricular precoce; E' – Velocidade de pico do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; E'2 – E' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores; FEj – Fração de Ejeção; FEnc – Fração de Encurtamento; S' – velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores.

*Nenhum factor confundente foi encontrado para estes parâmetros ecocardiográficos, pelo que nenhum ajustamento foi necessário.

A maior diferença detectada foi no pico sistólico da velocidade miocárdica, obtida por Doppler tecidual (Figuras 20 e Tabela 20). Independentemente da pré-carga, as paredes ventriculares esquerdas (septal e lateral) registaram velocidades significativamente inferiores nas crianças expostas, com p-valores nos dados ajustados

variando entre 0.003 e 0.026 (Tabela 20). Após correcção para a prematuridade e baixo peso, todos os parâmetros da velocidade sistólica do miocárdico mantiveram diferenças estatisticamente significativas, com p-valores entre 0.006 e 0.026.

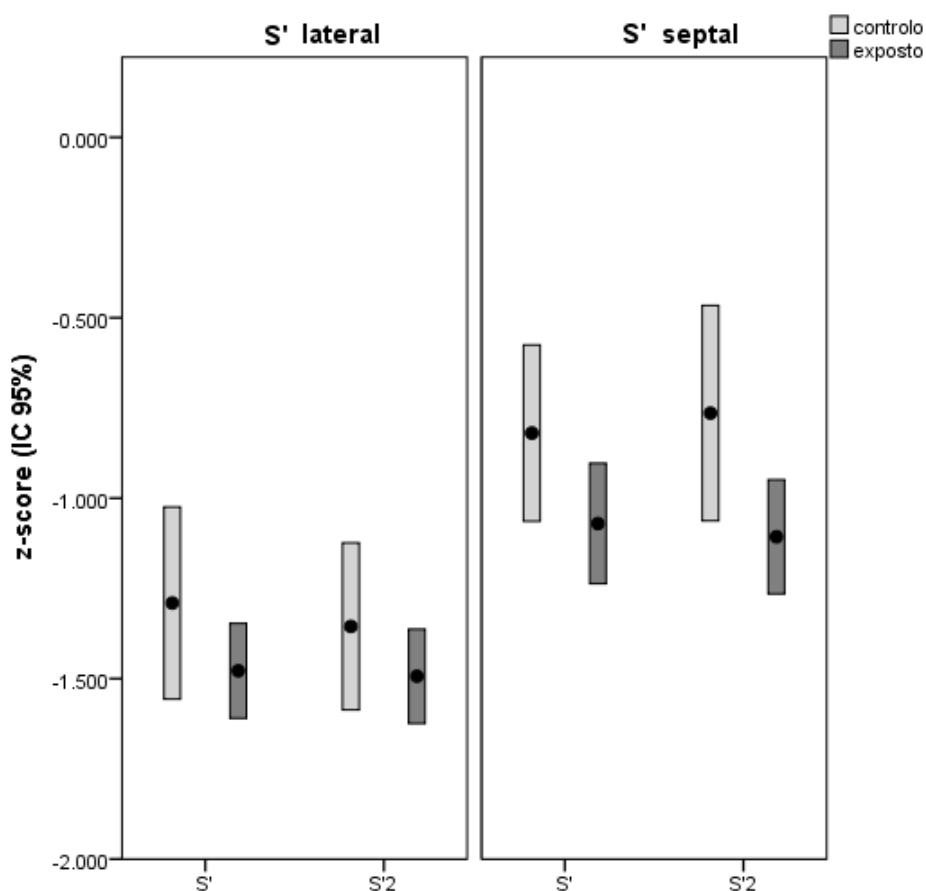


Figura 20 – Distribuição da velocidade miocárdica em sístole na parede lateral (à esquerda) e parede septal (à direita) do Ventrículo Esquerdo. S' representa a avaliação basal, enquanto que o S'2 representa a avaliação após elevação dos membros inferiores. Cada barra corresponde ao intervalo de confiança (IC) a 95%, estando a média assinalada pelo círculo preto. Os valores da velocidade miocárdica estão expressos em z-score.

Analisando separadamente os resultados de S' de acordo com o sexo, verificou-se que o grupo dos rapazes não apresentou diferenças estatisticamente significativas em

nenhuma das velocidades miocárdicas sistólicas estudadas. Já o sexo feminino, alcançou o nível de significância nos S' registados quer na parede lateral (p-valor 0.003 na avaliação basal e p-valor 0.027 após sobrecarga de volume), quer na parede septal, após elevação dos membros inferiores (p-valor 0.009) (Tabela 21).

Tabela 21 – Velocidades sistólicas do miocárdio ventricular esquerdo no sexo feminino e no sexo masculino

Parâmetro	Sexo feminino			Sexo masculino		
	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor	Dif. das médias	Intervalo de confiança	p-valor
S' septal	0.266	(-0.115; 0.647)	0.169	0.390	(-0.028; 0.808)	0.067
S' lateral	0.418	(0.142; 0.695)	0.003	0.138	(-0.165; 0.442)	0.369
S'2 septal	0.476	(0.123; 0.828)	0.009	0.368	(-0.018; 0.755)	0.061
S'2 lateral	0.289	(0.033; 0.546)	0.027	0.216	(-0.065; 0.498)	0.131

Dif. – Diferença; S' – velocidade sistólica do miocárdio ventricular; S'2 – S' avaliado após 90 segundos de elevação passiva dos membros inferiores.

Em contraste com os valores sistólicos, todos os parâmetros diastólicos estudados mostraram um padrão semelhante nos dois grupos, tanto na avaliação basal como após a sobrecarga de volume. Os nossos resultados excluem, portanto, a existência de uma susceptibilidade latente da função diastólica, que se manifestasse apenas em circunstâncias extremas (Tabela 20).

Avaliação da espessura íntima-média carotídea

A EIMc foi avaliada nos 38 participantes do grupo controlo, mas em apenas 64 dos 77 indivíduos do grupo exposto.

As treze crianças em que não se mediu a EIMc corresponderam àquelas com idades mais jovens, pelo que apresentaram colaboração limitada ou o comprimento do pescoço não permitiu um correcto posicionamento da sonda linear.

O *z-score* médio da EIMc no grupo exposto foi de 1.44, enquanto que no grupo controlo foi de 1.53, com um *p*-valor correspondente de 0.688. Não foi portanto encontrada diferença estatisticamente significativa neste marcador de aterosclerose.

CAPÍTULO 5

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

O ambiente *in utero* e o coração fetal

O meio intra-uterino desempenha um papel primordial no desenvolvimento cardiovascular fetal, com implicações na embriogénese, na função miocárdica e no risco cardiovascular futuro¹.

Evidência crescente corrobora a associação de certos factores ambientais com **malformações cardíacas congénitas**². Um dos exemplos mais citado, é o estudo epidemiológico *Baltimore–Washington Infant Study*^{3,4}, segundo o qual, a exposição a metais pesados, solventes orgânicos e pesticidas incorreria num maior risco de cardiopatia. O papel destas substâncias como potenciais agentes agressores tem vindo a ser consubstanciado em investigações ulteriores⁵⁻²² e outros eventuais contaminantes ambientais têm sido analisados (poluentes do ar, sub-produtos resultantes da desinfecção da água para consumo,...)². Particular atenção tem também sido dada aos fármacos consumidos pelas grávidas, sobretudo durante o primeiro trimestre de gestação. Alguns deles, como o lítio, a varfarina e os antiepilépticos são já reconhecidos como teratogénios²³, estando contemplados nas *guidelines* internacionais, como critério de referência para ecocardiografia fetal²⁴⁻²⁶. O despiste de cardiopatia está também preconizado mediante o consumo de álcool ou mediante infecção pelo vírus da rubéola, citomegalovírus, vírus coxsachie, parvovírus e *Toxoplasma gondii*. Todas estas situações foram já identificadas como tendo um risco relativo aumentado para cardiopatia.

A par com a embriogénese, também o próprio músculo cardíaco pode ser afectado por estímulos nocivos intra-uterinos, originando **miocardiopatia**²⁷⁻³⁰. Infecções congénitas por agentes com tropismo cardíaco podem causar lesão do miocárdio, quer por agressão directa, quer pela resposta auto-imunitária e inflamatória gerada durante o processo de miocardite. Vários vírus têm sido implicados nesta etiopatogenia nomeadamente o citomegalovírus^{27,29}. Relativamente ao VIH, um estudo prospectivo multicêntrico seguiu 173 fetos de mães seropositivas, sem TAR durante a gravidez, analisando as imagens de ecocardiografias fetais seriadas³¹. Verificou-se que estes fetos tinham uma maior espessura das paredes ventriculares direita e esquerda, assim como menor fracção de encurtamento biventricular. Estes achados foram explicados como resultando do efeito citopático do vírus no cardiomiócito, ou como consequência da acção de certas citocinas pró-inflamatórias maternas, com potencial hipertrófico (interleucina-1) ou inotrópico negativo (interleucina-1 β , interleucina-6 e o factor de necrose tumoral alfa)³¹.

Para além das infecções, inúmeros tóxicos e fármacos podem atravessar a placenta e afectar negativamente o miocárdio, com implicações na sua capacidade contráctil³²⁻⁴². A cocaína, por exemplo, demonstrou ser capaz de propiciar a apoptose das células musculares em corações fetais de rato, sendo o seu efeito dependente da dose e do tempo de exposição^{35,36}. O etanol também induz apoptose dos cardiomiócitos, limitando ainda o adequado crescimento destas células e provocando alterações deletérias na matriz extracelular que as rodeia³⁸⁻⁴¹. O tabagismo durante a gravidez, por sua vez, sujeita o coração fetal à acção conjunta da hipóxia e da nicotina. Esta exposição é prejudicial para o miocárdio fetal que fica mais susceptível a lesão em contexto isquémico⁴².

O próprio estado metabólico e nutricional materno tem implicações na programação da fisiologia cardíaca e vascular, estando os défices nutricionais associados a um maior risco de doença cardiovascular futura com maior mortalidade associada^{43,44}.

Exposição fetal no grupo estudado

As crianças e adolescentes pertencentes ao grupo estudado estiveram expostas a um ambiente intra-uterino com diversos estímulos adversos. A infecção VIH que, como já referido, pode *per se* ter um efeito lesivo no miocárdio fetal³¹, contribuindo ainda para criar um ambiente fetal potencialmente pro-aterosclerótico caracterizado por inflamação, *stress* oxidativo e estado pró-coagulante⁴⁵⁻⁵¹.

A TAR, apesar de permitir o controlo da virémia está associada a disfunção mitocondrial, o que poderá ter impacto na contractilidade cardíaca⁵²⁻⁵⁴. Por outro lado, a desregulação metabólica provocada por muitos destes fármacos cria as condições propícias para, ainda *in utero*, ocorrer um processo de aterosclerose acelerada⁵⁵.

Acrescente-se ainda que as mulheres grávidas seropositivas, sobretudo se provenientes de comunidades urbanas empobrecidas, enquadram-se no que é designado por sindemia SAVA (*the Substance Abuse, Violence and HIV /AIDS*)⁵⁶⁻⁵⁷. Este termo é usado para descrever um conjunto de problemas sociais e de saúde, que se encontram comumente interligados e que se potenciam mutuamente: a infecção VIH, a adicção (alcoolismo, tabagismo e consumo de drogas ilícitas) e a violência. Este contexto socioeconómico terá inevitavelmente repercussões no estado de saúde da grávida, com consequências também no feto, no seu crescimento e desenvolvimento cardiovascular.

Impacto no miocárdio

Os nossos resultados mostraram que o ambiente intra-uterino propiciado à população em estudo, teve consequências a nível do miocárdio, com repercussões na contractilidade do VD e do VE. Outro aspecto a realçar é que, de todos os parâmetros ecocardiográficos estudados, apenas a velocidade sistólica do miocárdio ventricular foi capaz de diferenciar o grupo exposto e o grupo controlo, de forma estatisticamente significativa.

Para facilitar a discussão, vai considerar-se de forma separada os achados referentes a cada uma das cavidades ventriculares, e posteriormente a informação que fundamenta o potencial uso da velocidade sistólica do miocárdio ventricular (S') como ferramenta de rastreio de disfunção sistólica sub-clínica neste grupo.

Ventrículo Direito

De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho científico que descreve a morfologia e função do VD nas crianças e adolescentes não infectadas expostas a terapêutica antirretrovírica no período perinatal.

Em relação ao tamanho do VD, não foi identificada nenhuma diferença significativa entre grupos, não sendo por isso corroborada a propensão para dimensões menores, descrita na literatura para o VE^{58,59}.

A função sistólica basal foi também semelhante nos dois grupos; no entanto, o VD

da população exposta demonstrou ter uma contractilidade significativamente menor, quando a pré-carga é aumentada. Estes achados sugerem que, nesta situação, o VD dos indivíduos expostos pode ter uma capacidade inferior de adaptação a uma sobrecarga de volume o que, a longo prazo, se poderá traduzir em disfunção ventricular direita.

O atingimento do VD era algo expectável, uma vez que durante a vida fetal é a cavidade ventricular dominante, tendo por isso tantos motivos, ou ainda mais, que o VE para ser afectado. De facto, o VD tem um papel major na hemodinâmica fetal, sendo responsável por 60% do débito cardíaco combinado⁶⁰⁻⁶². Esta predominância funcional torna-o provavelmente vulnerável aos estímulos nocivos presentes na vida intra-uterina, como os previamente descritos.

Apesar de poucos estudos científicos terem analisado a relação entre factores pré-natais e a performance ventricular direita, os dados disponíveis apontam para uma possível relação entre um ambiente fetal deletério e futura disfunção do VD.

Em modelos animais, a restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) tem sido relacionada com uma resposta inadequada do VD a *stress* hipóxico na vida adulta. Com efeito, as mitocôndrias dos cardiomiócitos do VD de ratos adultos, com prévia RCIU, mostraram uma maior inibição da cadeia respiratória após exposição a anóxia, com implicações directas na função ventricular direita. Este fenómeno foi detectado apenas nos organelos do VD, não se reproduzindo nas mitocôndrias do VE⁶³.

Um estudo prospectivo em jovens adultos, nascidos prematuramente, mostrou também uma correlação entre a idade gestacional à nascença e a futura função sistólica ventricular direita. A fracção de ejeção do VD avaliada através de Ressonância

Magnética foi significativamente menor nos prematuros, com 6% dos indivíduos a cumprirem critérios de disfunção ventricular ligeira. As alterações estruturais e funcionais encontradas no VD foram mais pronunciadas do que as existentes no VE⁶⁴.

É importante realçar que, os recém-nascidos expostos a terapêutica antirretrovírica estão mais propensos a prematuridade e baixo peso à nascença. Este facto, *per se*, pode contribuir para activar as vias patológicas implicadas na disfunção ventricular direita, e assim justificar, ainda que parcialmente, as diferenças encontradas nos nossos resultados do VD. No entanto, outros factores devem estar envolvidos dado que a diferença identificada entre grupos se manteve mesmo após o ajuste estatístico para estas duas variáveis. Este aspecto é abordado mais detalhadamente na secção seguinte, referente ao VE.

Ventrículo Esquerdo

O VE de lactentes não infectados, filhos de mães seropositivas com exposição a antirretrovíricos, tem uma maior contractilidade ventricular, quando comparado com a de lactentes na mesma situação, mas em que as mães não efectuaram TAR durante a gravidez^{58,65}. Este benefício está contudo associado a uma redução da massa ventricular esquerda, a uma menor dimensão da cavidade ventricular e a uma menor espessura do septo interventricular durante os primeiros dois anos de vida⁵⁸. Estes achados ainda não são completamente compreendidos, mas algumas explicações hipotéticas têm sido avançadas na literatura científica. Uma eventual interferência dos fármacos no crescimento miocárdico ou a existência de uma resposta inflamatória com lesão e morte

de cardiomiócitos são alguns dos mecanismos propostos⁵⁸. Surgiu por isso o receio na comunidade científica, que a vantagem inicial dos regimes profiláticos antirretrovíricos na melhoria da contractilidade cardíaca, se pudesse converter a longo prazo numa disfunção sistólica secundária à diminuição de músculo cardíaco e redução de tamanho do VE.

Em crianças mais velhas (3 a 5 anos), a tendência para um VE mais pequeno foi também demonstrada^{59,66}. A contractilidade do VE mantinha-se contudo preservada, exceptuando nos casos em que houve exposição no primeiro trimestre de gravidez a antirretrovíricos específicos⁵⁹.

Um *follow-up* mais prolongado destes indivíduos demonstrou que, na pré-adolescência, existia sobretudo diferenças na função diastólica e um índice de massa ventricular mais baixo^{67,68}.

Na nossa população, nem o tamanho do VE, nem a sua função diastólica estavam alterados. Esta discrepância face ao anteriormente descrito pode resultar de se ter escolhido um desenho de estudo diferente, não focado numa única faixa etária, mas antes englobando todas as crianças com idades compreendidas entre os 2 e 18 anos, seguidas no nosso centro. Isto criou certamente uma amostra mais heterogénea, quer do ponto de vista de esquemas antirretrovíricos usados durante a gravidez, quer quanto à duração da sua exposição, uma vez que as recomendações clínicas para o uso de antirretrovíricos na grávida têm sofrido várias alterações ao longo dos anos.

Por outro lado, os controlos escolhidos também diferiram dos usados noutros estudos; com efeito, o nosso objectivo não era avaliar o impacto individual da terapêutica

antirretrovírica fetal no coração, mas antes compreender o risco cardiovascular resultante da acção conjunta dos fármacos, exposição *in utero* ao VIH e a eventuais estímulos nocivos associados ao estilo de vida materno. Decidiu-se, por isso, colocar como controlos, crianças e adolescentes saudáveis, filhos de mães seronegativas, não seguindo a opção adoptada em outras investigações clínicas de ter como controlo os filhos de mãe seropositivas, não infectados e sem exposição a TAR.

Para além disso, a maioria dos estudos foi efectuada nos Estados Unidos, com populações que teriam por isso uma susceptibilidade genética e um contexto étnico diferente. Outro aspecto a ter em conta prende-se com a menor dimensão da nossa amostra, o que poderá ter contribuído para que alterações *minor* nalguns parâmetros ecocardiográficos não chegassem ao nível de significância.

De acordo com os nossos resultados, a contractilidade do VE avaliada pelo Doppler tecidual foi o parâmetro ecográfico com diferença mais notória entre grupos. A velocidade sistólica do miocárdio ventricular teve, de facto, valores consistentemente inferiores no grupo de estudo, quer na parede lateral, quer na parede septal e de forma independente do nível de pré-carga. O sexo feminino foi o mais afectado, tendo esta vulnerabilidade de género já sido descrita previamente por Lipshultz *et al*⁵⁸.

Comparando os resultados do VE e do VD, a variável S' foi a única capaz de diferenciar os grupos nos dois ventrículos. A fracção de encurtamento e a fracção de ejeção não tiveram diferenças estatisticamente significativas pelo que estudos que recorram a estas técnicas para avaliar a função sistólica podem ser incapazes de apreciar cabalmente a sua *performance*.

A alteração identificada na contractilidade está de acordo com a preocupação previamente manifestada por alguns investigadores da área^{58,59,65-71}. Alguns possíveis factores conducentes a esta função alterada são a cardiotoxicidade da terapêutica antirretrovírica, a vulnerabilidade do coração em desenvolvimento para agressões externas, os efeitos deletérios da exposição intra-uterina ao VIH, a eventual exposição de algumas grávidas infectadas a outros factores de risco, em que se inclui um estado nutricional sub-ótimo e alguns comportamentos aditivos^{31, 52-54, 56-59, 66-67, 69, 72}.

Velocidade Sistólica do Miocárdio Ventricular

A velocidade sistólica do miocárdio ventricular mostrou ser eficaz a identificar alterações sub-clínicas da função sistólica, mesmo quando marcadores bioquímicos como o NT-proBNP não foram capazes de o fazer. Este facto é provavelmente explicado pelo S' no grupo exposto se encontrar dentro dos limites da normalidade, ainda que significativamente inferior aos controlos, não sendo por isso esperado um aumento do NT-proBNP.

Esta capacidade do Doppler tecidual em evidenciar precocemente pequenas diferenças da *performance* ventricular já foi descrita em pediatria em situações similares, como na cardiotoxicidade por antraciclinas⁷³. À semelhança das crianças sobreviventes de cancro^{74,75}, também as crianças e adolescentes por nós estudados, beneficiariam de um seguimento periódico e da detecção precoce de qualquer alteração na contractilidade ventricular. Isto permitiria instituir atempadamente medidas cardioprotectoras e, provavelmente, melhorar o prognóstico a longo prazo. A velocidade sistólica do

miocárdio ventricular apresenta-se, neste contexto, como uma potencial candidata para fazer parte de um protocolo de rastreio de complicações cardiovasculares nesta população.

Impacto no processo aterosclerótico

A aterosclerose é uma doença crónica, progressiva, com origem precoce na vida do indivíduo^{76,77}. Evidência crescente remete o início da aterogénese para o período fetal, podendo o meio intra-uterino apresentar factores facilitadores da progressão deste processo.

O tabagismo^{78,79} na grávida, a restrição de crescimento intra-uterino⁸⁰⁻⁸², a hipercolesterolemia⁸³⁻⁸⁶, a diabetes materna⁸⁷⁻⁸⁸ e a inflamação crónica⁸⁹ durante a gravidez são apenas alguns dos parâmetros já estudados, que se parecem relacionar com alterações precoces do leito arterial, identificáveis no feto e no recém-nascido.

No nosso grupo de estudo, e apesar do ambiente pró-aterosclerótico a que tinha sido sujeito *in utero*, não se identificaram alterações na EIMc. Este dado está em consonância com a ausência de diferenças também nos mediadores bioquímicos implicados nas diferentes vias de aterogénese. Para estes resultados contribuiu, sem dúvida, o facto do insulto ter sido limitado no tempo, com os factores nocivos presentes durante a gestação a deixarem de ser preponderantes após o nascimento. Por outro lado, estas crianças e adolescentes tiveram um acompanhamento muito próximo dos cuidados de saúde, o que criou a possibilidade de promover estilos de vida saudável, com todos os benefícios cardiovasculares associados. De facto, o processo aterosclerótico e sobretudo as suas lesões mais precoces (estrias lipídicas) podem potencialmente regredir quando os factores de risco mudam favoravelmente⁹⁰. Esta seria uma justificação para os dados obtidos.

Fica contudo a dúvida se estes indivíduos não vão ser mais vulneráveis no futuro a

aterogénese acelerada, quando expostos a novos estímulos pró-ateroscleróticos. Esta susceptibilidade latente seria resultado de um fenómeno, apelidado por Barker como “programação fetal”. Segundo este autor, o ambiente intra-uterino seria determinante no desenvolvimento de diversos órgãos, estabelecendo desde cedo a sua capacidade metabólica e fisiológica na vida adulta. O leito cardiovascular da população em estudo poderá, segundo esta teoria, não apresentar na infância e adolescência sinais de aterogénese prematura. Isso não exclui a possibilidade deste processo vir a ocorrer mais tarde na vida do indivíduo, já que estaria “programado” para tal^{91,92}.

Limitações do estudo

Uma das principais limitações do nosso estudo foi a falta de dados relativos ao período gestacional. Não sendo uma avaliação longitudinal desta população, detalhes referentes ao regime antirretrovírico profilático usado na gravidez, duração da exposição aos antirretrovíricos, idade gestacional aquando do início da terapêutica, o uso de drogas ilícitas ou outros estilos de vida maternos, eram escassos. Algumas crianças inclusive, foram adoptadas, os seus nomes modificados, ficando como única informação disponível a existente no seu processo clínico e boletim de saúde infantil. Dados completos da parte obstétrica dariam uma maior robustez aos nossos achados e permitiriam uma melhor integração e interpretação dos mesmos. Estudos prospectivos futuros conseguirão provavelmente elucidar o papel dos factores pré-natais mencionados no desenvolvimento cardiovascular de crianças expostas não infectadas.

Por outro lado, a nossa investigação foi baseada na experiência de um único centro hospitalar. Desta forma, o número de doentes recrutado foi limitado. Estudos de maiores dimensões são necessários para confirmar as tendências identificadas.

Bibliografia

1. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. *Pediatrics*. 2004;113:1058–69.
2. Nicoll R. Environmental Contaminants and Congenital Heart Defects: A Re-Evaluation of the Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2096.
3. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA. Epidemiology of congenital heart disease, the Baltimore–Washington Infant Study (1981–1989); perspectives in pediatric cardiology. Vol. 4. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co Inc; 1993.
4. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations, the Baltimore–Washington Infant Study (1981–1989); perspectives in pediatric cardiology. Vol. 5. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc; 1997.
5. Watson RE, Jacobson CF, Williams AL, Howard WB, DeSesso JM. Trichloroethylene-contaminated drinking water and congenital heart defects: A critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2006;21:117–147.
6. Hardin BD, Kelman BJ, Brent RL. Trichloroethylene and dichloroethylene: A critical review of teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73:931–955.
7. Gilboa SM, Desrosiers TA, Lawson C, Lupo PJ, Riehle-Colarusso TJ, Stewart

- PA, van Wijngaarden E, Waters MA, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2002. *Occup Environ Med.* 2012;69:628–635.
8. Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol.* 1988;17:589–594.
 9. Rudnai T, Sándor J, Kádár M, Borsányi M, Béres J, Métneki J, Marácz G, Rudnai P. Arsenic in drinking water and congenital heart anomalies in Hungary. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217:813–818.
 10. Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: A study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J Health Popul Nutr.* 2006;24:190–205.
 11. Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF, Meyer RE, Fry RC. Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina: A semi-ecologic study. *BMC Public Health.* 2014;14:955.
 12. Jin X, Tian X, Liu Z, Hu H, Li X, Deng Y, Li N, Zhu J. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring. *Reprod Toxicol.* 2016;59:109–116.
 13. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, Deng Y, Jin X, Li S, Lin Y, Chen X, Wang F, Zhu J. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects

- occurrence in offspring. *Reprod Toxicol*. 2015;51:1–6.
14. Hu H, Liu Z, Li J, Li S, Tian X, Lin Y, Chen X, Yang J, Deng Y, Li N, Wang Y, Yuan P, Li X, Zhu J. Correlation between congenital heart defects and maternal copper and zinc concentrations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100:965–972.
 15. Liu Z, Lin Y, Tian X, Li J, Chen X, Yang J, Li X, Deng Y, Li N, Liang J, Li S, Zhu J. Association between maternal aluminum exposure and the risk of congenital heart defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106:95–103.
 16. Zhang N, Liu Z, Tian X, Chen M, Deng Y, Guo Y, Li N, Yu P, Yang J, Zhu J. Barium exposure increases the risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Clin Toxicol*. 2018;56:132–139.
 17. Shirangi A, Nieuwenhuijsen M, Vienneau D, Holman CD. Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: A review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:172–191.
 18. Rappazzo KM, Warren JL, Meyer RE, Herring AH, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ. Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003 to 2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106:240–249.
 19. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and

- rodenticidas. *Am J Epidemiol.* 2001;153:529–536.
20. Carmichael SL, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula AM, English PB, Lammer EJ, Shaw GM. Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Environ Res.* 2014;135:133–138.
 21. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology.* 1999;10:60–66.
 22. Rocheleau CM, Bertke SJ, Lawson CC, Romitti PA, Sanderson WT, Malik S, Lupo PJ, Desrosiers TA, Bell E, Druschel C, Correa A, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study. Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103:823–833.
 23. Matok I, Pupco A, Koren G. Drug exposure in pregnancy and heart defects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;58:20-4.
 24. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, Hecher K, Munoz H, Nelson T, Paladini D, Yagel S; ISUOG Fetal Echocardiography Task Force. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:239–42.
 25. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhänsli I, Oberhoffer R, Sharland G, Simpson J, Sonesson SE; Fetal Cardiology Working Group;

- Association for European Paediatric Cardiology. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young*. 2004;14:109–14.
26. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:803–10.
27. Pedra SR, Smallhorn JF, Ryan G, Chitayat D, Taylor GP, Khan R, Abdoell M, Hornberger LK. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation*. 2002;106:585–91.
28. Mongiovì M, Fesslova V, Fazio G, Barbaro G, Pipitone S. Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Curr Pharm Des*. 2010;16:2929–34.
29. Sakaguchi H, Yamamoto T, Ono S, Akashi A, Tsuda E, Watanabe K. An infant case of dilated cardiomyopathy associated with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:824–6.
30. Soares P, Rocha G, Pissarra S, Soares H, Flôr-de-Lima F, Costa S, Moura C, Dória S, Guimarães H. Neonatal dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:201–214.
31. Hornberger LK, Lipshultz SE, Easley KA, Colan SD, Schwartz M, Kaplan S, Starc TJ, Ayres NA, Lai WW, Moodie DS, Kasten-Sportes C, Sanders SP. Cardiac structure and function in fetuses of mothers infected with HIV: the prospective

- PCHIV multicenter study. *Am Heart J*. 2000;140:575–584.
32. Araújo AR, Marçal M, Tuna M, Anjos R. Cardiac dysfunction and prenatal exposure to venlafaxine. *Clin Case Rep*. 2016;4:383–6.
 33. Gziri MM, Amant F, Debiève F, Van Calsteren K, De Catte L, Mertens L. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. *Prenat Diagn*. 2012;32:614–9.
 34. Feng Q. Postnatal consequences of prenatal cocaine exposure and myocardial apoptosis: does cocaine in utero imperil the adult heart? *Br J Pharmacol*. 2005;144:887–8.
 35. Xiao Y-H, He J, Gilbert RD, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in fetal myocardial cells through a mitochondria-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292:8–14.
 36. Xiao Y, Xiao D, He J, Zhang L. Maternal cocaine administration during pregnancy induces apoptosis in fetal rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:639–648.
 37. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. *Pediatrics*. 2004;113:1058–69.
 38. Ren J, Wold LE, Natavio M, Ren BH, Hannigan JH, Brown RA. Influence of prenatal alcohol exposure on myocardial contractile function in adult rat hearts: role of intracellular calcium and apoptosis. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:30–7.

39. Goh JM, Bensley JG, Kenna K, Sozo F, Bocking AD, Brien J, Walker D, Harding R, Black MJ. Alcohol exposure during late gestation adversely affects myocardial development with implications for postnatal cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H645–51.
40. Nguyen VB, Probyn ME, Campbell F, Yin KV, Samuel CS, Zimanyi MA, Bertram JF, Black MJ, Moritz KM. Low-dose maternal alcohol consumption: effects in the hearts of offspring in early life and adulthood. *Physiol Rep*. 2014;2(7).
41. Ninh VK, El Hajj EC, Mouton AJ, Gardner JD. Prenatal Alcohol Exposure Causes Adverse Cardiac Extracellular Matrix Changes and Dysfunction in Neonatal Mice. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19:389-400.
42. Lawrence J, Xiao D, Xue Q, Rejali M, Yang S, Zhang L. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring. *Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:331–41.
43. Gilbert JS, Lang AL, Nijland MJ. Maternal nutrient restriction and the fetal left ventricle: decreased angiotensin receptor expression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:27.
44. Tappia PS, Gabriel CA. Role of nutrition in the development of the fetal cardiovascular system. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:211–25.
45. Blum A, Hadas V, Burke M, Yust I, Kessler A. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial

- dysfunction. *Clin Cardiol.* 2005;28:149–53.
46. De Luca A, de Gaetano Donati K, Colafigli M, Cozzi-Lepri A, De Curtis A, Gori A, Sighinolfi L, Giacometti A, Capobianchi MR, D'Avino A, Iacoviello L, Cauda R, D'Arminio Monforte A. The association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:414.
47. Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrín I, Almenar MV, Molina J, Hernández I, Gutiérrez F. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2007;195:167–71.
48. Miller TL, Somarriba G, Orav EJ, Mendez AJ, Neri D, Schaefer N, Forster L, Goldberg R, Scott GB, Lipshultz SE. Biomarkers of vascular dysfunction in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:182–8.
49. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, Dooley L, Geffner ME, Hazra R, McFarland EJ, Mendez AJ, Patel K, Siberry GK, Van Dyke RB, Worrell CJ, Jacobson DL; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS), Shearer W, Cooper N, Harris L, Purswani M, Baig M, Cintron A, Puga A, Navarro S, Patton D, Burchett S, Karthas N, Kammerer B, Yogev R, Malee K, Hunter S, Cagwin E, Wiznia A, Burey M, Nozyce M, Chen J, Gobs E, Grant M, Knapp K, Allison K, Garvie P, Acevedo-Flores M, Rios H, Olivera V, Silio M, Borne C, Sirois P, Spector S, Norris K, Nichols S, McFarland E, Barr E, Chambers C, Watson D,

- Messenger N, Belanger R, Dieudonne A, Bettica L, Adubato S, Scott G, Himic L, Willen E. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med.* 2012;13:264–75.
50. Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, Dogra V, McComsey GA. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis.* 2010;211:492–8.
51. Pontrelli G, Martino AM, Tchidjou HK, Citton R, Mora N, Ravà L, Tozzi AE, Palma P, Muraca M, Franco E, Rossi P, Bernardi S. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *AIDS.* 2010;24:1145–51.
52. Funk MJ, Belinson SE, Pimenta JM, Morsheimer M, Gibbons DC. Mitochondrial disorders among infants exposed to HIV and antiretroviral therapy. *Drug Saf.* 2007;30:845–59.
53. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S; French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS.* 2003;17:1769–85.
54. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigueron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rötig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999;354:1084–9.

55. Martins P, Castela E, Rocha G, Sena C, Seíça R. Premature Atherosclerosis in HIV-Infected Pediatric Patients: Literature Review and Clinical Approach. *Acta Med Port.* 2017;30:742–749.
56. Meyer JP, Springer SA, Altice FL. Substance Abuse, Violence, and HIV in Women: A Literature Review of the Syndemic. *J of Women's Health.* 2011;20:991–1006.
57. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: Conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inquiry in Creative Sociology.* 1996;24:99–110.
58. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, Kumar S, Pignatelli RH, Bezold LI, LaRussa P, Starc TJ, Glickstein JS, O'Brien S, Cooper ER, Wilkinson JD, Miller TL, Colan SD. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:76–85.
59. Lipshultz SE, Williams PL, Zeldow B, Wilkinson JD, Rich KC, van Dyke RB, Seage GR 3rd, Dooley LB, Kaltman JR, Siberry GK, Mofenson LM, Shearer WT, Colan SD; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Cardiac effects of in-utero exposure to antiretroviral therapy in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *AIDS.* 2015;29:91–100.
60. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of the human fetal cardiac output during the second

- half of pregnancy. *Circulation*. 1996;94:1068–1073.
61. Anderson DF, Bissonnette JM, Faber JJ, Thornburg KL. Central shunt flows and pressures in the mature fetal lamb. *Am J Physiol*. 1981;241:H60–H66.
 62. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation*. 2001;103:1662–1668.
 63. Keenaghan M, Sun L, Wang A, Hyodo E, Homma S, Ten VS. Intrauterine growth restriction impairs right ventricular response to hypoxia in adult male rats. *Pediatr Res*. 2016;80:547–53.
 64. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128:713–20.
 65. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, Sopko G, Schluchter MD, Colan SD; Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P2C2 HIV): a cohort study. *Lancet*. 2002;360:368–373.
 66. Lipshultz SE, Miller TL, Wilkinson JD, Scott GB, Somarriba G, Cochran TR, Fisher SD. Cardiac effects in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children and adolescents: a view from the United States of America. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18597.
 67. Guerra VC, Leister EC, Williams PL, Starc TJ, Lipshultz SE, Wilkinson JD, Van Dyke RB, Hazra R, Colan SD. Long-term effects of in utero antiretroviral

- exposure: systolic and diastolic function in HIV-exposed uninfected youth. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32:621–627.
68. Cade WT, Waggoner AD, Hubert S, Krauss MJ, Singh GK, Overton ET. Reduced Diastolic Function and Left Ventricular Mass in HIV-Negative Pre-Adolescent Children Exposed to Antiretroviral Therapy in Utero. *AIDS*. 2012;26:2053–2058.
69. Zareba KM, Lavigne JE, Lipshultz SE. Cardiovascular effects of HAART in infants and children of HIV-infected mothers. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4:271–9.
70. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: A review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:290–296.
71. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf*. 2007;30:203–13.
72. Starc TJ, Lipshultz SE, Easley KA, Kaplan S, Bricker JT, Colan SD, Lai WW, Gersony WM, Sopko G, Moodie DS, Schluchter MD. Incidence of cardiac abnormalities in children with human immunodeficiency virus infection: The prospective P2 C2 HIV study. *J Pediatr*. 2002;141:327–34.
73. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, van Druten JA, Daniëls O. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic effects of treatment

- with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27:1605–14.
74. Bassareo PP, Monte I, Romano C, Deidda M, Piras A, Cugusi L, Coppola C, Galletta F, Mercurio G. Cardiotoxicity from anthracycline and cardioprotection in paediatric cancer patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;1:S55–63.
75. Lipshultz SE, Karnik R, Sambatakos P, Franco VI, Ross SW, Miller TL. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:103–12.
76. Maturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi AM. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathol Res Pract.* 2004;200:403–10.
77. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics.* 2008;121:570–4.
78. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Maturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* 2008;24:137–41.
79. Maturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2234–8.
80. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet.* 2005;365(9469):1484–6.
81. Cosmi E, Visentin S, Fanelli T, Mautone AJ, Zanardo V. Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet*

- Gynecol.* 2009;114:1109–14.
82. Visentin S, Londero AP, Calanducci M, Grisan E, Bongiorno MC, Marin L, Cosmi E. Fetal Abdominal Aorta: Doppler and Structural Evaluation of Endothelial Function in Intrauterine Growth Restriction and Controls. *Ultraschall Med.* 2019;40:55–63.
 83. Palinski W, D'Armiento FP, Witztum JL, de Nigris F, Casanada F, Condorelli M, Silvestre M, Napoli C. Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ Res.* 2001;89:991–6.
 84. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002;16:1348–60.
 85. Napoli C, Witztum JL, Calara F, de Nigris F, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses. *Circ Res.* 2000;87:946–52.
 86. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early

- atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100:2680–90.
87. Dib A, Payen C, Bourreau J, Munier M, Grimaud L, Fajloun Z, Loufrani L, Henrion D, Fassot C. In Utero Exposure to Maternal Diabetes Is Associated With Early Abnormal Vascular Structure in Offspring. *Front Physiol*. 2018;9:350.
88. Vessières E, Dib A, Bourreau J, Lelièvre E, Custaud MA, Lelièvre-Pégorier M, Loufrani L, Henrion D, Fassot C. Long Lasting Microvascular Tone Alteration in Rat Offspring Exposed In Utero to Maternal Hyperglycaemia. *PLoS One*. 2016;11:e0146830.
89. Bekkering S, Limawan AP, Nguyen MU, Widiasmoko LK, Lu H, Pepe S, Cheung MM, Menheniott TR, Wallace MJ, Burgner DP, Moss TJ. Postnatal inflammation following intrauterine inflammation exacerbates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133:1185–1196.
90. Strydom HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1297S–1306S.
91. Dover GJ. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:199–207.
92. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:4–14.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

As crianças não infectadas, mas expostas ao VIH e a terapêutica profilática antirretrovírica, representam um grupo pediátrico a quem deveria ser proporcionado um seguimento cardiovascular, com monitorização periódica da função contráctil biventricular. A velocidade sistólica do miocárdio ventricular pode ser uma ferramenta útil para esta vigilância, já que comprovadamente é capaz de detectar nesta população, e em fases precoces, alterações subtis da contractilidade miocárdica. Relativamente ao processo aterosclerótico, as crianças estudadas não parecem ter um maior risco cardiovascular.

No entanto, para melhor contextualizar estes achados, é necessário desenvolver estudos longitudinais prospectivos, que permitam definir quais os mecanismos e factores de risco preferencialmente envolvidos na cardiotoxicidade detectada, bem como excluir uma eventual susceptibilidade para aterogénese acelerada no futuro.

Um maior e melhor conhecimento nestas áreas é imprescindível para se poder estabelecer programas adequados de prevenção cardiovascular.