

ISABELA DE CARLOS BACK GIULIANO

**Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com Vírus da
Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida:
Estudo PERI**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ISABELA DE CARLOS BACK GIULIANO

**Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com Vírus da
Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida:
Estudo PERI**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

São Paulo

2007

Ao meu marido, meu eterno companheiro.

Aos meus filhos, a razão da minha vida.

E à minha família, que alimenta
diariamente minha paixão pelo Ser Humano.

Agradeço especialmente ao meu orientador, o Professor Doutor Bruno Caramelli, pelas inúmeras horas investidas na construção dessa tese e na difícil tarefa de ensinar-me a pensar. Como disse Leila Pinheiro, nenhum artista que convivia com Tom Jobim conseguia ficar imune ao seu talento. Espero que muitos orientandos tenham a rara oportunidade de poderem ser contaminados pela genialidade do Professor Bruno.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Maurício Laerte Silva, pelo apoio ilimitado desde o começo do projeto e nas discussões sobre os ecocardiogramas.

Às técnicas de enfermagem Sras. Judite Espíndola e Marilza Sagaz, nossas secretárias, pela ajuda na inclusão das crianças, toda a evolução da coleta e execução dos eletrocardiogramas, sem a qual tal tese não teria sido factível.

Ao Dr. Aducio Nielsen, pelo apoio nas análises laboratoriais tão rigorosamente realizadas.

Ao Dr. João Nilson Zunino, pelas discussões do protocolo e apoio na estocagem e transporte do sangue congelado.

À enfermeira Maria de Souza, pelo cuidado e rigor nas análises bioquímicas.

À técnica de enfermagem Maria Cristina de Almeida Fernandes, pelo cuidado e rigor nas coletas.

À equipe do Setor de Radiologia do HIJG, Ademir Souza, Eduardo Ferreira, Fabio Fadel, Graziela Calazans, Ivanir Mendes, Ivete Martins, João Menezes Jr., João Oliveira, Luiza Vargas, Luciane Belmont, Marcos Virginia, Marcio Câmara, Margarete Miranda, Milton Moraes, Roberto Sarmiento, Roseli Portela, Valdeia Coelho, Valmir Vieira, Weríssimo Walter, pela execução primorosa dos exames radiográficos.

Ao Dr. Jamil Mattar Valente, pela gentileza do ensino do método de análise da espessura médio-intimal carotídea, por todas as discussões sobre as análises ecocardiográficas e processamento dos dados e pela validação das avaliações ecocardiográficas.

À Dra. Márcia Mallmann Cappellari, pelas sugestões e validações dos exames eletrocardiográficos.

Ao Dr. Vanildo Ozelame, pelas sugestões e validações dos exames radiográficos.

À Profa. Sônia Maria de Faria, pelo apoio e discussões sobre os aspectos inerentes à SIDA, desde a montagem do protocolo até a análise dos dados.

Ao Prof. Dr. Edelson Flavio Moratto, pelo apoio e discussões sobre os aspectos imunológicos, desde a montagem do protocolo até a análise dos dados.

Ao Serviço de Nutrição do Hospital Infantil Joana de Gusmão, por disponibilizar a alimentação dos pacientes nos dias de coleta.

Às famílias, aos guardiões e às crianças, pela disponibilidade na participação do protocolo.

À equipe do Serviço de atenção Especial/SIDA do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Carmem Lucia Rosa Lopes, Claudete Fernandes, Darlene Maria Stollmeier, Denise Vilela, Fernanda Nunes Gamba, Maria Esmeralda Machado, Nilma Lunardelli. Pela paciência e gentileza no recrutamento das crianças e análises dos prontuários e pela alegria de conviver com uma equipe tão especial.

Aos funcionários do Lar Recanto do Carinho, especialmente as funcionárias Leani dos Passos e Maria Claudia Schüller, por todo o apoio e paciência durante a coleta dos dados, sem as quais não teríamos conseguido.

A minha eterna professora de inglês, Professora Ariana Zanella, por sua ajuda na construção do “abstract”.

Ao Prof. Dr. Gerald Berenson, o grande padrinho da saúde cardiovascular das nossas crianças, por todo o carinho e generosidade, por todo o legado e inspiração. A Humanidade tem muita sorte de ter pessoas como ele. Faz-me acreditar que podemos sonhar com um mundo melhor.

A todos os professores e alunos da pós-graduação com quem tive o imenso prazer e honra de conviver e com quem muito aprendi.

À bibliotecária Valeria Vilena Lombardi, da biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela eficiência, disponibilidade e gentileza na realização da ficha catalográfica.

À equipe da coordenadoria da Pós-Graduação, as senhoras Eva Malheiros de Oliveira, Juliana Lattari Sobrinho e Neusa Rodrigues Dini, por toda a ajuda que se fez necessária.

Às secretárias do Prof Bruno, as senhoras Adriana Pastana, Sílvia Shintani e Simone Biazoto, por toda a ajuda que se fez necessária.

Aos outros orientandos, Daniela Calderaro, Pai Ching Yu, Enéas Martins de Oliveira Lima, Carolina Letícia Zilli Vieira e Danielle Gualandro, pela deliciosa amizade e pelas excelentes discussões que tivemos. Espero poder fazer parte desta “Famiglia Caramelli” para sempre.

Aos filhos do Prof. Bruno, Piero e Marco, por despertarem a grande paixão que ele tem pelas crianças, o que o impulsiona a fazer tanto pela saúde cardiovascular dos pequenos brasileiros, soropositivos ou não.

A minha mãe e bibliotecária Maria Helena de Carlos Back, pelo apoio, análise textual e das referências.

Ao meu pai, o Prof. Dr.Nelson Back, com que aprendi a gostar e valorizar a pesquisa científica.

Ao meu marido Luiz Carlos Giuliano, por entender e incentivar minha paixão pela pesquisa, pela ajuda e pela paciência ilimitadas durante todo o processo e especialmente pela ajuda hercúlea no transporte do sangue.

Aos meus filhos, Victor e Isadora, pela compreensão das inúmeras horas subtraídas de seu convívio e pela ajuda na construção da Julinha, símbolo do projeto.

“As práticas médicas que levam em conta o Ser Humano
em sua totalidade parecem ser mais eficazes.
Espírito, corpo e meio ambiente estão interligados.
Curar um destes sem levar em conta os efeitos dos outros
permite tratar os sintomas, mas não as causas da doença”.

Sua Santidade, o 14º Dalai-Lama.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de “International Committee of Medical Journals Editors”
(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia da. L. Freddi, Maria F Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “List of Journals Indexed in Index Medicus”.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	SIDA em crianças e adolescentes e mortalidade.....	1
1.2	Aspectos sócio-culturais da criança e do adolescente soropositivos brasileiros que podem influenciar no quadro clínico dos mesmos.....	2
1.3	Aterosclerose nos pacientes que vivem com VIH.....	5
1.3.1.	A SIDA e a aceleração da progressão da aterosclerose.....	5
1.3.2.	Impacto da terapia anti-retroviral na aterogênese.....	8
1.3.3.	Espessura médio-intimal carotídeo como marcador precoce da aterosclerose de pacientes com SIDA.....	13
1.4	Outras alterações cardiovasculares encontradas nos pacientes com SIDA.....	15
1.4.1.	Prevalência de complicações cardiovasculares da SIDA em crianças e adolescentes, não relacionadas à aterosclerose.....	15
1.4.2.	Outros efeitos cardiovasculares da terapia anti-retroviral combinada....	19
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	Objetivo geral.....	21
2.2	Objetivos específicos.....	21
3	MÉTODOS.....	22
3.1	População.....	22
3.2	CrITÉrios de inclusão.....	23

3.3	Critérios de não inclusão.....	23
3.4	Metodologia.....	24
3.5	Aspectos éticos.....	39
3.6	Análise Estatística.....	40
4	RESULTADOS.....	42
4.1	Casuística.....	42
4.2	História familiar.....	43
4.3	Hábitos alimentares.....	44
4.4	Atividade física.....	46
4.5	História mórbida pregressa.....	47
4.6	Terapia anti-retroviral administrada.....	48
4.7	Exame físico.....	50
4.8	Distribuição da gordura corporal.....	52
4.9	Metabolismo dos lípidos e da glicose.....	54
4.10	Marcadores humorais de inflamação e de coagulação.....	56
4.11	Marcadores humorais da função renal.....	57
4.12	Perfil imunológico.....	57
4.13	Eletrocardiograma.....	58
4.14	Radiografia de tórax.....	60
4.15	Alterações cardíacas estruturais à ecocardiografia.....	61
4.16	Alterações cardíacas funcionais à ecocardiografia.....	63
4.17	Alterações estruturais da camada médio-intimal carotídea.....	66
4.18	Prevalência de fatores e marcadores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes VIH+.....	67

4.19	Prevalência de alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes com VIH+.....	68
4.20	Associações significativas entre o aumento espessura médio-intimal carotídeo para a idade e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.....	70
4.21	Associações com significância marginal entre o aumento da espessura médio-intimal carotídeo para a idade e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.....	71
4.22	Associações significativas entre disfunção de ventrículo esquerdo e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças VIH+.....	72
4.23	Associações com significância marginal entre disfunção de ventrículo esquerdo e outras variáveis à análise bivariada entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.....	73
4.24	Modelo que melhor explicou o desfecho VIH+ contra VIH-.....	73
4.25	Modelo que melhor explicou o desfecho aumento da espessura médio-intimal carotídeo para a idade contra espessura médio-intimal carotídeo normal para a idade no grupo de crianças e adolescentes VIH+.....	74
4.26	Modelo que melhor explicou o desfecho disfunção contra função normal de ventrículo esquerdo no grupo de crianças e adolescentes VIH+.....	76
5	DISCUSSÃO.....	78
5.1	Prevalência das repercussões cardiovasculares.....	79
5.2	Ambiente familiar e intra-uterino.....	81
5.3	Hábitos e repercussões cardiovasculares.....	83
5.4	Terapia anti-retroviral e complicações cardiovasculares.....	85

5.5	Associações entre repercussões cardiovasculares e outras co-morbidades ou alterações clínicas.....	86
5.6	Associações entre estado imune e repercussões cardiovasculares.....	88
5.7	Perfil metabólico e estado inflamatório.....	90
5.8	O rim da criança e adolescente soropositivo.....	93
5.9	Alterações eletrocardiográficas	94
5.10	Alterações ecocardiográficas	94
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	97
7	CONCLUSÕES.....	99
8	REFERÊNCIAS.....	101
	Apêndice 1 – Protocolo de pesquisa	
	Apêndice 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido	
	Apêndice 3 – Análises estatísticas complementares	

RESUMO

Giuliano, ICB. *Perfil de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Estudo PERI* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 125p.

INTRODUÇÃO: Com a evolução da terapêutica para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o conseqüente aumento da sobrevivência, um número crescente de crianças e adolescentes passou a conviver com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Paralelamente, aumentou a prevalência de complicações da doença sendo que as cardiovasculares são as mais graves. O presente estudo teve por objetivo determinar a prevalência das alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes soropositivas, comparando com soronegativas e a sua relação com variáveis sócio-demográficas e clínicas. **MÉTODOS:** Estudo observacional, transversal, do tipo caso-controle de 83 crianças e adolescentes soropositivas do ambulatório de infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Florianópolis, Santa Catarina) comparada a 83 crianças e adolescentes soronegativas e aparentemente saudáveis. Foi aplicado questionário estruturado, foram realizadas pesquisa em prontuários, exame físico e antropométrico, eletrocardiografia, radiografia de tórax, ecocardiografia e ultra-sonografia carotídea e foi coletado sangue para análises. Foram realizadas análises univariadas e bivariadas para determinação de diferenças entre os grupos e multivariadas por regressão logística, pelo método anterógrado condicional, para os desfechos VIH+, disfunção de ventrículo esquerdo e aumento da espessura médio-intimal carotídea. **RESULTADOS:** Alterações cardiovasculares foram encontradas em 88% das crianças e adolescentes soropositivos sendo que 31% delas apresentaram mais de duas alterações. Todas as crianças e adolescentes soropositivas apresentaram ao menos um fator ou marcador de risco para aterosclerose, sendo que 68% delas apresentaram mais de dois destes fatores. Após a análise multivariada, a condição VIH+ apresentou associação positiva com tempo de aceleração pulmonar diminuído [razão de chance (RC): 23,9(2,8-204,6), $p = 0,004$], espessamento médio-intimal [RC: 13,1(3,9-43,5), $p < 0,001$], proteína C reativa elevada [RC: 11,5(2,8-47,6), $p = 0,001$] e negativa com excesso de ingestão de gorduras saturadas [0,2(0,1-0,5), $p = 0,001$]. O espessamento médio-intimal associou-se positivamente com o uso de estavudina [RC: 18,9(2,5-145,6), $p = 0,005$], aumento da relação átrio esquerdo/aorta [RC: 15,6(1,6-154,6), $p = 0,019$], aumento de prega suprailíaca [RC: 7,9(1,5-41,9), $p = 0,015$], taquipnéia [RC: 5,9(1,2-29,3), $p = 0,031$], níveis elevados de linfócito T CD8+ [RC: 5,7(1,1-28,3), $p = 0,033$], baixos níveis de linfócito T CD4+ [RC: 5,5(1,2-24,6), $p = 0,025$]. Por outro lado, associou-se negativamente com níveis elevados de colesterol total [RC: 0,22(0,1-0,8), $p = 0,025$] e zênite de linfócito T CD8+ [RC: 0,1(0,1-0,5), $p = 0,007$]. A disfunção de ventrículo esquerdo associou-se positivamente à carga viral detectável [RC: 18,6(3,1-111,6), $p = 0,001$], ingestão de bebida alcoólica [RC: 10,7(1,7-66,5), $p = 0,011$], baixo peso ao nascimento [RC: 5,6(1,2-24,7), $p = 0,025$] e negativamente a veias proeminentes de membros superiores [RC: 0,15(0,03-0,7), $p < 0,001$]. **CONCLUSÕES:** Na amostra estudada, as crianças e adolescentes apresentaram altas prevalências de anormalidades cardiovasculares, assim como de fatores de risco para aterosclerose. Estas alterações encontradas, em especial as relacionadas a alterações vasculares precoces da aterosclerose, por sua forte associação com pior prognóstico cardiovascular, indicam a necessidade imediata de formulação de estratégias para seu controle.

Descritores: síndrome da Imunodeficiência hu56 Tm [(:)12.0421()-o(28.723(23)10.63838)10.6383(,)-m396 4

SUMMARY

Giuliano, ICB. *Cardiovascular risk profile in children and adolescents with Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome: PERI Study* [thesis]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 125p.

INTRODUCTION: The Highly Active Anti-Retroviral Therapy employed to acquired immunodeficiency syndrome treatment has increased survival rate of children and adolescents living with human immunodeficiency virus (HIV). The new concerns in this population are infection-related or drug-related complications, and the higher risk complications may be determined by cardiovascular involvement. This study aimed to determine cardiovascular abnormalities prevalence in HIV-infected children and adolescents, and associations among these abnormalities and socio-cultural and clinical variables and cardiovascular risk factors, when compared to HIV-negative children and adolescents. **METHODS:** An observational, cross-sectional, case-control study was carried out, comparing 83 HIV-infected children and adolescents from an outpatient ambulatory of infectology at Joana de Gusmão Children’s Hospital (Florianopolis, Santa Catarina State) and 83 healthy children from a cardiologic triage outpatient ambulatory, at the same hospital, without any cardiovascular structural abnormality. A questionnaire, research of clinical records, physical examination, anthropometry, electrocardiography, chest X-ray, echocardiography and carotid ultrasound examination were performed and fasting blood sample were collected. Student t, chi-square, Mann-Whitney and Fischer exact tests were performed for univariate and bivariate analysis. For the multivariate analysis, a logistic regression was applied by forward conditional method, to the outcomes HIV-positive, left ventricular dysfunction and thicken intima-media complex. **RESULTS:** Cardiac abnormalities were found in 88% of the HIV-infected children and adolescents, and in 31% of them there were more than 2 abnormalities. Atherosclerotic risk factors were found in all HIV-infected children and adolescents, and in 68% of them there were more than to risk factors. After multivariate analysis, HIV-infection were positively associated with low pulmonary artery systolic acceleration time [odds ratio (OR): 23.9(2.8-204.6), p = 0.004], thicken carotid intima-media complex [OR: 13.1(3.9-43.5), p < 0.001], high C-reactive protein level [OR: 3.2(1.7-5.9), p < 0.001].

1 INTRODUÇÃO

1.1 SIDA em crianças e adolescentes - mortalidade

Apesar de todos os esforços de prevenção da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana (VIH) no Brasil, a transmissão materno-fetal continua sendo frequente. Acrescido a este fato, os avanços no controle da doença e de suas complicações têm determinado a diminuição progressiva de sua letalidade. Isto determina aumento significativo do número de crianças e adolescentes infectados, que necessitam de controle de possíveis complicações em longo prazo. No final de 2003, havia 14.616 crianças e adolescentes com diagnóstico de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) no Brasil.¹

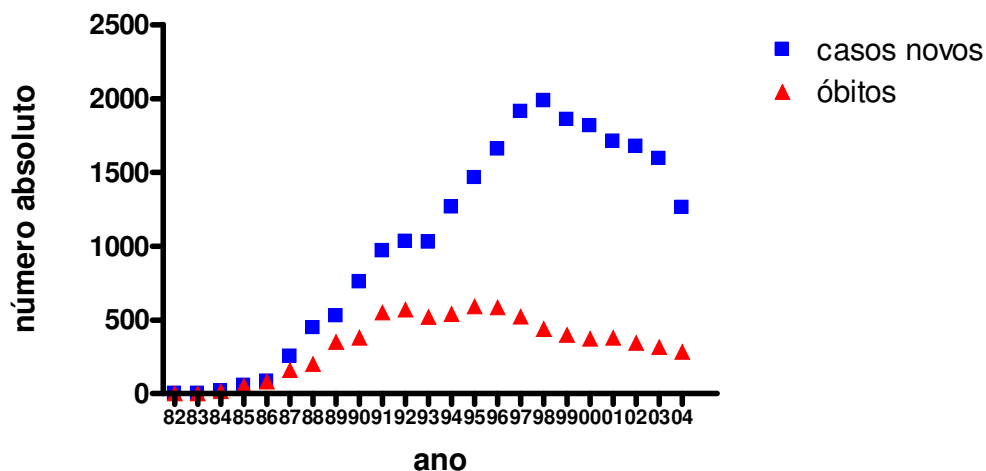


Figura 1. Incidência e mortalidade pela SIDA em crianças e adolescentes do Brasil, no período de 1981 a 2004, em números absolutos.
Fonte: DATASUS – 2007¹

Dados internacionais também têm demonstrado uma diminuição significativa da letalidade da SIDA na infância e aumento da sobrevivência das crianças e adolescentes

vivendo com o VIH, tendência esta que parece ainda mais expressiva do que nos adultos.² Não obstante, enquanto há a diminuição dos óbitos por causas infecciosas, há a tendência de aumento discreto, mas progressivo, da letalidade proporcional por causas cardíacas em soropositivos desta faixa etária.³ A maioria das crianças e adolescentes com SIDA que morre por causas cardíacas apresenta cardiomegalia, associada frequentemente a aumento de massa ou estresse de parede de ventrículo esquerdo, efusões pericárdicas ou disfunções ventriculares, sistólicas ou diastólicas.⁴

A presença de manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva, aumento de frequência cardíaca, hipertensão arterial, infecções bacterianas recorrentes, desnutrição, encefalopatia, sexo masculino e baixos níveis de linfócito T CD4+ ou de imunoglobulinas parecem predizer de forma independente o risco de morte por causa cardiovascular nas crianças VIH positivas. As crianças e adolescentes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva descompensada têm sobrevida média, em um ano, de 50%.⁵⁻⁸

1.2 Aspectos socioculturais de crianças e adolescentes brasileiros soropositivos que podem influenciar nos seus quadros clínicos

Pelas características socioculturais das famílias brasileiras com VIH e as possíveis implicações destas características no curso natural da doença, na aceleração da progressão da aterosclerose e na função ventricular de crianças e adolescentes soropositivos, torna-se necessário entender em que contexto elas vivem. O texto a seguir é um resumo do relatório da UNICEF intitulado “Cenários Desiguais”, que faz parte do relatório “Situação da Infância Brasileira 2006”.⁹

A SIDA atinge profundamente a família em todos os seus aspectos. Isto se faz tanto pela gravidade da doença quanto pela complexidade de seu tratamento, assim

como pelo fato de que freqüentemente vários de seus integrantes são infectados pelo vírus.

Portanto, é uma doença que desintegra as famílias e que, pelo adoecimento de seus provedores, também as empobrece. Isto é ainda mais grave na medida em que tais famílias são, em muitos casos, de baixa renda e atingidas pela drogadição, causa mais freqüente de contágio dos pais das crianças soropositivas.

A esse cenário, já carregado de culpas (decorrente do fato de que a infecção é freqüentemente causada pelo uso de drogas ilícitas ou pela promiscuidade), agrega-se o forte preconceito contra a doença e o temor da estigmatização, caso a condição clínica de um dos integrantes da família seja descoberta.¹⁰

Assim sendo, a omissão do diagnóstico é muito freqüente, o que prejudica o tratamento e a prevenção de novas contaminações. O completo desconhecimento da sua condição clínica é a realidade de muitas crianças e adolescentes que vivem com o VIH, com ainda maior prejuízo psicológico a estas, atingidas por um verdadeiro complô do silêncio.¹¹

Estima-se que em 2004 havia no Brasil cerca de 220 mil mulheres soropositivas em idade fértil, sem o conhecimento de sua soropositividade na maioria dos casos. Por conseguinte, o risco de transmissão vertical do VIH no Brasil ainda é alto: durante a gestação, no parto e na amamentação o recém-nascido e o lactente têm um risco cumulativo de contágio, que é de cerca de 30% se não são tomadas medidas de prevenção. Este risco pode ser reduzido a menos de 1% caso tais medidas sejam tomadas.

Dentro desse contexto, o diagnóstico pré-natal tornou-se uma das prioridades dos programas mundiais de combate à SIDA. Tanto que a partir de 1997, com a publicação da Portaria nº 874 do Ministério da Saúde (Brasil), assegurou-se o teste sorológico para o VIH dentre a rotina de exames pré-natais. Todavia a iniquidade no

acesso à saúde do país dificulta o diagnóstico, porquanto nas classes econômicas mais baixas, de menor escolaridade, nas mães de cor negra e de regiões brasileiras menos desenvolvidas o número de consultas de pré-natal é insuficiente. Mesmo quando é feita a sorologia em tempo hábil, em muitos casos as gestantes não recebem o diagnóstico antes do nascimento de seus filhos.

Nos últimos anos outro grave problema social tem sido evidenciado nesse intrincado panorama da criança soropositiva: o crescimento do número de órfãos. Como são geralmente oriundas de famílias fragilizadas, cada vez mais as crianças soropositivas são institucionalizadas. Isto também pode influenciar nos seus quadros clínicos, pois há maiores riscos de problemas psicológicos e psiquiátricos em menores sob a guarda dessas instituições, menor supervisão nutricional, maior número de infecções e maior probabilidade de comportamentos de risco entre durante a adolescência.^{12:13}

Deste modo, o perfil mais típico das crianças soropositivas brasileiras é de pobreza, vivendo em famílias de baixa escolaridade ou em instituições, com difícil acesso à assistência médica, e com baixas condições de vida e de aderência ao complexo tratamento da SIDA. Considerando que o descontrole da SIDA determina um estado crônico com maiores níveis de inflamação e imunodepressão, tal contexto pode expor as crianças brasileiras soropositivas a maior risco de disfunção cardíaca e de aceleração da progressão da aterosclerose.

1.3 Aterosclerose nos pacientes que vivem com VIH

1.3.1 A SIDA e a aceleração da progressão da aterosclerose

Observações em adultos têm sugerido que o processo inflamatório decorrente da infecção crônica pelo VIH e das infecções oportunistas de freqüente ocorrência podem desencadear uma aceleração da progressão da aterosclerose nestes indivíduos, evoluindo com infarto agudo do miocárdio precocemente e com maior recorrência de eventos isquêmicos ou trombose de “stents” coronarianos.¹⁴⁻¹⁷ Associado ao uso de TARV, há a descrição de uma incidência de 5,7/1000/ano de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares em adultos soropositivos.¹⁴ A presença do Sarcoma de *Kaposi* ou de infecção pelo Herpesvírus Humano tipo 8 parece determinar risco ainda maior de manifestações da aterosclerose nos indivíduos portadores.¹⁸

Apesar do evidente maior risco desses pacientes, inerente à fisiopatologia da SIDA e suas co-morbidades, sabe-se que vários fatores podem influenciar no risco dos indivíduos soropositivos. Assim, distintas condições sócio-culturais entre grupos de pessoas vivendo com o VIH, segundo sua forma de contágio – homossexual, heterossexual, por uso de drogas endovenosas ou transfusões sangüíneas – determinam diferentes agregações de outros fatores de risco para aterosclerose – como fumo - e, por conseguinte com riscos de eventos maiores, determinados pelo Escore de Framingham.¹⁹ A idade e o gênero também parecem influir na agregação dos fatores de risco, ocorrendo mais graves dislipidemia e hipertensão e mais freqüente tabagismo em pacientes mais velhos e em homens; em decorrência disto, o risco estimado pelo mesmo escore também difere nesses subgrupos.²⁰

Em crianças, alguns estudos têm apresentado maior ocorrência de lesão vascular em soropositivos. Isto pode ser evidenciado laboratorialmente pelo aumento de níveis

dos fatores de von Willebrand e Ativador de Plasminogênio Tecidual, dois marcadores de ativação endotelial. Seus níveis parecem estar relacionados com carga viral, níveis de citocinas e estágios avançados da doença.²¹ Além disto, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que partículas virais, como gp120, podem induzir apoptose por interação com receptores de superfície celular de células endoteliais, como os receptores CXCR4 e CCR5. A expressão de tais receptores parece guardar relação direta com os níveis de tais antígenos.²² Considerando a inflamação como a mais provável fisiopatologia da aterosclerose e todas as repercussões ao sistema imune determinadas pelo VIH, surge a necessidade de novos estudos sobre qual é o real impacto da transmissão vertical por esse agente, antes da maturação do sistema imune, pois há evidências de que tal infecção determina alterações na diferenciação das linhagens linfocíticas, células estas identificadas como as primeiras precursoras da aterogênese no início da infância.²³

Estudos anátomo-patológicos de vasos de crianças soropositivas demonstram alta incidência de vasculopatias. A arteriopatia coronariana caracteriza-se por significativa calcificação, mais freqüentes em pacientes com baixos níveis de linfócitos T CD3+ e CD4+. Nas arteriopatias de grandes vasos, a lesão mais característica localiza-se na *vasa-vasorum*, com hipertrofia medial e inflamação crônica. Nos pacientes com tais lesões ocorre mais freqüentemente aumento de massa ventricular esquerda e cardiomegalia, o que pode sugerir a associação fisiopatológica entre disfunção miocárdica e aceleração da aterosclerose.²⁴

O mecanismo fisiopatológico da aterosclerose no paciente soropositivo ainda não está suficientemente elucidado. Algumas hipóteses são postuladas, relacionadas com a expressão endotelial da proteína *HIV-1 Tat* (fator transativador do VIH, produzido por células humanas infectadas pelo vírus). Em primeiro lugar pode se dar pelo aumento da metaloproteinase monocítica-9 (aumento este mediado por interleucina 1 e fator de necrose tumoral alfa) que aumenta a adesão entre monócitos e células

endoteliais e induz a lesão endotelial monócito-dependente,^{25;26} evoluindo com maior proporção de apoptose destas células.²⁷ A segunda hipótese aventada é a de que de tal fator interaja com o fator de crescimento do endotélio vascular, modulando expressão gênica, crescimento e atividade angiogênica das células endoteliais.²⁸ Estudos demonstrando que fatores inibidores desta angiogênese como a angiostatina – fragmento peptídico anti-angiogênico do plasminogênio – pode bloquear completamente a quimiotaxia de leucócitos e células endoteliais e que o uso de estrogênio – que bloqueia a sinalização molecular da inflamação induzida pelo *HIV-1 Tat* - corroboram esses dados.^{29;30} Por último, descreve-se a maior expressão do fator de ativação plaquetária por células endoteliais estimuladas por esse fator, determinando um estado pró-trombótico nos pacientes infectados.³¹ Independente da fisiopatologia responsável pela aterosclerose no VIH+, a aceleração da progressão da aterosclerose nesses pacientes pode ter influência gênica, independente dos fatores de risco para aterosclerose presentes. Um exemplo disto são achados demonstrando que pacientes soropositivos e portadores do alelo MCP-1-2518G, uma mutação da proteína-1 quimioatrativa de monócitos, apresentam cinco vezes mais risco de aumento da espessura médio-intimal carotídea do que os não portadores desse alelo, independente de qualquer outro fator de risco para aterosclerose conhecido,³² ilustrando o quanto está longe o completo entendimento da relação VIH e aterosclerose.

Várias formas de arteriopatias de grandes vasos são encontradas em pacientes soropositivos. A microangiopatia renal trombótica é a arteriopatia renal mais comum no adulto. Ocorre com edema nuclear, alterações da cromatina, perda de diferenciação celular e apoptose em células endoteliais microvasculares renais, em estudos experimentais.³³ Estudos experimentais demonstram que nos aneurismas de sistema nervoso central ocorre fibrose da camada média, destruição de camada elástica interna e espessura da camada íntima, sendo atribuída à infecção pelo VIH ou por agentes

oportunistas, como o Vírus Varicela-Zoster.³⁴ Em crianças, a dilatação da raiz aórtica pode também ser considerada manifestação de lesão vascular, conseqüente à inflamação linfoproliferativa determinada pelo vírus. Nesses pacientes, há a associação positiva entre a dilatação da aorta e o log₁₀ do RNA do VIH, e negativa com a contagem de linfócito T CD4+.³⁵

A SIDA per si também parece exercer influência no perfil lipídico em adultos, determinando diminuição tanto dos níveis de HDL-colesterol quanto de LDL-colesterol e aumento dos níveis de triglicérides, provavelmente por competição de vias metabólicas de síntese protéica, em favor da produção das proteínas de fase aguda e em detrimento da produção das lipoproteínas.^{36:37}

Crescem as evidências da importância dos níveis de proteína C reativa como marcador de risco para a aterosclerose, especialmente em crianças e adolescentes, nos quais há menos fatores intervenientes em sua análise, como o fumo e lesões ateroscleróticas ativas.³⁸ Há a descrição de que os níveis de PCR podem ser proporcionais ao estágio clínico da SIDA. O papel desse marcador na avaliação de risco para a aterosclerose em pacientes soropositivos ainda não foi elucidado.³⁹

1.3.2 Impacto da terapia anti-retroviral na aterogênese

Ainda não há consenso sobre os efeitos da terapia anti-retroviral (TARV) na progressão da aterogênese.

Por um lado descreve-se o efeito hiperlipemiante das mesmas em qualquer faixa etária.⁴⁰ Descreve-se também disfunção endotelial diretamente induzida por essas drogas, independente do perfil lipídico, demonstrada por alterações da dilatação arterial mediada por fluxo ou endurecimento arterial em adultos expostos a esses medicamentos.⁴¹⁻⁴³ Esse efeito pode ser explicado pela diminuição da produção de

óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, lesão mitocondrial e aumento do espaço intercelular endotelial,^{27;44} sendo estes efeitos tanto mais freqüentes quanto maior o número de drogas utilizadas (especialmente os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e inibidores da protease) e do tempo de uso de TARV.⁴⁵⁻⁴⁷ De fato, estudos têm demonstrado efeito deletério direto de medicamentos como o indinavir (IDV) sobre a função endotelial mesmo em adultos soronegativos, independente de alterações do perfil lipídico ou do metabolismo da glicose.⁴⁸

Em oposição a esses achados outros estudos, também em adultos, demonstram que tais medicamentos podem diminuir a expressão sérica de marcadores de ativação vascular [molécula solúvel de adesão da célula vascular (*sVCAM-1*), fator de *von Willebrand* e dímero-D].⁴⁹ A função endotelial pode estar mais fortemente relacionada com os níveis de linfócito T CD4+ do que com o uso de inibidores da protease, sugerindo que o descontrole da doença em si pode determinar um papel mais importante na aceleração da aterosclerose do que a dislipidemia.⁵⁰

Em que pese a existência de um potencial efeito adverso da TARV acelerando a progressão da aterosclerose, a diminuição da letalidade geral dos pacientes VIH+ supera o risco de morte por eventos isquêmicos na vida adulta. Neste sentido, postula-se que o controle dos fatores de risco cardiovasculares pode determinar maior impacto na sobrevida destes pacientes do que mudanças de regimes terapêuticos.^{51;52}

Em relação ao perfil lipídico, dentre os medicamentos classificados como terapia anti-retroviral, os que determinam modificações mais significativas do perfil lipídico são os inibidores da protease. Estudos em adultos demonstram que eles determinam aumento adicional dos níveis de triglicérides – caracteristicamente com partículas de VLDL grandes⁵³ - e aumento dos níveis de LDL-colesterol, alterações ainda mais freqüentes no sexo masculino e em pacientes mais velhos.^{54;55} Essas alterações associadas ao uso de inibidores da protease parecem sofrer mediação gênica, havendo

diferenças significantes entre pessoas de diferentes etnias e história familiar, segundo alguns estudos.⁵⁶⁻⁵⁸ O tratamento com fenofibrato parece controlar tais efeitos⁵⁹.

Há também modificações das subfrações do LDL-colesterol de adultos – prevalecendo uma forma menor e mais densa dessa fração lipídica - que parece induzir uma resposta inflamatória mais potente e maior aceleração da progressão da aterosclerose nos doentes em uso de TARV,⁶⁰ sendo mais intenso nos pacientes com estágios avançados da doença e em uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r).⁶¹ Ocorre também maior oxidação do LDL-colesterol em pacientes sob esse tratamento, especialmente se em uso de estavudina (d4T) e na presença de lipodistrofia.⁶²

A mudança do perfil lipídico parece estar relacionada a um aumento da produção da apolipoproteína B ou da apolipoproteína C III nesses pacientes, o que impede a hidrólise dos triglicérides.⁶³ Tais fenômenos parecem ocorrer mais em pacientes com doença avançada e em uso de lopinavir/ritonavir(LPV/r).⁶¹

Os inibidores da protease não determinam mudanças significantes nos níveis séricos de HDL-colesterol, já baixos nos pacientes adultos soropositivos.^{37;59;64-66} Já os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, como a nevirapina (NVP), além de aumentar os níveis de colesterol total elevam os níveis de HDL-colesterol.⁶⁷

Apesar do uso de inibidores da protease não alterar os níveis totais de HDL-colesterol, podem ocorrer modificações nos níveis das subfrações do HDL-colesterol nesses pacientes, com diminuição da densidade das frações maiores e aumento das menores dessa lipoproteína, determinando um acréscimo adicional no seu risco cardiovascular.³⁶

A hipercolesterolemia que ocorre em crianças soropositivas tem características peculiares, embora também possa estar associada ao uso de inibidores da protease [especialmente ritonavir (RTV) e nelfinavir (NFV)].⁴⁰ Entretanto, nas crianças, a

hipercolesterolemia também guarda uma relação inversa com carga viral e direta, com categoria três na classificação da SIDA pelo “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC - USA). A hipertrigliceridemia está associada ao uso dos inibidores da protease e à presença de obesidade, a exemplo do que acontece nos adultos.⁶⁸ Estudos sugerem que maturação sexual tem um papel importante no impacto dos inibidores da protease na indução de anormalidades do perfil lipídico, sendo significativamente mais frequentes e graves após a puberdade.⁶⁹

Outro efeito aterogênico dos inibidores da protease encontrado *in vitro* é a maior expressão do CD36 – receptor do LDL oxidado - em macrófagos de pacientes soropositivos, implicado no aumento de colesterol intracelular nas células endoteliais, formação das células espumosas e aceleração da aterosclerose. Por outro lado, interessantes estudos têm demonstrado que agentes terapêuticos da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos diminuem, em modelo experimental, a expressão do CD36, o que pode resultar na diminuição do efeito aterogênico dos inibidores da protease quando da associação das duas classes de medicamentos.⁷⁰ Descreve-se também um estado pró-trombótico nos adultos em uso de inibidores da protease – com aumento de fibrinogênio e do fator inibidor da ativação do plasminogênio tipo I - o que pode determinar um acréscimo no risco de eventos isquêmicos nesses pacientes.⁷¹

Há uma maior incidência de infarto ou acidente vascular encefálico nos pacientes usuários de TARV que evoluem com lipodistrofia, fenômeno frequente nessa população e também mais fortemente associado ao uso de inibidores da protease. Esse efeito pode estar relacionado com a indução de mais apoptose e fibrose, maiores densidade vascular e infiltração por macrófagos do tecido gorduroso destes pacientes, achados relacionados a maiores concentrações de fator de necrose tumoral α e interleucina 6. A menor diferenciação do tecido gorduroso, que evolui para a

lipodistrofia, determina aumento da leptina e diminuição da adiponectina, efeito relacionado à intolerância à glicose.^{72;73} Entretanto, ainda não há completo entendimento das causas da lipodistrofia no VIH+: provavelmente outros fatores estão implicados, como comportamento sexual de risco e nadir de linfócito T CD4+ (diferença entre os menores valores de linfócito T CD4+ de toda a vida do indivíduo e o atual).⁷⁴

A distribuição centrípeta da gordura corporal aumenta o risco de desenvolver síndrome metabólica, com um perfil lipídico menos favorável: níveis baixos de HDL-colesterol e altos, de triglicérides,⁷⁵ além de maiores níveis da forma oxidada do LDL-colesterol. O risco também varia segundo carga viral, índice de massa corporal e escolaridade, sugerindo que aspectos comportamentais (principalmente relacionadas à atividade física) também podem influenciar na sua ocorrência.^{76;77} Não há consenso, porém, se modificações dietéticas trariam vantagens a esses pacientes.⁷⁸⁻⁸¹

Associado ainda à lipodistrofia descreve-se a disfunção do sistema nervoso autônomo, manifestando-se como uma menor variabilidade da frequência cardíaca⁸² e maior modulação adrenérgica, características consideradas também de risco cardiovascular.⁸³

Se ainda não há o completo entendimento da fisiopatologia da lipodistrofia no adulto em uso de TARV, menor ainda o é na criança. A mudança de padrão e gravidade da lipodistrofia parece ser dependente da maturação sexual, atingindo as características da distribuição da gordura corporal do adulto em uso dessas medicações apenas no final da adolescência.⁸⁴

Após a introdução da TARV a obesidade tornou-se mais freqüente que a desnutrição entre os adultos vivendo com VIH, especialmente nos com linfócito T CD4+ acima de 200 células/mm³. Este fator pode agravar ainda mais o desequilíbrio metabólico dos pacientes, devendo ser monitorado e controlado.⁸⁵

Manifestações extracoronarianas da aterosclerose também são encontradas em pacientes soropositivos jovens, mesmo na ausência de evidências de doença cardíaca isquêmica. Observam-se obstruções carotídeas associadas a intensas calcificações, sugerindo outras vias fisiopatológicas que induzam à estenose carotídea e complicações trombofílicas.⁸⁶

1.3.3 Espessura médio-intimal carotídea como marcador precoce da aterosclerose de pacientes com SIDA

A partir do final da década de 80 do século passado surgiram evidências de que a espessura médio-intimal carotídea poderia ser utilizada como um marcador não-invasivo precoce da aceleração da progressão da aterosclerose em adultos. Foram identificadas associações positivas entre sua espessura e diversos fatores de risco para aterosclerose, como dislipidemia, fumo, sexo masculino e idade.⁸⁷

Em crianças crescem as evidências de que também se podem detectar alterações anátomo-funcionais arteriais, principalmente a partir da 2ª década. Fatores de risco como obesidade,^{88;89} hipertensão arterial sistêmica,⁹⁰ dislipidemia,⁹¹ tabagismo⁹², intolerância à glicose⁹³ e história familiar precoce para aterosclerose⁹⁴ ou agravos, como insuficiência renal crônica,⁹⁵ diabetes melito⁹⁶⁻⁹⁸ e desnutrição materna durante a gestação⁹⁹ têm sido implicados em alterações funcionais arteriais e aumento do espessura médio-intimal a partir desta idade.

Além da associação encontrada entre a presença dos fatores de risco e a espessura médio-intimal carotídea, evidências demonstram que a aceleração da progressão da aterosclerose dessas crianças e adolescentes depende em parte do grau de inflamação que tais fatores de risco induzem no indivíduo, corroborando com os estudos em adultos que apontam para a inflamação como um mecanismo fisiopatológico

importante na gênese e progressão da aterosclerose.¹⁰⁰ Apesar de tais achados, não há consenso se um estado inflamatório na infância – evidenciado por níveis elevados de proteína C reativa – pode determinar aumento da espessura médio-intimal na infância³⁸ ou na idade adulta.⁹²

Estudos realizados em crianças e adolescentes soronegativas para o VIH, mas acometidas por outras infecções agudas graves, demonstraram que se pode detectar aumento da velocidade do processo aterosclerótico por infecções. Demonstrou-se em tais estudos aumento da espessura médio-intimal carotídea mesmo após um curto período de três meses. Isto parece acontecer porque a infecção aguda determina processo inflamatório e reações auto-imunes que, por sua vez, levam a modificações no perfil lipídico: diminuição trans-infeciosa de HDL-colesterol e aumentos da relação entre LDL-colesterol total e do LDL-colesterol oxidado. Estas alterações, associadas à liberação de citocinas, ao aumento da proteína C reativa e às alterações hormonais podem, em conjunto, determinar lesão endotelial e, conseqüentemente, espessamento do complexo médio-intimal carotídeo.¹⁰¹ Outras infecções, como pela *Chlamydia pneumoniae*, também parecem determinar aceleração da progressão da aterosclerose nessa faixa etária: há a associação entre soropositividade para este agente e aumento da espessura médio-intimal carotídea de aorta de crianças na segunda década.¹⁰²

Há poucos estudos sobre o impacto da infecção pelo VIH na espessura médio-intimal carotídea. Em adultos, estudos de coortes têm demonstrado espessura médio-intimais significativamente maiores nos pacientes VIH+, sendo a dislipidemia, o sobrepeso, níveis baixos de linfócito T CD4+ e a lipodistrofia (e níveis elevados da proteína de quimioatração monocítica – MCP-1 que se associa à lipodistrofia) os fatores de maior impacto nesse espessamento, mais do que a influência da TARV per si.¹⁰³⁻¹⁰⁹ Um interessante estudo do tipo coorte sobre o uso desse método não-invasivo em pacientes adultos soropositivos demonstrou que há a aceleração da aterosclerose nesses

pacientes, que podem ser controladas por medidas simples, como redução do tabagismo, utilização de drogas hipolipemiantes e troca de esquemas de TARV – livres de inibidores da protease – demonstrada pela sua diminuição da espessura médio-intimal carotídea, o que abre novas perspectivas no controle do seu risco cardiovascular.¹¹⁰

Em crianças há apenas dois estudos sobre espessura médio-intimal carotídea e SIDA, ambos em países desenvolvidos. Bonnet¹⁷ em Paris descreve que, apesar de encontrar associação positiva estatisticamente significativa entre a infecção pelo VIH e alterações da dilatação mediada pelo fluxo de artéria braquial, não encontrou diferença em relação à espessura médio-intimal carotídea, e essas não tiveram associação positiva com regime terapêutico ou dislipidemia. Já Charakida, em Londres, evidenciou associação positiva de espessura médio-intimal carotídea e infecção pelo VIH em crianças, sendo que nas que utilizavam inibidores da protease esta associação era ainda mais forte.¹¹¹ Considerando as possíveis diferenças entre populações soropositivas pediátricas de países com graus de desenvolvimento distintos, decorrentes das prováveis interações entre a doença e qualidade de vida ou de assistência das mesmas, estudos sobre a evolução da aterosclerose em amostras pediátricas de países como o nosso podem contribuir para um melhor planejamento, em nível mundial, de estratégias de prevenção de eventos isquêmicos de pacientes soropositivos em longo prazo.¹¹²

1.4 Outras alterações cardiovasculares encontradas nos pacientes com SIDA

1.4.1 Prevalência de complicações cardiovasculares da SIDA em crianças e adolescentes, não relacionadas à aterosclerose

As complicações cardiovasculares da SIDA em crianças e adolescentes parecem ser de alta prevalência, mesmo nos assintomáticos. Nos infectados por transmissão

vertical, mas tratados adequadamente com terapia anti-retroviral combinada (TARV), descreve-se uma prevalência de complicações cardiovasculares em torno de 25% aos 10 anos de idade,¹¹³ havendo relação direta entre estas e o tempo de doença ou seu estágio. As anormalidades mais comumente evidenciadas são distúrbios da condução elétrica.¹¹⁴ Em países onde não está disponível a utilização da TARV, descrevem-se prevalências de até 77% de comprometimento miocárdico, muitas das vezes em crianças sem manifestações de disfunção cardíaca – sendo mais freqüentemente descritas dilatações e hipertrofias ventriculares - sugerindo a importância da avaliação cardíaca sistemática de todo o paciente soropositivo.^{115;116}

A presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo pode ser evidenciada nos nascidos de mães soropositivas, mesmo nos que não foram infectados pelo VIH. Isto demonstra que, nesses pacientes, as condições intra-uterinas podem influenciar a função ventricular no período pós-natal, sendo este efeito mais evidente nos primeiros meses de vida.¹¹⁷

Após a introdução da TARV houve uma mudança significativa da incidência e da gravidade das alterações cardíacas, tanto em crianças como em adultos. Alterações antes comuns, como derrames pericárdicos com tamponamento, disfunção ventricular com franca manifestação de insuficiência cardíaca congestiva¹¹⁸ ou endocardite¹¹⁹ são atualmente bem mais raras.¹⁵

Há uma associação negativa entre níveis de linfócito T CD4+ e função sistólica de ventrículo esquerdo na primeira infância, mas não há consenso se essa tendência se mantém durante sua evolução.^{120;121} Crianças e adolescentes portadoras do VIH com níveis séricos normais de imunoglobulina G ou em tratamento de reposição de imunoglobulinas apresentam mais freqüentemente função e estrutura ventriculares normais, sugerindo mediação imunológica na remodelação ventricular esquerda induzida pela SIDA.¹²² Há também associação positiva entre a presença e intensidade de

dilatação ventricular e carga viral e associação negativa, com níveis de linfócito T CD4+.³⁵

Estudos experimentais demonstram que, além da patogenicidade direta do VIH ao miocárdio – induzindo citólise e deposição de imunoglobulinas endógenas no miocárdio¹²³ – descreve-se que a infecção pelo VIH induz a aumento da apoptose miocárdica, por vias mediadas por receptores ou controlada por vias mitocondriais. Esta apoptose parece guardar relação direta com níveis de gp 120 (uma glicoproteína da superfície do envelope do vírus, com peso molecular de 120 kilodaltons) e fator de necrose tumoral α .¹²⁴ A associação negativa entre carga viral e função ventricular corrobora tais achados.^{21;125} Além disto, a presença de lipopolissacarídeos bacterianos pode amplificar a disfunção ventricular, com maior infiltração de linfócito T CD8+ no miocárdio e maior expressão de receptores do VIH na presença de tais antígenos.¹²⁶ Anatomicamente, evidencia-se aumento da nitração dos miócitos (maior depósito de nitrogênio intracelular) dos pacientes acometidos, com menor infiltração de linfócitos e mais de macrófagos, o que diferencia a miocardite por VIH da causada por outros agentes patogênicos.^{124;127}

A imunodepressão causada pela SIDA pode determinar maior risco de miocardite por outros patógenos. Há a detecção de genoma de diversos vírus em miocárdio de crianças e adolescentes em estágios avançados da SIDA. Na maioria dos casos estas crianças evoluem clinicamente para miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva.¹²⁸

Como dito anteriormente não há necessariamente sinais clínicos nas crianças e adolescentes com comprometimento cardíaco pela SIDA,¹²⁹ mas há algumas doenças indicativas da SIDA que determinam maior risco cardiovascular. As formas rapidamente progressivas estão geralmente associadas a aumentos de frequências cardíaca e respiratória e diminuição de fração de encurtamento de ventrículo esquerdo,

geralmente relacionado a maiores níveis de cargas virais e menores, da contagem dos linfócitos T CD8+.¹³⁰ Descreve-se também relação inversa entre estado nutricional e massa ventricular esquerda, sugerindo um aumento do tônus simpático nos pacientes mais gravemente acometidos.¹³¹ A presença de encefalopatia parece estar associada com queda progressiva da fração de encurtamento de ventrículo esquerdo.¹²¹

Em adultos, a hipertensão pulmonar tem sido considerada uma marcadora de mau prognóstico nos pacientes que vivem com o VIH,¹³² especialmente nos com níveis de linfócito T CD4+ abaixo de 200 células/mm³.¹³³ A lesão histopatológica mais freqüentemente encontrada é a arteriopatia pulmonar plexogênica,¹³⁴ e o mecanismo fisiopatológico parece ser mediado pela ação da endotelina: seu bloqueio pode controlar o desenvolvimento dessa complicação.¹³⁵ Na infância, a hipertensão pulmonar parece ser uma co-morbidade freqüente na evolução crônica da SIDA, com aparente diminuição de sua prevalência após a introdução da TARV. Assim como nos adultos, é relacionada a infecções broncopulmonares de repetição.^{136;137}

Não há consenso se os pacientes soropositivos adultos têm mais ou menos risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica. Se por um lado demonstra-se que há uma tendência à hipotensão em pacientes idosos soropositivos, talvez decorrente de disfunção autonômica¹³⁸ – que parece melhorar com o uso da TARV¹³⁹ - por outro se descreve risco maior de hipertensão arterial em pacientes que utilizam determinados medicamentos, como lopinavir/ritonavir (LPV/r), decorrente da tendência ao aumento do índice de massa corporal de seus usuários.¹⁴⁰ De qualquer forma, pacientes soropositivos e hipertensos apresentam risco aumentado de desenvolver eventos relacionados à aterosclerose ou lesão renal, devendo sua monitoração fazer parte constante do acompanhamento dos pacientes com SIDA.¹⁴¹

Outra complicação cardiovascular associada à infecção pelo VIH é a maior incidência de arritmias: alterações do intervalo PR, extra-sístoles e aumento de intervalo

QT corrigido são descritos em qualquer idade, mesmo sem associação com a TARV.¹⁴²⁻

¹⁴⁴ Tais alterações podem determinar maior risco de morte. O aumento do QT corrigido é descritos em adultos tanto relacionado ao comprometimento miocárdico pelo VIH quanto pelo uso de alguns antibióticos, como o trimetropim/sulfametoxazol e a pentamidina.¹⁴⁵

1.4.2 Outros efeitos cardiovasculares da terapia anti-retroviral combinada

A hipertensão pulmonar, também muito incidente nessa população, é outra forma de arteriopatia que pode ser relacionada com o uso de TARV. Sua ocorrência diminuiu muito na primeira fase do tratamento anti-retroviral [quando se utilizava apenas zidovudina (AZT), estavudina (d4T) e didanosina (ddI)], mas com o surgimento posterior da TARV (com associação de em média três medicamentos de pelo menos duas classes) e a inclusão dos inibidores da protease houve novo recrudescimento de sua incidência. Esse efeito pode ocorrer por disfunção mitocondrial de células endoteliais, que por sua aumenta a liberação de endotelina E-1, estimulando a proliferação de células musculares lisas vasculares.¹⁴⁶

Com relação ao miocárdio, ainda não há consenso sobre os efeitos da exposição à terapia anti-retroviral sobre o mesmo.^{6;147-149} Alguns estudos demonstram lesão direta à mitocôndria de miócitos de pacientes utilizando esta combinação medicamentosa, por depleção de DNA e polipeptídeos mitocondriais^{150;151} ou por aumento da produção de radicais livres pelas mitocôndrias de miócitos, que determinariam lesão de DNA.¹⁵² Em modelos animais, essa lesão parece ocorrer de forma independente à ação da infecção per si, evoluindo com frequência para insuficiência cardíaca congestiva descompensada.^{153;154} É possível que a deficiência de magnésio amplifique esses efeitos, por diminuição da glutatona de células sangüíneas – o que diminui

propriedades anti-oxidantes do sangue – e aumento de tromboxane A2. Tais fenômenos induzem maior fibrose cardíaca, especialmente em nível atrial.¹⁵⁵ Da mesma forma, descreve-se aumento de massa ventricular e disfunção diastólica em pacientes com o emprego dessas drogas, com fisiopatologia ainda não completamente compreendida.¹⁵⁶ Contrapondo-se a todos esses argumentos, séries recentes em humanos mostram segurança no uso, ou mesmo recuperação da disfunção ventricular com a utilização crônica de TARV, mesmo no período perinatal, demonstrando que o efeito dessas medicações na função ventricular está longe do completo entendimento e que possa haver outros fatores de confusão envolvidos.^{6:157}

Outra complicação descrita da TARV é a maior incidência de arritmias. Há relatos, por exemplo, de aumento do intervalo PR em pacientes soropositivos utilizando o inibidor da protease atazanavir (AZV).¹⁵⁸ É descrito também prolongamento do intervalo QT em pacientes em uso de alguns outros inibidores da protease – lopinavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) e saquinavir (SQV) – ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, como o efavirenz (EFV).¹⁵⁹ O mecanismo proposto para explicar este efeito é a inibição gênica da expressão de canais de potássio, o que aumenta o risco do desenvolvimento de arritmias ventriculares graves como a *torsade de pointes*,¹⁶⁰ risco esse que parece ser ainda maior em pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite C.¹⁶¹

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar o perfil de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com VIH/SIDA.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar variáveis sócio-demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose ou marcadores humorais relacionados à aterosclerose, sinais compatíveis com repercussões cardiovasculares e antropometria entre os grupos de crianças e adolescentes VIH+ e VIH-.
- Comparar parâmetros funcionais e estruturais, vasculares e cardíacos, de crianças e adolescentes VIH+ e VIH-.
- Determinar as associações entre espessura médio-intimal carotídea e outras variáveis sócio-demográficas, fatores de risco, marcadores humorais e condições clínicas associadas à SIDA no grupo de crianças e adolescentes soropositivos.
- Determinar as associações entre disfunção de ventrículo esquerdo (considerado diminuição de fração de encurtamento, aumento da relação átrio esquerdo/aorta e aumento do diâmetro de ventrículo esquerdo) e outras variáveis sócio-demográficas, fatores de risco, marcadores humorais e condições clínicas associadas à SIDA no grupo de crianças e adolescentes soropositivos.

3 MÉTODOS

3.1 População

As crianças e adolescentes soropositivas de Santa Catarina, em sua maioria, são atendidos no Serviço de Atendimento Especial para SIDA (SAE/SIDA) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), localizado em Florianópolis, centro de referência estadual para a doença. Praticamente todas as crianças e os adolescentes soropositivos do estado são atendidos no regime do Sistema Único de Saúde (SUS).

No grupo VIH+, todas as crianças e adolescentes que compareceram no ambulatório do SAE-SIDA com idades entre sete e 18 anos no período de outubro de 2005 e abril de 2006 foram consecutivamente recrutadas a participar do estudo. No grupo dos controles foram também recrutados, consecutivamente, todos os menores que compareceram ao ambulatório de triagem de Cardiologia Pediátrica do mesmo hospital, referenciadas por ausculta de sopro ou dor precordial, nos quais se afastou causa estrutural cardíaca por intermédio de exame clínico, ecocardiograma e eletrocardiograma e soronegatividade para o VIH por método de ELISA. Estes deveriam preencher os critérios de inclusão e foram pareados aos indivíduos do grupo caso segundo sexo, idade e classe econômica. Este pareamento foi realizado respeitando-se a proporcionalidade em relação a sexo e idade da população do ambulatório do SAE/SIDA. O pareamento do grupo controle segundo classe econômica foi feito após análise de classificação econômica de cerca de 20 crianças e adolescentes do grupo caso e calculado sua média.

3.2 Critérios de inclusão

3.2.1 Crianças e adolescentes VIH positivos

- Infecção comprovada pelo VIH.
- Idade entre sete e 18 anos completos.

3.2.2 Grupo controle

- Sorologia negativa para VIH.
- Idade entre sete e 18 anos completos.

3.3 Critérios de não-inclusão

3.3.1 Crianças e adolescentes VIH positivos

- Neoplasia maligna.
- Cardiopatia congênita.
- Anomalias cromossômicas.
- Dislipidemia familiar ou secundária, que não pela SIDA.
- Diabetes melito.
- Hipotireoidismo.
- Outras doenças crônicas que não a SIDA.
- Quadro infeccioso no dia da coleta.

3.3.2 Grupo controle

- Neoplasia maligna.
- Cardiopatia congênita.
- Anomalias cromossômicas.

- Obesidade.
- Diabetes melito.
- Dislipidemia familiar ou secundária.
- Hipertensão arterial.
- Insuficiência renal crônica.
- Hipotireoidismo.
- Outras doenças crônicas.
- Quadro infeccioso no dia da coleta.

3.4 Metodologia

Tratou-se de um estudo observacional, do tipo caso-controle. A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário estruturado (Apêndice 1), exame clínico e antropométrico, coleta de sangue para análises após jejum de 10 a 12 horas, realização de radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma com “Doppler” colorido e ultra-sonografia de artéria carótida direita. Foram recrutados consecutivamente todas as crianças e adolescentes que preencheram os critérios de inclusão e que compareceram ao seu atendimento ambulatorial de rotina.

3.4.1 Procedimentos

Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Idade, em anos completos.
- Sexo.
- Classificação econômica: segundo Critério de Classificação Econômica Brasil.¹⁶²

- Escolaridade dos pais: classificados de forma categórica em ensino fundamental incompleto e completo.¹⁶³
- História familiar positiva para risco de aterosclerose, considerando história de doença coronariana precoce se presente em parentes de 1º grau masculinos com menos de 55 anos e femininos com menos de 65 anos; considerando-se história positiva para óbito por infarto agudo do miocárdio (IAM) ou história de acidente vascular encefálico (AVE) se positiva em parentes de 1º grau de qualquer idade.¹⁶⁴
- Estimativa de atividade física, que foi avaliado por meio da utilização de Pedômetro Eletrônico Techline BP148®, por no mínimo 24 horas, onde era solicitado aos pais e/ou responsáveis que anotassem o número de passos (“steps”) assim como datas e horas exatas de retirada do aparelho (as data e horas exatas de colocação eram previamente anotadas quando da colocação do mesmo). Para fins de cálculo, determinava-se o número de passos por hora e multiplicava-se esse valor para 24 horas, estimando-se assim o número de passos médio por dia. Considerou-se como ponto de corte para classificar uma criança ou adolescente como ativo se dava mais de 15.000 passos ao dia, para o sexo masculino, e mais de 12.000, para o feminino. Também para estimativa de intensidade de atividade física, utilizou-se o Questionário de Atividades Físicas de Lazer de Godin e colaboradores.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷
- Quantidade de gorduras na dieta, por meio de questionário semiquantitativo de Thompson, que categoriza as dietas em “ideal” até 17, “saudável” de 18 a 21, “típica” de 22 a 24, “relativamente alta” de 25 a 27 e “elevada ingestão de gorduras” a partir de 27 pontos.¹⁶⁸ Considerou-se “saudável” quando a pontuação era menor que 18.^{169;170}

- Quantidade de fibras na dieta, também por meio do mesmo questionário em relação à ingestão de fibras, considerado “ideal” se maior que 30, “relativamente baixo” de 20 a 29 e “baixo a ponto de deficiência de ingestão de vitaminas e oligoelementos” se menor que 20 pontos¹⁶⁸. Considerou-se adequado quando a pontuação era maior ou igual a 30.^{169;170}
- Análise quantitativa da dieta, por meio de inquérito alimentar de um dia típico, quando tanto a criança como seu responsável eram entrevistados simultaneamente. Os dados foram analisados por intermédio de Programa Diet Pro 4.0 quanto às quantidades de calorias, de colesterol, de ácidos graxos poliinsaturados totais, monoinsaturados e saturados, de proteínas, de carboidratos, de gorduras totais, de fibras alimentares, de ferro, de cálcio, de potássio e de sódio. Além da análise quantitativa de tais nutrientes, os dados foram categorizados segundo adequação para a idade de cada constituinte da dieta, sendo consideradas quantidades excessivas de lipídeos, ácidos graxos saturados e colesterol se maior que 30% do volume calórico total, maior que 10% do volume calórico total, maior que 300 mg/dia, respectivamente. Considerouse ingestão excessiva de sódia mais de 4 g/dia. Em relação a ingestão de fibras, considerou-se insuficiente se menor que a quantidade, em gramas, determinada pela seguinte fórmula:¹⁶⁸

$$\text{Fibra alimentar (gramas)} = \text{idade (anos)} + 5$$

- Horas de lazer inativo: as crianças ou adolescentes e seus responsáveis eram argüidos quanto ao número de horas de lazer utilizadas com televisão, jogos eletrônicos e/ou computador, por dia. Considerou-se desejável estas práticas por no máximo duas horas/dia.¹⁷¹

- Presença ou não de tabagismo e idade em que fumou pela primeira vez, onde se perguntou: “quantos cigarros fumou na última semana” e “com quantos anos você provou cigarro pela primeira vez”, por meio de um questionário por escrito;
- A imagem corporal foi avaliada por meio de demonstração de uma escala de nove silhuetas¹⁷² e solicitou-se à criança sua classificação; feito esta, o pesquisador também realizou a classificação da criança (Apêndice 1).
- A definição de casos de SIDA em crianças com até 12 anos foi feita segundo “Critérios de Definição de Casos de SIDA em Adultos e Crianças”, do Ministério da Saúde. É considerado caso de SIDA segundo critério CDC adaptado: evidência laboratorial da infecção pelo VIH em crianças para fins de vigilância epidemiológica, acrescido de evidência de imunodeficiência (diagnóstico de pelo menos duas doenças indicativas de SIDA de caráter leve e/ou diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de SIDA de caráter moderado ou grave e/ou contagem de linfócitos T CD4+ menor que o esperado para a idade atual). Esses dados foram coletados por meio do questionamento dos responsáveis e da análise dos prontuários do paciente (prontuário geral do HIJG e prontuário do SAE/SIDA).¹⁷³
- A definição de casos de SIDA em crianças e adolescentes com 13 anos ou mais foi feita segundo “Critérios de Definição de Casos de SIDA em Adultos e Crianças”, do Ministério da Saúde. Foi considerado caso de SIDA segundo critério CDC adaptado: existência de dois testes de triagem reagentes ou um confirmatório para detecção de anticorpos anti-VIH, acrescido de evidências de imunodeficiência (diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de SIDA e/ou contagem de linfócitos T CD4+ < 350 células/mm³). A forma de coleta dos dados foi feita exatamente como nas crianças menores.¹⁷³

Em relação à terapêutica, foram questionadas as utilizações, no momento da coleta, de reposição de imunoglobulinas, além de qualquer medicamento da terapia anti-retroviral atualmente utilizado. Esses dados foram confrontados com os dados do prontuário do Serviço de Atenção Especial à SIDA do HIJG e da lista de crianças e adolescentes em regime ambulatorial de utilização de imunoglobulinas do referido serviço de atendimento.

O exame físico consistiu em:

- Medida de frequência cardíaca e respiratória durante 1 minuto, ausculta pulmonar e cardíaca e palpação hepática.
- Estadiamento da maturação sexual de Tanner, por autoclassificação: a escala era mostrada à criança ou adolescente.^{174;175}
- Pesagem com balança digital com precisão de 100 gramas. As crianças e adolescentes usaram roupas leves e estavam sem sapatos no momento da pesagem.¹⁷⁶
- Medida da estatura usando um estadiômetro com precisão de um milímetro. Tomaram-se como pontos de referência o vértex e a região plantar. Com o observador ao lado direito do avaliado (subindo em um banco se necessário). A criança ou adolescente posicionou-se em pé, com os pés descalços e unidos, procurando ter o estadiômetro em contato com o calcanhar, a cintura pélvica, a cintura escapular e a região occipital. A cabeça ficou em posição de Frankfurt (olhar a 90° em relação ao eixo maior do corpo). Tomou-se como ponto de referência o ponto mais alto da cabeça no final de uma inspiração. A estatura foi aferida três vezes, e foi calculada a média das medidas, solicitando ao examinado que saísse e retornasse à posição.¹⁷⁶ Considerou-se baixa estatura se

menor que o 5º percentil para idade e sexo, segundo critério do “National Center for Health Statistics (CDC-USA)”.¹⁷⁷

- Índice de massa corporal: foi calculado pela fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (em quilogramas)}}{\text{estatura (em metros)}^2}$$

Foi considerado sobrepeso se percentil ≥ 85 ou obeso se percentil ≥ 95 para idade e sexo, segundo critério do CDC-USA.¹⁷⁷

As pregas cutâneas foram aferidas com plicômetro científico (Cescorf®), com precisão de 100 micrômetros.

- Prega tricípital, que foi mensurada tomando-se como referência o ponto médio entre o processo acromial da escápula e o processo do olécrano da ulna, na face posterior do braço. Com o observador atrás do avaliado, posicionado este de pé com os braços relaxados ao longo do corpo. A medida foi aferida por três vezes e calculou-se a média.¹⁷⁶
- Prega subescapular, que foi mensurada tomando-se como ponto de referência um ponto a dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula. Com o observador atrás do avaliado, este posicionado de pé com os braços relaxados ao longo do corpo. A prega foi feita diagonalmente a partir da referência anatômica. Aferida por três vezes, calculou-se a média.¹⁷⁶
- Prega bicipital, avaliada com a criança em pé, de frente para o avaliador, onde se media dobra cutânea na projeção do ponto meso-umeral na face anterior do braço. A dobra cutânea foi tomada no sentido longitudinal por três vezes e calculado sua média.¹⁷⁶

- Prega supra-ilíaca, estando a criança em pé, de lado para o avaliador, quando se fez a medida do ponto médio da distância entre a última costela e o ponto “supracristale”. A dobra cutânea foi tomada no sentido horizontal por três vezes e calculada sua média.¹⁷⁶
- O índice tronco:membros foi calculado segundo a seguinte fórmula e considerado anormal se acima do quarto quartil entre as crianças soronegativas:

$$\text{ITM} = \frac{\text{PSE} + \text{PSI}}{\text{PT} + \text{PB}}$$

Onde:

ITM = índice tronco:membros

PB = prega bicipital

PSE = prega subescapular

PSI = prega supra-ilíaca

PT = prega tricipital

- A circunferência pélvica foi medida tomando-se como ponto de referência a maior porção da região glútea. Com o observador no lado direito do avaliado, posicionado de pé, com coxas unidas e braços ao longo do corpo. Foi aferida por três vezes e calculou-se sua média.¹⁷⁶
- A circunferência abdominal foi medida imediatamente acima do nível da crista ilíaca, com o observador à frente do avaliado, posicionado de pé e braços ao longo do corpo. Fez-se a mensuração no menor perímetro do abdome, tomando-se cuidado de manter o plano horizontal, após uma expiração normal.¹⁷⁸ Foi aferida por três vezes e calculada a sua média.¹⁷⁶

- A circunferência abdominal foi considerada aumentada se acima do nonagésimo percentil para idade e sexo.¹⁷⁸
- A lipodistrofia foi analisada clinicamente, evidenciando-se a presença de bochechas encovadas, atrofia de nádegas, veias proeminentes em membros superiores, atrofia de membros, diminuição de pregas cutâneas periféricas e aumento das centrais, aumento de mamas, giba, adiposidade de axilas e índice tronco: membros.

- Os níveis de LDL-colesterol foram calculados usando a fórmula de Friedewald¹⁸² quando os níveis de triglicérides eram inferiores a 400 mg/dL.

$$\text{LDL} = \text{CT} - [\text{HDL} + (\text{TG}/5)]$$

Onde:

CT: colesterol total

HDL: lipoproteína de alta densidade

LDL: lipoproteína de baixa densidade

TG: triglicérides

- A fração não-HDL foi calculada subtraindo da concentração do colesterol total a concentração de HDL-colesterol.
- Foram utilizados como critérios de normalidade para os lípides e lipoproteínas aqueles definidos pela I Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (Tabela 1).¹⁸³
- Para a fração não-HDL utilizou-se o critério do estudo Bogalusa (Tabela 1).¹⁸⁴

Tabela 1 - Níveis lipídicos recomendados pela I Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência e Estudo Bogalusa

Fração lipídica	Idade	Desejável (mg/dL)	Limítrofe (mg/dL)	Anormal (mg/dL)
CT	7 a 18 anos	< 150	150-169	≥ 170
LDL-C	7 a 18 anos	< 100	100-129	≥ 130
HDL-C	7 a 18 anos	≥ 45		
TG	7 a 18 anos	< 100	100-129	≥ 130
n-HDL	7 a 18 anos	< 160		

Legenda:

CT: colesterol total

HDL-C: lipoproteína de alta densidade

LDL-C: lipoproteína de baixa densidade

n-HDL: não – HDL colesterol

TG: triglicérides

- Os níveis de glicose foram determinados utilizando-se o método enzimático colorimétrico, considerado normal se menor que 100 mg/dL.¹⁸⁵
- Os níveis de hemoglobina glicada foram determinados utilizando cromatografia, considerado normal entre 4,8 a 6%.¹⁸⁶
- Os níveis de proteína C reativa foram determinados utilizando imunonefelometria, pelo método de alta sensibilidade, considerado ideal se abaixo de 3mg/L.¹⁸⁷
- A presença de dímero D foi determinada utilizando o método enzimático com detecção final por fluorescência, considerado normal se negativo.¹⁸⁸
- Os níveis de fibrinogênio foram determinados utilizando o método de turbidimetria, considerados normais os valores entre 1,5 e 3,75 g/L.¹⁸⁹
- A presença do produto da degradação do fibrinogênio foi determinada utilizando o método de aglutinação por látex, considerado ideal se ausente.¹⁹⁰

- Os níveis de renina foram determinados utilizando radioimunoensaio, considerados normais segundo idade: entre 1,9 e 41,1 pg/mL e entre 1,25 e 23,1 pg/mL para crianças e adolescentes, respectivamente.¹⁹¹
- Os níveis de uréia foram determinados utilizando o método cinético de detecção por ultravioleta, considerados normais os valores entre 15 e 45 mg/dL.¹⁹²
- Os níveis de creatinina foram determinados utilizando o método enzimático cinético colorimétrico. Foram considerados normais os valores de “clearance” de creatinina acima de 50 ml/min, calculados por intermédio da fórmula:

$$\text{Cl creat} = \frac{E \times K}{\text{Creat}}$$

Onde:

Cl creat: *clearance* de creatinina

Creat: nível sérico de creatinina

E: estatura (em centímetros)

K: constante (0,55 para menores de 12 anos, 0,55 para adolescentes femininos e 0,7 para adolescentes masculinos)¹⁹³

- Os níveis de cortisol foram determinados utilizando quimioluminescência, sendo considerados normais os valores entre 5 e 25 µm/dL.¹⁹⁴
- Os níveis de linfócitos T CD4+ foram determinados utilizando citometria de fluxo, sendo considerado indicativo de imunodeficiência moderada se valores entre 200 e 500 células/mm³ e severa, se menores que 500 células/mm³.^{195;196}

- Os níveis de linfócitos T CD8+ foram determinados utilizando citometria de fluxo.¹⁹⁵
- A carga viral foi determinada utilizando o método NASBA, sendo detectados valores de cargas virais iguais ou superiores a 80 cópias/mL.¹⁹⁷
- A sorologia para o VIH foi realizada no grupo controle por método de ELISA, no mesmo momento em que eram avaliados os outros critérios de inclusão para o grupo.¹⁹⁸
- Os níveis de imunoglobulinas foram determinados utilizando imunonefelometria, sendo considerados os valores de normalidade:
 - Imunoglobulina G: 630 a 1510 mg/dL.
 - Imunoglobulina M: 50 a 370 mg/dL.
 - Imunoglobulina A: 70 a 380 mg/dL.¹⁹⁹
- Os níveis de tiroxina livre foram determinados utilizando quimioluminescência, sendo considerados normais os valores entre 0,73 a 2,01 ng/dL.²⁰⁰
- Os níveis de hormônio tireoestimulante foram determinados utilizando quimioluminescência, sendo considerados normais os valores entre 0,4 a 4 µUI/mL.²⁰⁰

A avaliação radiográfica consistiu em realização de radiografia simples de tórax, com a criança em pé em posição antero-posterior, em inspiração, e o diagnóstico consistiu em determinação da presença de cardiomegalia (índice cardiotorácico maior que 0,5) e/ou infiltrados pulmonares.²⁰¹

A avaliação eletrocardiográfica consistiu em realização de eletrocardiograma convencional, quando se pesquisou alterações difusas da repolarização, arritmias, sobrecargas atriais ou ventriculares, taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular ou

intraventricular, segundo idade, por intermédio dos critérios do “Texas Children Hospital”.^{202;203}

A avaliação ecocardiográfica foi realizada em aparelho Aloka (Tóquio, Japão) de ultra-sonografia, modelo Pro Sound SSD 4000[®], com transdutor setorial de 5 MHz. As imagens foram arquivadas continuamente utilizando-se uma placa de captura “Digital Vídeo Creator 80 – Dazzle[®]” (Mountain View, USA), sendo posteriormente analisadas elegendo-se a imagem mais nítida de cada corte e feitas três medidas de cada parâmetro (por intermédio do programa Irfan View[®]), calculando-se posteriormente sua média.

Consistiu em:

- Avaliação da massa ventricular esquerda, por meio do método monodimensional, sendo as medidas realizadas no corte paraesternal, eixo curto, por intermédio da fórmula.²⁰⁴

$$\text{Massa VE} = 1,04 [(\text{DDVE} + \text{SIV} + \text{PPVE})^3 - \text{DDVE}^3] - 13,6\text{g}$$

Onde:

DDVE = diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo

PPVE = parede posterior de ventrículo esquerdo

SIV = septo interventricular

Calculou-se o índice de massa ventricular esquerda dividindo-se a massa pela estatura, em metros. Se acima de 99,8 g/m para meninos e 81 g/m para meninas, considerou-se hipertrofia ventricular esquerda.²⁰⁵

- Fração de encurtamento de ventrículo esquerdo, onde as medidas foram coletadas no corte paraesternal eixo curto, por intermédio da fórmula:

$$F_{Enc}\% = \frac{DDVE - DSVE \times 100}{DDVE}$$

Onde:

DDVE = diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo

DSVE = diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo

FEnc = fração de encurtamento

Considera-se normal fração de encurtamento de 28 a 44%.²⁰⁶

- As funções diastólicas dos ventrículos foram avaliadas analisando-se o fluxo diastólico das valvas átrio-ventriculares. Foram aferidas as velocidades máximas dos fluxos transvalvares no enchimento ventricular rápido (onda E) e na contratilidade atrial (onda A). Utilizou-se o critério de normalidade descrito na Tabela 2. Para fins de categorização e pela dificuldade de análise na infância das velocidades transvalvares segundo ciclo respiratório, utilizou-se, considerou-se normal da menor à maior velocidade transvalvar para a onda analisada, independente do ciclo respiratório²⁰⁷

Tabela 2 – Parâmetros de normalidade dos fluxos através da valva mitral durante a diástole

Parâmetro	Ventrículo esquerdo	
	Inspiração	Expiração
Pico da onda E da VM (cm/s)	85±11	92±14
Pico da onda A da VM (cm/s)	52±12	50±13
Relação onda E / onda A	1,72±0,42	2,00±0,64

Legenda:

VM: valva mitral

- A função global do ventrículo esquerdo foi avaliada por intermédio do índice de desempenho miocárdico (índice de Tei), avaliado por intermédio da fórmula:

$$\text{IDM} = \frac{a - b}{b}$$

Sendo:

a = intervalo intermitral (entre o fim de um fluxo mitral e o início do subsequente)

b = intervalo do fluxo de ejeção da valva aórtica

- Medidas da aorta, aos níveis do anel valvar (AV), do seio de valsalva (SV), da junção sinotubular (JS) e da aorta ascendente (AA), no corte paraesternal eixo longo. As medidas foram realizadas no ponto do máximo diâmetro no ciclo cardíaco. Foram consideradas normais se as relações variaram entre 1,18-1,56 para relação SV/AV; 0,95-1,28 para relação JS/AV e 0,97-1,35, para relação AA/AV.²⁰⁸
- Pressão pulmonar, que foi aferida de forma indireta por intermédio do tempo de aceleração do fluxo pulmonar.²⁰⁹ Para fins de análise, foram considerados anormais os valores abaixo de 100 ms, o que equivale a valores de pressão sistólica pulmonar acima de 40 mmHg.²⁰⁹
- As presenças de derrame pericárdico, sinais compatíveis com endocardite bacteriana ou marântica^{210;211} ou tumor intracardíaco^{212;213} foi realizada sob análise qualitativa, à ecocardiografia bidimensional.
- Espessura médio-intimal, utilizando-se o mesmo aparelho de ultrasonografia e transdutor linear de 7,5 MHz, com mesmo método de captura

da imagem. Eram selecionadas posteriormente as três imagens mais nítidas, em diástole arterial, e feito cinco medidas de cada imagem para fins de cálculo de média de espessura médio-intimal e o maior espessura de cada imagem, para cálculo de espessura máxima. Foram calculadas a média dos valores médios e a média dos valores máximos.^{17;111}

- Considerou-se espessura médio-intimal média maior que o esperado para a idade como alterado.^{214;215}

Após as análises de ecocardiografia, ultra-sonografia de carótidas, eletrocardiograma e radiografia de tórax, foi sorteado 10% da amostra (16 crianças e adolescentes) para reavaliação por um ecocardiografista, um radiologista e uma cardiologista pediátrica, todos experientes em análise dos exames sem o conhecimento de qual grupo pertenciam as crianças. Não houve qualquer diferença significativa entre essas análises diagnósticas e as previamente realizadas. Nas análises quantitativas, a variabilidade interobservador foi menor que 5%.

3.5 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão no dia seis de abril de 2005, sob o parecer substanciado nº 002/2005, decisão ratificada posteriormente pela CapPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo na sessão 471/05/07, realizada no dia cinco de maio de 2005. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, formulado segundo Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foi discutido entre os responsáveis e as crianças e os adolescentes, sendo aceito a inclusão no estudo se decisão de comum acordo. Quando se fez necessário, a criança e seu responsável recebiam auxílio alimentar e de

transporte no dia da coleta. As fotos foram autorizadas separadamente, por escrito, pelos responsáveis. Todas as crianças e adolescentes nos quais foram encontradas anormalidades cardiovasculares estão sob assistência no ambulatório de cardiologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

3.6 Tratamento Estatístico

O tamanho da amostra de crianças e adolescentes com VIH/SIDA foi calculado com base em uma população de cerca de 360 crianças e adolescentes matriculados no SAE/SIDA do Hospital Infantil Joana de Gusmão, com idades entre sete e 18 anos, utilizando-se o programa GraphPad StatMate 2.00 para Windows® n° 2604368 (San Diego, USA). Para fins de cálculo, considerou-se como significante uma diferença de 5 mg/dL nos níveis de HDL-colesterol de crianças e adolescentes VIH positivas e negativas. Utilizou-se o desvio-padrão de 10 mg/dL, que foi o valor encontrado em população da mesma faixa etária de Florianópolis, em estudo anterior.²¹⁶ O nível de significância considerado para o cálculo amostral foi de 5% (erro tipo I) e poder do teste de 80% (erro tipo II de 20%), perfazendo um total de 64 crianças e adolescentes em cada grupo. Considerando a possibilidade de perdas e a necessidade de estratificação, aumentou-se a amostra em 30%, totalizando 83 crianças e adolescentes em cada grupo. A estratificação por grupos de faixa etária diferente foi realizada para analisar eventuais influências de fatores como diferenças metabólicas relativas à maturidade sexual, ao tabagismo, aos perfis dietéticos e de atividade física diversos. A proporcionalidade entre o número de crianças e adolescentes de cada estrato (7 a 10, 11 a 14 e 15 a 18 anos) foi determinada por amostragem casual simples estratificada, proporcional ao número de crianças e adolescentes com VIH/SIDA de cada estrato, na sub-população de 7 a 18

anos, o que equivale a 62% (52 crianças), 24% (20 crianças) e 12% (10 adolescentes), respectivamente.

As variáveis contínuas paramétricas foram expressas em médias e desvios-padrões (DP), e comparadas por meio do teste t de Student não pareado, utilizando-se para isso o programa Graphpad Instat versão 3.00 para Windows 95, nº registro 2603598 (San Diego, USA). As contínuas não paramétricas, por meio de medianas e intervalos interquartílicos (IIQ) e comparadas por meio do teste de Mann-Whitney, utilizando-se o mesmo programa. As categóricas, por meio de prevalências e comparadas pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fischer, segundo o tamanho dos grupos, também se utilizando o mesmo programa. Para todas as análises, considerou-se significativo quando $p < 0,05$.

Para a análise multivariada do desfecho VIH+ contra VIH-, foi utilizada a regressão logística sobre as variáveis que apresentaram significância real ou marginal, à análise bivariada, pelo método anterógrado condicional, por intermédio do programa SPSS 10.0.5 (standard version, nº registro: 3665443, 27/11/99) (Chicago, USA). Para a análise dos desfechos secundários, espessura médio-intimal aumentada contra normal para idade e disfunção contra função normal do ventrículo esquerdo, utilizou-se também a regressão logística, com mesmo método e programa sobre as variáveis com associações significantes.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

Até atingir o tamanho amostral preconizado de 83 indivíduos, foi necessário recrutar 86 crianças e adolescentes VIH positivas e 90 VIH negativas, perfazendo perda de três e sete por cento, nos grupos caso e controle, respectivamente. Essas foram examinadas entre setembro de 2005 e abril de 2006.

No estado de Santa Catarina, as crianças e adolescentes VIH + são oriundas, na sua maioria, de famílias nas quais a infecção dos pais foi por uso de drogas ilícitas endovenosas. A essa característica normalmente se associa pobreza, irregularidade no acesso e monitoração de sua saúde e lares com poucas condições de higiene, saúde e nutrição. Devido à alta frequência de morte dos pais, muitos moram em lares substitutos – de familiares ou não – ou em instituições.²¹⁷

Foram incluídas 39 crianças e adolescentes do sexo masculino e 44 do feminino no grupo caso; no grupo controle, 44 do sexo masculino e 39, do feminino, com $p = 0,437$. A idade média foi de $10,8 \pm 2,6$ anos e $10,7 \pm 2,9$ anos no grupo caso e controle, respectivamente, com $p = 0,956$.

Vinte e seis crianças ou adolescentes do grupo caso e dois do grupo controle eram institucionalizadas. Considerando as crianças e adolescentes que viviam com seus pais ou responsáveis, a renda média mensal familiar foi de R\$ 1.096,00 \pm 540,00 no grupo caso e de R\$ 1.125,00 \pm 540,00, no grupo controle, com $p = 0,758$.

4.2 História Familiar

Em 26 crianças e adolescentes do grupo caso e em dois, do controle, os dados demográficos e de história mórbida da mãe era desconhecida. Em relação aos pais, em 35 crianças ou adolescentes do grupo caso e dois, do controle, esses dados também eram desconhecidos. Comparando os dados existentes, os pais das crianças e adolescentes do grupo caso tinham significativamente menor escolaridade e fumavam mais freqüentemente. Durante a gestação, as mães do grupo caso fumavam e bebiam álcool mais freqüentemente do que no grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da idade, escolaridade e hábitos dos pais dos grupos caso e controle e a utilização de terapia anti-retroviral pelas mães do grupo caso - HIJG - 2006

Parâmetro	Mães		p	Pais		p
	VIH+ (n = 57)	VIH- (n = 81)		VIH+ (n = 49)	VIH- (n = 81)	
Ensino fundamental incompleto	42(74%)*	31(38%)*	<0,001**	33(67%)*	2(2%)*	<0,001***
Fumante	28(49%)*	9(11%)*	<0,001**	32(65%)*	17(21%)*	<0,001**
TARV na gravidez	1(7%)*	-	-	-	-	-
Fumo na gravidez	25(44%)*	6(7%)*	<0,001**	-	-	-
Bebida alcoólica na gravidez	19(33%)*	5(6%)*	<0,001**	-	-	-
Idade (anos)	36,7(6,6) [#]	36,7(6,9) [#]	0,944 ^{##}	40,1(7,9) [#]	40,1(7,8) [#]	0,989 ^{##}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

* freqüência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

TARV: terapia anti-retroviral combinada

A história familiar para aterosclerose das crianças e adolescentes era desconhecida em 38 do grupo caso e dois, do controle. Comparando os dados existentes, a história de acidente vascular cerebral foi mais freqüente no grupo controle (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição de história compatível com aterosclerose nas famílias de Crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Aspecto	VIH+ (n = 45)	VIH- (n = 81)	p
AVC	3(7%)*	23(28%)*	0,005***
Óbito por IAM	8(18%)*	24(30%)*	0,161**
Insuficiência coronariana precoce	10(22%)*	21(26%)*	0,635**

Legenda:

* freqüência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

AVC: acidente vascular encefálico

IAM: infarto agudo do miocárdio

4.3 Hábitos alimentares

Não houve diferença entre a dieta dos dois grupos, quando analisado por intermédio do questionário qualitativo. A Tabela 5 demonstra a análise quantitativa das dietas dos grupos caso e controle. As crianças e adolescentes do grupo caso ingeriam significativamente menos calorias, gorduras totais, ácidos graxos monoinsaturados e saturados, fibras alimentares, cálcio, ferro e sódio.

Tabela 5 - Distribuição da análise quantitativa e qualitativa da dieta de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HLJG - 2006

Nutriente	VIH+ (n = 83)	VIH- (n = 83)	p
AGMIT (g/dia)	13,5(8,8) #	19,2(10,2) #	< 0,001##
AGPIT (g/dia)	5,9(4,6) #	6,3(4,3) #	0,58##
AGST (g/dia)	14,9(9,7) #	24,1(13,1) #	< 0,001##
Elevada ingestão da AGST	27(32%) *	59(71%) *	< 0,001**
Lipídios (g/dia)	50,8(24,3) #	68,8(32) #	< 0,001##
Elevada ingestão de lipídios	37(45%) *	55(66%) *	0,004**
Cálcio (mg/dia)	559,3(370,9) #	900,9(514,5) #	< 0,001##
Insuficiente ingestão de cálcio	79(95%) *	65(78%) *	0,001**
Ferro (mg/dia)	10(6,6) #	13,8(6,5) #	< 0,001##
Insuficiente ingestão de ferro	42(51%) *	20(24%) *	< 0,001**
Calorias (Kcal/dia)	1908(684) #	2210(677) #	0,005##
Insuficiente ingestão de fibras	58(70%) *	44(53%) *	0,026**
Fibras alimentares (g/dia)	13,7(12,2) #	16,8(11,6) #	0,097##
Potássio (mg/dia)	1995,1(860) #	2291,4(858,4) #	0,028##
Proteínas (g/dia)	65,3(32,9) #	73,9(29,9) #	0,08##
Sódio (mg/dia)	1969,1(1032,7) *	2720,9(3821,8) *	0,087**
Carboidratos (g/dia)	218,9(96,6) #	239,7(93,2) #	0,162##
Colesterol (mg/dia)	218,6(137,9) #	222,9(124,6) #	0,829##
Elevada ingestão de colesterol	13(16%) *	14(17%) *	0,83**

Legenda:

média e desvio padrão

teste t de Student não pareado

* frequência

** teste de qui-quadrado

AGMI: ácidos graxos monoinsaturados totais

AGPIT: ácidos graxos poliinsaturados totais

AGST: ácidos graxos saturados totais

4.4 Atividade física

Quando avaliados os aspectos de atividade física e lazer inativo (televisão, computador ou jogos eletrônicos), as crianças e adolescentes do grupo controle utilizavam significativamente mais horas em atividades sedentárias por dia do que as do grupo caso (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição da intensidade de atividade física, horas de lazer inativo e hábitos das crianças e adolescentes dos grupos caso e controle - HIJG - 2006

Parâmetros	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
Lazer inativo/dia (horas)	3,1(1,9)[#]	4,2(2,5)[#]	0,002^{##}
Excesso de lazer inativo/dia (horas)	46(55%)[*]	61(73%)[*]	0,011^{**}
MET/dia	6,8(4,3) [#]	8,1(4,7) [#]	0,072 ^{##}
Sedentarismo (qualitativo)	32(39%) [*]	24(29%) [*]	0,207 ^{**}
Passos/dia	11.070(7.404) [#]	13.350(11.266) [#]	0,127 ^{##}
Sedentarismo (quantitativo)	27(32%) [*]	28(34%) [*]	0,869 ^{**}
Fumante	3(4%) [*]	0(0%) [*]	0,245 ^{***}
Bebida alcoólica	12(14%) [*]	9(11%) [*]	0,641 ^{**}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{**} teste de qui-quadrado

^{***} teste exato de Fischer

MET: equivalente metabólico, que se refere à quantidade de oxigênio necessária por minuto em condições de repouso normal, na qual é igual a 3,5ml de oxigênio consumido por quilograma de peso corporal por minuto.

4.5 História mórbida pregressa

Segundo classificação do CDC/USA, foram categorizados como classe indeterminada ou leve, moderado e grave 29, 34 e 20 crianças ou adolescentes respectivamente. Apresentaram durante sua história clínica candidose de esôfago uma criança ou adolescente do grupo caso e pneumonia por *P. carinii*, seis deles. Quando analisados os valores de linfócito T CD4+, linfócito T CD8+ e carga viral desde o nascimento das crianças e adolescentes do grupo caso, encontraram-se médias de 930,3 (DP: 387,4) células/mm³ e 1.608 (DP: 628,5) células/mm³ e mediana de 25.232 (IIQ: 11.662-68.814) cópias/mL respectivamente, quando considerados os últimos valores de contagens linfocíticas e virais. 22 crianças e adolescentes preencheram critérios para imunodepressão moderada ou grave (níveis de linfócito T CD4+ menores que 500 células/mm³) e 16 deles, carga viral indetectável (menos de 80 cópias/mL).

As crianças e adolescentes do grupo caso apresentaram uma frequência significativamente maior de internações e mais freqüentemente houve evidência de retardo do desenvolvimento pândero-estatural e dispnéia aos esforços (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição de parâmetros clínicos de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetros	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
Internações	2,1(4,3)[#]	0,4(0,8)[#]	< 0,001^{##}
Dispneia ao esforço	11(13%)[*]	1(1%)[*]	0,005^{***}
RDPE	7(8%)[*]	0(0%)[*]	0,014^{***}
Peso nascimento (kg)	3,1(0,6) [#]	3,3(0,5) [#]	0,051 ^{##}
Dificuldade alimentar	5(6%) [*]	0(0%) [*]	0,059 ^{***}
Sudorese excessiva	7(8%) [*]	1(1%) [*]	0,064 ^{***}
Fadiga ao esforço	8(10%) [*]	2(2%) [*]	0,099 ^{***}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{***} teste exato de Fischer

RDPE: retardo do desenvolvimento pômdero-estatural

4.6 Terapia anti-retroviral administrada

A Tabela 8 demonstra a distribuição do uso de terapia anti-retroviral e medicamentos adjuvantes das crianças e adolescentes VIH positivas.

Tabela 8 - Distribuição do uso de drogas da terapia anti-retroviral e medicamentos adjuvantes das crianças e adolescentes do grupo caso-HIJG - 2006

Drogas	Frequência
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	79(95%)*
Lamivudina (3TC)	42(51%)*
Zidovudina (AZT)	40(48%)*
Didanosina (ddI)	34(41%)*
Abacavir (ABC)	18(22%)*
Estavudina (d4T)	18(22%)*
Tenofovir (TNV)	1(1%)*
Inibidores da protease (IP)	37(45%)*
Nelfinavir (NFV)	19(23%)*
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	14(17%)*
Ritonavir (RTV)	3(4%)*
Atazanavir (ATZ)	2(2%)*
Amprenavir (AMP)	1(1%)*
Saquinavir (SQV)	1(1%)*
Inibidores da transcriptase reversa não-análogos aos nucleosídeos (ITRNN)	22(26%)*
Efavirenz (EFV)	21(25%)*
Nevirapina (NVP)	19(23%)*
Trimetropim + sulfametoxazol	6(7%)*
Imunoglobulinas	4(5%)*

Legenda:

* frequência

4.7 Exame físico

Quando comparados os dados de exame físico das crianças e adolescentes dos grupos caso e controle, os VIH+ apresentaram mais freqüentemente taquicardia, taquipnéia e hepatomegalia e menores peso e estatura que as crianças e adolescentes do grupo controle (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição de parâmetros clínicos de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetro	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
Hepatomegalia	8(10%)[*]	0(0%)[*]	0,006^{***}
Baixa estatura	12(14%)[*]	2(2%)[*]	0,009^{***}
Estatura (m)	1,4(0,1)[#]	1,5(0,2)[#]	0,012^{##}
Peso (kg)	33,1(10,8)[#]	36,9(12,4)[#]	0,033^{##}
FR (rpm)	21,2(4,2)[#]	19,7(3,7)[#]	0,013^{##}
Taquipnéia	45(54%)[*]	30(36%)[*]	0,029^{**}
FC (bpm)	85,1(12,7) [#]	81,3(12,3) [#]	0,054 ^{##}
Taquicardia	9(11%)[*]	1(1%)[*]	0,018^{***}
PAS (mmHg)	110,4(9,4) [#]	101,5(10,8) [#]	0,497 ^{##}
HAS sistólica	1(1%) [*]	0(0%) [*]	1,000 ^{***}
PAD (mmHg)	64,1(9,6) [#]	62,2(8,6) [#]	0,497 ^{##}
HAS diastólica	2(2%) [*]	0(0%) [*]	0,497 ^{***}
HAS	2(2%) [*]	0(0%) [*]	0,497 ^{***}
IMC (kg/m ²)	16,7(2,3) [#]	16,9(2,2) [#]	0,501 ^{##}
Sobrepeso/obesidade	5(6%)	0(0%)	0,0587 ^{***}
Estadiamento de Tanner			
I	39(47%)	29(35%)	-
II	18(22%)	21(25%)	-
III	15(18%)	15(18%)	-
IV	10(12%)	18(22%)	-
V	1(1%)	0(0%)	-

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{**} teste de qui-quadrado

^{***} teste exato de Fischer

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

4.8 Distribuição da gordura corporal

Quando analisados os aspectos clínicos compatíveis com lipodistrofia, evidenciou-se diminuição da quantidade de tecido gorduroso de bochechas e nádegas, deposição de gordura em mamas, giba e axila e maior evidência das veias de membros superiores em 23, 24, 6, 4, 8 e 24 crianças e adolescentes do grupo caso, respectivamente. Em relação aos parâmetros de distribuição da gordura corporal, as crianças e adolescentes VIH+ apresentaram significativamente maiores índices tronco:membros e menores pregas tricpitais e bicipitais e cinturas pélvicas (Tabela 10). A Figura 2 ilustra os diferentes tipos de lipodistrofia encontrados no grupo de crianças VIH+. Nas crianças menores, predominou a lipoatrofia; nas maiores, após a maturação sexual, predominou o padrão de lipodistrofia semelhante ao padrão dos adultos.

Tabela 10 - Distribuição dos parâmetros de distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetro	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
PT (mm)	8,2(3,4) #	10,6(3,8) #	< 0,001##
PB (mm)	5,3(2,5) #	7,1(2,9) #	< 0,001##
PSI (mm)	8,8(5,9) #	9,7(5,3) #	0,289##
PSE (mm)	7,2(2,5) #	7,3(2,4) #	0,978##
ITM	1,23(0,7) #	0,9(0,2) #	0,001##
CP (cm)	70,9(9,5) #	74,5(10,9) #	0,026##
CA (cm)	62,9(6,3) #	64,2(8,6) #	0,355##
Aumento da CA	2(2%)*	1(1%)*	1***

Legenda:

média e desvio padrão

teste t de Student não pareado

* frequência

* teste exato de Fischer

CP: circunferência pélvica

CA: circunferência abdominal

ITM: índice tronco:membros

PB: prega bicipital

PSE: prega subescapular

PSI: prega supra-ilíaca

PT: prega tricipital



Figura 2. Diferentes padrões de lipodistrofia observados na amostra. À esquerda, vê-se numa menina de 9 anos um padrão mais característico de lipoatrofia; à direita, numa adolescente de 16 anos, evidencia-se um padrão de lipodistrofia semelhante ao encontrado em adultos, com deposição abdominal.

4.9 Metabolismo dos lípidos e da glicose

As crianças e adolescentes VIH+ apresentaram valores médios significativamente mais altos de triglicérides e hemoglobina glicada, e significativamente mais baixos de colesterol total e HDL-colesterol do que os VIH-, como mostra a Tabela 11. Após a categorização, as crianças e adolescentes soropositivos apresentaram-se mais frequentemente com níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides e níveis baixos de HDL-colesterol.

Tabela 11 - Distribuição dos lípidos e do metabolismo da glicose nas crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Analito	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
HDL-C (mg/dL)	42,2(10,4)[#]	47,1(9,2)[#]	0,001^{##}
HDL-C diminuído	52(63%)[*]	37(45%)[*]	0,019^{**}
CT (mg/dL)	161,4(39,9)[#]	175(24,7)[#]	0,010^{##}
CT elevado	36(43%)[*]	17(20%)[*]	0,001^{**}
TG (mg/dL)	81(65-114)⁺	75(58-94)⁺	0,031⁺⁺
TG elevados	29(35%)[*]	16(19%)[*]	0,026^{**}
LDL-C (mg/dL)	100,6(33,9) [#]	109,2(22,6) [#]	0,058 ^{##}
LDL-C elevada	43(52%)[*]	28(34%)[*]	0,018^{**}
n-HDL-C (mg/dL)	119,2(35,9) [#]	127,8(23,7) [#]	0,069 ^{##}
HbG (%)	6,1(0,9)[#]	5,7(0,8)[#]	0,028^{##}
HbG elevada	38(46%)[*]	31(37%)[*]	0,298^{**}
Glicose (mg/dL)	80,7(11,6) [#]	84,1(14,6) [#]	0,101 ^{##}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{**} teste de qui-quadrado

^{***} teste exato de Fischer

⁺ mediana e intervalo interquartilico

⁺⁺ teste de Mann-Whitney

CT: colesterol total

HbG: hemoglobina glicada

HDL-C: lipoproteína de alta densidade

n-HDL-C: fração não HDL colesterol

LDL-C: lipoproteína de baixa densidade

TG: triglicérides

4.10 Marcadores humorais de inflamação e de coagulação

A Tabela 12 demonstra que as crianças e adolescentes VIH+ apresentaram níveis significativamente mais altos de proteína C-reativa, fibrinogênio e monócitos e significativamente mais baixos de hemoglobina, do que os VIH-.

Tabela 12 - Distribuição de marcadores inflamatórios e de coagulação de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Analito	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
PCR (mg/L)	1(0,4-2,9)⁺	0,4(0,2-0,6)⁺	< 0,001⁺⁺
PCR elevado	21(25%)[*]	3(4%)[*]	< 0,001^{***}
Fibrinogênio (mg/dL)	3,3(1,1)[#]	2,8(0,9)[#]	0,002^{##}
Fibrinogênio elevado	24(29%) [*]	14(17%) [*]	0,064 ^{**}
Dímero D positivo	17(20%) [*]	10(12%) [*]	0,140 ^{**}
Hemoglobina (g/dL)	12,2(1,1)[#]	12,6(1,1)[#]	0,022^{##}
Hemoglobina diminuída	39(47%)[*]	26(31%)[*]	0,044^{**}
Monócitos (p/mm³)	426(267)[#]	341(256)[#]	0,040^{##}
Monócitos elevados	2(2%) [*]	3(4%) [*]	0,649 ^{***}
Leucócitos(p/mm ³)	7.177(2.931) [#]	6.621(2.076) [#]	0,165 ^{##}
Leucócitos elevados	8(10%) [*]	5(6%) [*]	0,398 ^{**}

Legenda:

[#]média e desvio padrão

^{##}teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{**} teste de qui-quadrado

^{***} teste exato de Fischer

⁺ mediana e intervalo interquartilico

⁺⁺ teste de Mann-Whitney

PCR: proteína C reativa

4.11 Marcadores humorais da função renal

As crianças e adolescentes VIH+ apresentaram valores significativamente mais altos de renina e mais baixos de uréia, como demonstra a Tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição de analitos marcadores de função renal em crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Analito	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
Uréia (mg/dL)	22,3(5,9)[#]	26,9(8,3)[#]	< 0,001^{##}
Uréia elevada	0(0%) [*]	5(6%) [*]	0,059 ^{***}
Renina (pg/mL)	31,1(18,6)[#]	24(17,5)[#]	0,013^{##}
Renina elevada	31(37%)[*]	18(22%)[*]	0,026^{**}
Creatinina (mg/dL)	0,8(3,2) [#]	0,5(0,2) [#]	0,414 ^{##}
Cl creatinina (ml/min)	181,7(61,3) [#]	173,1(45,5) [#]	0,308 ^{##}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{**} teste de qui-quadrado

^{***} teste exato de Fischer

Cl de creatinina: *clearance* de creatinina

4.12 Perfil imunológico

As crianças e adolescentes do grupo caso apresentaram médias de desvios padrões de $743,9 \pm 355$ c/mm³ para linfócito T CD4+ e 1451 ± 742 células/mm³ para linfócito T CD8+. A mediana de carga viral foi de 350 cópias/mL, com intervalo interquartilico de 3200-13500 cópias/mL. Essas análises foram realizadas considerando todos os valores relatados nos prontuários (cada criança e adolescente tinha, em média, cerca de três medidas por ano de cada analito). As crianças soropositivas apresentaram

níveis significativamente mais altos de imunoglobulina G, M e A, como se vê na Tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição de analitos relacionados à função imune de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Analito	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
IgG (mg/dL)	1.721,1(583,9) #	1165,2(330,6) #	< 0,001##
IgG elevada	1(1%)*	0(0%)*	1***
IgG baixa	0(0%)*	0(0%)*	1***
IgA (mg/dL)	247,9(150,7) #	142,8(58,5) #	< 0,001##
IgA elevada	4(5%)*	0(0%)*	0,120***
IgA baixa	4(5%)*	7(8%)*	0,713***
IgM (mg/dL)	200,3(88,3) #	171,2(77,3) #	0,026##
IgM elevada	1(1%)*	0(0%)*	1***
IgM baixa	0(0%)*	1(1%)*	1***

Legenda:

média e desvio padrão

teste t de Student não pareado

* frequência

*** teste exato de Fischer

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

4.13 Eletrocardiograma

Quando analisados os traçados eletrocardiográficos, observaram-se alterações da repolarização ventricular, sobrecarga ventricular direita e esquerda e extra-sístoles ventriculares e supraventriculares em 37, 1, 1, 1 e três crianças e adolescentes do grupo caso, respectivamente. As crianças e adolescentes VIH+ tinham significativamente maior frequência cardíaca e mais freqüentemente QT corrigido alargado, como

demonstrado na Tabela 15. A Figura 3 demonstra exemplos de alterações eletrocardiográficas encontradas no grupo de crianças soropositivas.

Tabela 15 - Distribuição dos parâmetros eletrocardiográficos das crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetro	VIH + (n=83)	VIH - (n=83)	p
QTc (ms)	0,41(0,03) #	0,38(0,03) #	< 0,001##
Prolongamento de QTc	19(23%) *	0(0%) *	0,003***
FC (bpm)	83,8(15,7) #	76,2(13,4) #	0,001##
Taquicardia	6(7%) *	3(4%) *	0,245***

Legenda:

média e desvio padrão

teste t de Student não pareado

* frequência

*** teste exato de Fischer

FC: frequência cardíaca

QTc: intervalo QT corrigido para frequência cardíaca

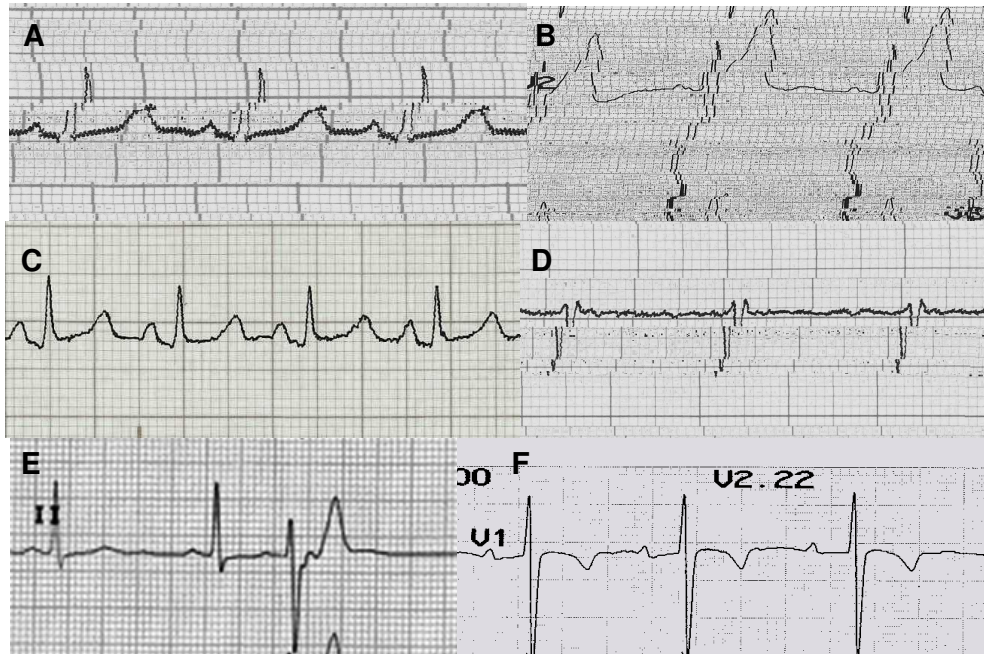


Figura 3. Alterações eletrocardiográficas no grupo de crianças que vivem com VIH. (A) H.S., 8 anos, masculino, QT corrigido prolongado (0,52 s); (B) P.C., 10 anos, masculino, sobrecarga ventricular esquerda; (C) M.M.O., 14 anos, feminino, taquicardia sinusal (frequência cardíaca: 120 bpm); (D) W.C.P., 7 anos, masculino, alteração difusa da repolarização ventricular; (E) L.M., 14 anos, masculino, extra-sístole ventricular; (F) J.V.E.S.G, 13 anos, masculino, bloqueio átrio-ventricular de 1º grau (intervalo PR: 160 ms).

4.14 Radiografia de tórax

Não se encontrou diferença significativa à radiografia de tórax, quando se compararam os exames de crianças e adolescentes VIH+ e VIH-. Cinco crianças ou adolescentes VIH+ apresentaram infiltrados intersticiais pulmonares e cinco, cardiomegalia, à radiografia de tórax. A Figura 4 ilustra alguns exemplos de alterações à radiografia de tórax encontrada no grupo caso.

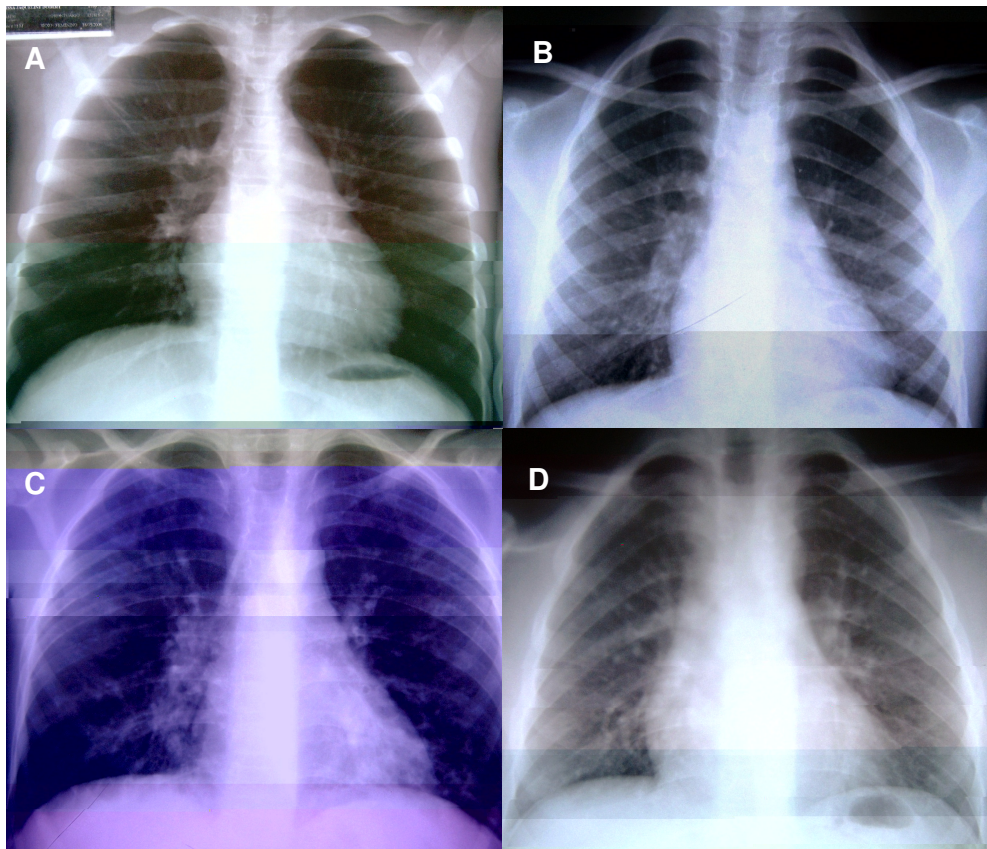


Figura 4. (A) L.J.D., 8 anos, feminino, e (B) H.R.M., 10 anos, masculino, apresentando aumento do ventrículo esquerdo. (C) L.G.P., 14 anos, masculino, com alterações sugestivas de doença pulmonar obstrutiva crônica. (D) J.F.M., 13 anos, masculino, apresentando infiltrado pulmonar bilateral.

4.15 Alterações cardíacas estruturais à ecocardiografia

Houve uma prevalência significativamente maior de diâmetros diastólicos de ventrículos direitos e esquerdos e das relações seio de valsalva/anel valvar aórtico e átrio esquerdo/aorta no grupo caso, quando comparado ao grupo controle, segundo critérios de normalidade para a idade (Tabela 6). A Figura 5 ilustra alterações ecocardiográficas estruturais encontradas no grupo de crianças e adolescentes soropositivas.

TABELA 16 - Distribuição das alterações cardíacas estruturais de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetro	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
DDVD (cm)	1,83(0,44) [#]	1,8(0,24) [#]	0,676 ^{##}
Aumento do DDVD	11(13%)[*]	0(0%)[*]	< 0,001^{***}
DDVE (cm)	4,22(0,5)[#]	3,96(0,24)[#]	< 0,001^{##}
Aumento do DDVE	12(14%)[*]	0(0%)[*]	< 0,001^{***}
IMVE (g/m de estatura)	43,1(15,5) [#]	38,9(11,6) [#]	0,052 [#]
Aumento do IMVE	1(1%) [*]	0(0%) [*]	1 ^{***}
Relação SV/VA	1,26(0,19)[#]	1,17(0,01)[#]	< 0,001^{##}
Aumento da relação SV/VA	2(2%) [*]	0(0%) [*]	0,497 ^{***}
Relação JS/VA	1,07(0,11) [#]	1,05(0,09) [#]	0,209 ^{##}
Relação AA/VA	1,07(0,13) [#]	1,05(0,1) [#]	0,151 ^{##}
Aumento da relação AA/VA	2(2%) [*]	0(0%) [*]	0,497 ^{***}
Relação AE/Ao	1,15(0,19) [#]	1,11(0,08) [#]	0,084 ^{##}
Aumento da relação AE/Ao	10(12%)[*]	0(0%)[*]	0,001^{***}
Derrame pericárdico	3(4%) [*]	0(0%) [*]	0,245 ^{***}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{***} teste exato de Fischer

AA: aorta ascendente

AE: átrio esquerdo

Ao: aorta

JS: junção sinoatrial

SV: seio de valsalva

DDVD: diâmetro diastólico de ventrículo direito

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo

IMVE: índice de massa de ventrículo esquerdo

VA: valva aórtica

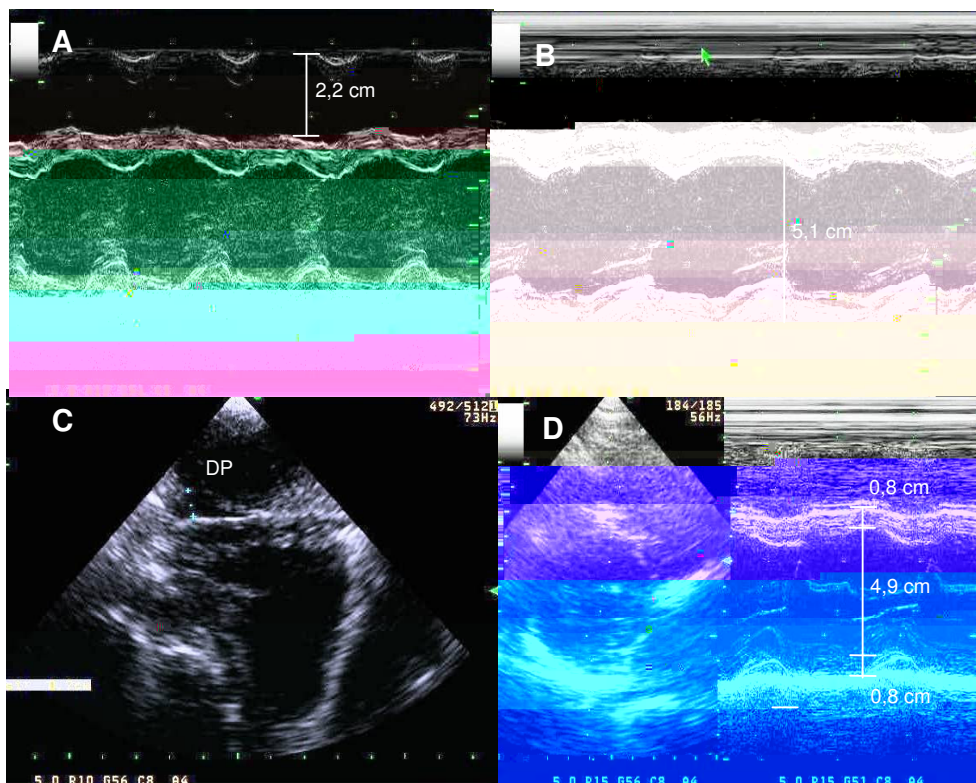


Figura 5. (A) R.S.P., 8 anos, feminino, com aumento ventrículo direito para a idade; (B) J.V.S., 12 anos, masculino, com aumento do ventrículo esquerdo para a idade; (C) W.L.S., 7 anos, masculino, apresentando um derrame pericárdico anterior pequeno. (D) I.P.F., 17 anos, feminino, com aumento do índice de massa ventricular: 85 g/m de estatura.

4.16 Alterações cardíacas funcionais ao ecocardiograma

As crianças e adolescentes VIH+ apresentaram mais frequentemente diminuição da fração de encurtamento, alterações da relação das ondas E e A na valva mitral, maiores valores do índice de desempenho miocárdico e menores valores do tempo de aceleração no tronco da artéria pulmonar, como mostra a Tabela 17. A Figura 6 ilustra as alterações ecocardiográficas funcionais encontradas nas crianças soropositivas da amostra.

TABELA 17 - Distribuição das alterações funcionais cardíacas, detectadas ao ecocardiograma, de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetros	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
Tac (ms)	117,3(31,9)[#]	133,3(20,8)[#]	< 0,001^{##}
Tac diminuído	21(25%)[*]	5(6%)[*]	<0,001^{**}
IDM (Tei)	0,54(0,44)[#]	0,42(0,17)[#]	0,027^{##}
Relação E/A na VM	1,97(0,62)[#]	2,14(0,40)[#]	0,042^{##}
Relação E/A na VM alterada	13(16%)[*]	1(1%)[*]	< 0,001^{***}
ΔD (%)	33,2(4,8)[#]	33,5(5,2)[#]	0,712^{##}
Diminuição da ΔD	8(10%)[*]	1(1%)[*]	0,034^{***}

Legenda:

[#] média e desvio padrão

^{##} teste t de Student não pareado

^{*} frequência

^{***} teste exato de Fischer

ΔD: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo

IDM: índice de desempenho miocárdico

Tac: tempo de aceleração no tronco pulmonar

VM: valva mitral

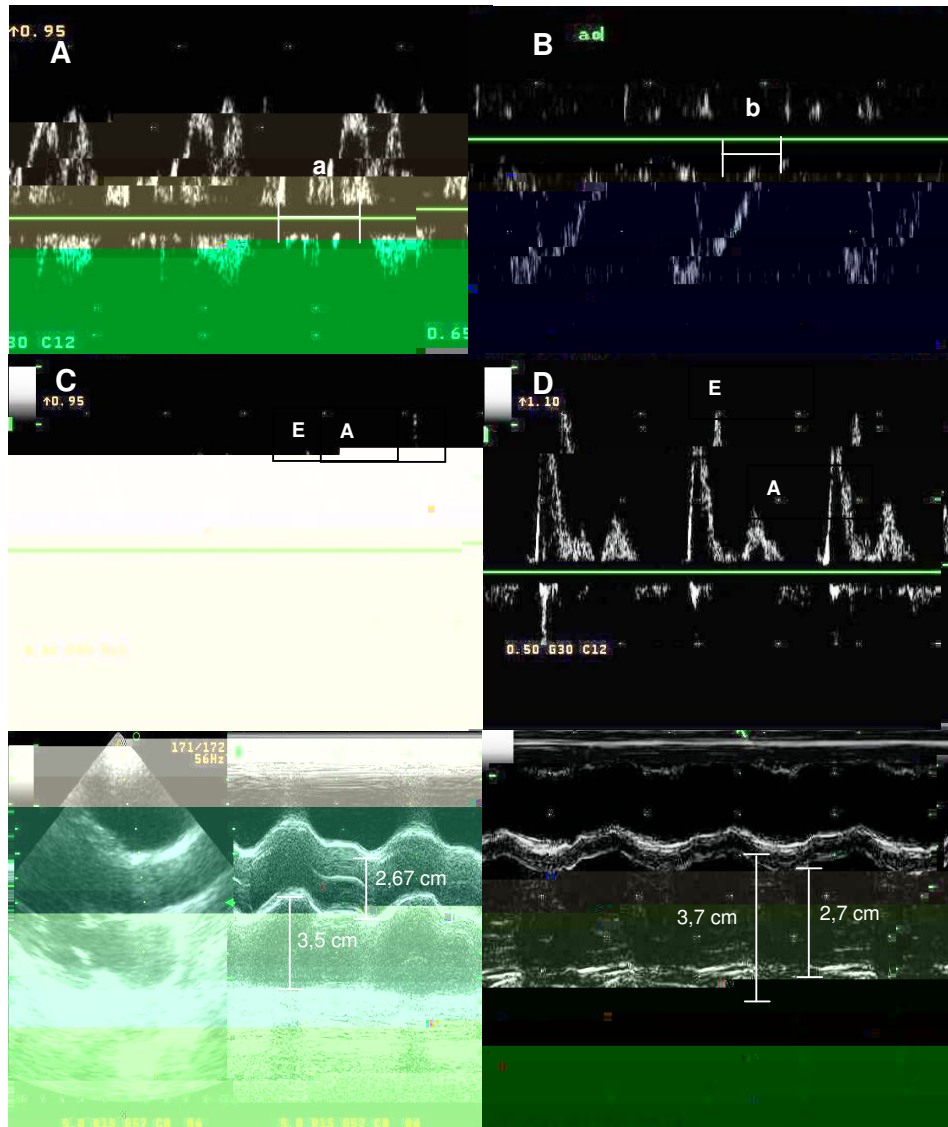


Figura 6. (A e B) P.C.R., 12 anos, feminino. Apresentou índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) de 0,84; (C) mesmo paciente, apresentando relação E/A de 1,04, apresentando disfunção diastólica do ventrículo esquerdo do tipo alteração do relaxamento; (D) G.S.P., 12 anos, feminino, com relação E/A de 2,94, apresentando disfunção diastólica do ventrículo esquerdo do tipo alteração da distensibilidade; (E) J.S., 16 anos, feminino, com aumento da relação entre o átrio esquerdo e a aorta, à ecocardiografia monodimensional (1,31), o que sugere aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; (F) T.M.S., 7 anos, com diminuição da fração de encurtamento (26%), critério utilizado na infância para diagnóstico de disfunção sistólica ventricular.

5.17 Alterações estruturais da camada médio-intimal carotídea

A Tabela 18 mostra que as crianças e adolescentes VIH+ apresentaram valores significativamente mais altos de espessura médio-intimal média e máxima e a frequência de crianças e adolescentes com espessura médio-intimal maior do que o esperado para a idade. A Figura 7 ilustra a diferença de espessura médio-intimal encontrada entre os dois grupos, assim como a diferença de ecogenicidade freqüentemente vista entre os complexos médio-intimais das crianças dos dois grupos, à ultra-sonografia carotídea.

TABELA 18 - Parâmetros de espessura médio-intimal de crianças e adolescentes dos grupos caso e controle- HIJG - 2006

Parâmetro	VIH+ (n=83)	VIH- (n=83)	p
EMIC média (μm)	480(461-518)⁺	426(415-453)⁺	< 0,001⁺⁺
EMIC máxima (μm)	599(555-633)⁺	525(496-555)⁺	< 0,001⁺⁺
Aumento de EMIC para a idade	37(45%)[*]	4(5%)[*]	< 0,001^{***}

Legenda:

⁺mediana e intervalo interquartílico

⁺⁺teste de Mann-Whitney

^{*}freqüência

^{***} teste exato de Fischer

EMIC: espessura médio-intimal carotídea



Figura 7. Comparação entre o complexo médio-intimal de adolescente (V.T.G.P.S., 14 anos, feminino), VIH- com EMIC de 288 μm , à esquerda, e uma criança (A.F.B., 12 anos, feminino) VIH+, com EMIC de 475 μm , à direita. Note a maior ecogenicidade do complexo médio-intimal da criança soropositiva.

4.18 Prevalência de fatores e marcadores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes VIH+

Quando agrupados os fatores e marcadores de risco para aterosclerose do grupo de crianças e adolescentes VIH+, todos apresentavam fatores ou marcadores de risco para aterosclerose e a maioria apresentavam mais de 2 fatores à coleta. Os dados estão pormenorizados na Tabela 19.

TABELA 19 – Prevalência de fatores e marcadores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes VIH+ - HIJG - 2006

Fator de risco	Prevalência
Dislipidemia	72 (87%)
Dieta aterogênica	71 (85%)
Intolerância à glicose	41 (49%)
Sedentarismo	27 (32%)
Proteína C reativa acima de 3 mg/L	21 (25%)
Sobrepeso/obesidade	5 (6%)
Fumo	3 (4%)
Obesidade truncal	2 (2%)
Hipertensão arterial sistêmica	2 (2%)
Sem fatores de risco	0 (0%)
1 fator de risco	9 (11%)
2 fatores de risco	18 (22%)
+ de 2 fatores de risco	56 (68%)

4.19 Prevalência de alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes com VIH+

Quando agrupadas as alterações cardiovasculares evidenciadas nas crianças e adolescentes VIH+, apenas 10 delas não apresentam qualquer alteração. Cerca de 1/3 deles apresentavam mais de 2 alterações cardiovasculares, como descrito na Tabela 20.

TABELA 20 – Prevalência de alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes VIH+ - HIJG - 2006

Anormalidade	Frequência
Espessura médio-intimal aumentada para a idade	37 (45%)
Alterações difusas da repolarização ventricular	37 (45%)
Tempo de aceleração do fluxo sistólico no tronco pulmonar	21 (25%)
Relação das ondas E/A na valva mitral	13 (16%)
Aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo	12 (14%)
Aumento do diâmetro diastólico do ventrículo direito	11 (13%)
Aumento da relação entre o átrio esquerdo e a aorta	10 (12%)
Diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo	8 (10%)
Cardiomegalia à radiografia de tórax	5 (6%)
Extrassístoles	4 (5%)
Derrame pericárdico	3 (4%)
Relação seio de valsalva/ valva aórtica aumentado	2 (2%)
Relação aorta ascendente/valva aórtica aumentada	2 (2%)
Aumento do índice de massa de ventrículo esquerdo	1 (1%)
Sem alterações cardiovasculares	10 (12%)
1 alteração cardiovascular	16 (19%)
2 alterações cardiovasculares	26 (31%)
+ de 2 alterações cardiovasculares	31 (37%)

4.20 Associações significantes entre aumento da espessura médio-intimal carotídea para a idade e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.

A Tabela 21 demonstra todas as variáveis analisadas que apresentaram associação significativa com espessura médio-intimal aumentada para a idade.

Tabela 21 - Variáveis que apresentaram associações significantes com espessura médio-intimal aumentada, entre as crianças e adolescentes VIH+, à análise bivariada - HIJG - 2006

Variável	Aumento da EMIC (n=37)	EMIC normal (n=46)	p
Atrofia de nádegas	16(43%)*	8(17%)*	0,009**
4Q de CD8	15(40%)*	7(15%)*	0,009**
Taquipnéia	12(32%)*	5(11%)*	0,015**
Uso de efavirenz	14(38%)*	7(15%)*	0,018**
LDL-C elevado	13(35%)*	28(61%)*	0,019**
4Q do nadir de CD8	16(43%)*	5(11%)*	0,027**
CT elevado	16(43%)*	31(67%)*	0,027**
Uso de estavudina	12(32%)*	6(13%)*	0,033**
Relação AE/Ao aumentado	7(19%)*	2(4%)*	0,034***
4Q de ITM	13(35%)*	7(15%)*	0,035**
CD4 < 200 células/mm³	14(38%)*	8(17%)*	0,036**

Legenda:

* frequência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

4Q: quartil superior

AE: átrio esquerdo

Ao: aorta

CD4: linfócito T CD4+

CD8: linfócito T CD8+

CT: colesterol total

EMIC: espessura médio-intimal carotídea

ITM: índice tronco:membros

LDL-C: lipoproteína de baixa densidade

Nadir: diferença entre o valor atual e o menor valor durante a vida da criança ou adolescente

4.21 Associações com significância marginal entre o aumento da espessura médio-intimal carotídea para a idade e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.

A Tabela 22 demonstra todas as variáveis analisadas que apresentaram associação marginalmente significativa com espessura médio-intimal aumentada para a idade.

Tabela 22 - Variáveis que apresentaram associações marginalmente significantes com espessamento médio-intimal aumentado, entre as crianças e adolescentes VIH+, à análise bivariada - HIJG - 2006

Variável	Aumento de EMIC (n=37)	EMIC normal (n=46)	p
4Q do zênite de CD8	6(16%)*	16(35%)*	0,056**
Estágio CDC moderado ou grave	20(54%)*	34(74%)*	0,059**
Níveis de LDH elevados	16(43%)*	11(24%)*	0,062**
Idade > 12 anos	12(32%)*	7(15%)*	0,063**
4Q de prega suprailíaca	13(35%)*	8(17%)*	0,064**
4Q do zênite de CV	5(13%)*	13(28%)*	0,094**

Legenda:

* frequência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

4Q: quarto quartil

CD8: linfócito T CD8+

CDC: “Center for Disease Control and Prevention” (classificação segundo estágio da SIDA, desenvolvido por este órgão)

LDH: desidrogenase láctica

Zênite: diferença entre o maior valor na vida da criança ou do adolescente e seu valor atual

4.22 Associações significantes entre sinais de disfunção de ventrículo esquerdo e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.

A Tabela 23 demonstra todas as variáveis analisadas que apresentaram associação significativa com sinais de disfunção do ventrículo esquerdo. Para fins de análise, foi considerada disfunção de ventrículo esquerdo a presença de um ou mais desses fatores: fração de encurtamento menor que 28%, diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo aumentado para a idade e relação entre o diâmetro do átrio esquerdo e da aorta maior que 1,2.

Tabela 23 - Variável que apresentaram associações significantes com disfunção de ventrículo esquerdo, entre as crianças e adolescentes VIH+, à análise bivariada – HIJG - 2006

Variável	Disfunção de VE (n=27)	Função de VE normal (n=56)	p
DDVD aumentado	12(44%)*	0(0%)*	< 0,001***
Peso nascimento < 2.500 g	8(30%)*	5(9%)*	0,015**
Lazer inativo por mais de 2h/d	20(74%)*	26(46%)*	0,017**
Renina aumentada	15(56%)*	16(29%)*	0,017**
Ingestão de álcool	7(26%)*	5(9%)*	0,039**
Veias de MMSS proeminentes	4(15%)*	20(36%)*	0,049***

Legenda:

* frequência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

AE: átrio esquerdo

Ao: aorta

DDVD: diâmetro diastólico de ventrículo direito

MMSS: membros superiores

VE: ventrículo esquerdo

4.23 Associações marginalmente significantes entre disfunção do ventrículo esquerdo e outras variáveis, à análise bivariada, entre o grupo de crianças e adolescentes VIH+.

A Tabela 24 demonstra todas as variáveis analisadas que apresentaram associação marginalmente significativa com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, isto é, fração de encurtamento menor que 28%.

Tabela 24 - Variáveis que apresentaram associações marginalmente significantes com disfunção de ventrículo esquerdo, entre as crianças e adolescentes VIH+, à análise bivariada - HIJG - 2006

Variável	Disfunção do VE (n=27)	Função de VE normal (n=56)	p
Uso de didanosina (ddI)	15(56%)*	19(34%)*	0,061**
Pneumonia por <i>P. carinii</i>	4(15%)*	2(4%)*	0,064***
Uso de lamivudina (3TC)	10(37%)*	32(57%)*	0,086**
Anormalidade da onda A Mitral	11(41%)*	13(23%)*	0,098**

Legenda:

* frequência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

4.22 Modelo que melhor explicou o desfecho VIH+ contra VIH-

A Tabela 25 representa o modelo que melhor explicou o desfecho VIH+ contra VIH-, utilizando-se a regressão logística por método anterógrado condicional. Obteve valores de 0,528 ao teste de Nagelkerke R Square e de 0,875 ao teste de Hosmer and Lemeshow. O modelo explicou, em média, 78,9% dos desfechos, explicando 90,4% dos

VIH- e 67,5%, dos VIH+. O fato de ser VIH+ manteve associação significativa, após análise multivariada, com tempo de aceleração do fluxo sistólico no tronco da artéria pulmonar abaixo de 100 ms (fator de risco), espessura médio-intimal maior que o esperado para a idade (fator de risco), valores de proteína C reativa acima de 3 mg/dL (fator de risco) e ingestão excessiva de ácidos graxos saturados (fator de proteção).

Tabela 25 – Modelo que melhor explicou o desfecho VIH+ contra VIH-, à regressão logística - HIJG - 2006

Variável	RC (IC 95%)	p
Tac < 100 ms	23,91 (2,79-204,58)	0,004
EMIC maior que o esperado para idade	13,13 (3,97-43,48)	< 0,001
PCR > 3 mg/L	11,51 (2,78-47,64)	0,001
Excessiva ingestão de AGST	0,22 (0,09-0,49)	0,001
Constante	0,809	0,485

Legenda:

AGST: ácido graxo saturado total

EMIC: espessura médio-intimal carotídea

IC: intervalo de confiança

PCR: proteína C reativa

RC: razão de chance

Tac: tempo de aceleração no tronco pulmonar, ao mapeamento por *Doppler*

4.23 Modelo que melhor explicou o desfecho aumento da espessura médio-intimal carotídea para a idade contra espessura médio-intimal carotídea normal para a idade no grupo de crianças e adolescentes VIH+

Na Tabela 26 está apresentado o modelo teórico que melhor explicou a presença ou não do aumento da espessura médio-intimal carotídea para a idade, utilizando-se o método condicional anterógrado. Obteve valores de 0,574 ao teste de Nagelkerke R Square e de 0,956 ao teste de Hosmer and Lemeshow. O modelo explicou, em média,

80,7% dos desfechos, explicando 84,8% dos com a relação considerada normal e 75,7%, dos com relação considerada aumentada. Mantiveram associação significativa, após análise multivariada; o uso de estavudina (fator de risco); relação entre a medida monodimensional do átrio esquerdo e da aorta maior que 1,2 (fator de risco); quartil superior da prega supra-iliaca (fator de risco); frequência respiratória superior a 25 rpm (fator de risco); quartil superior de linfócito CD8+ atual (fator de risco); níveis de linfócito T CD4+ atual abaixo de 500 células/mm³ (fator de risco); colesterol total aumentado (fator de proteção); e quartil superior do zênite do linfócito T CD8+, isto é, diferencial entre o maior valor de linfócito T CD8+ da vida da criança menos o valor do linfócito T CD8+ atual (fator de proteção).

Tabela 26 - Modelo que melhor explicou o desfecho espessura médio-intimal aumentada contra espessura médio-intimal normal para a idade, à regressão logística dos grupos caso e controle – HIJG - 2006

Variável	RC (IC 95%)	p
Uso de estavudina	18,98 (2,48 – 145,57)	0,005
Relação AE/AO > 1,2	15,61 (1,58 – 154,55)	0,019
4Q de prega suprailíaca	7,89 (1,487 – 41,87)	0,015
FR > 25 rpm	5,86 (1,17 – 29,32)	0,031
4Q de CD8	5,70 (1,15 – 28,33)	0,033
CD4 < 500 células/mm ³	5,53 (1,24 – 24,62)	0,025
CT > 150 mg/dL	0,22 (0,06 – 0,83)	0,025
4Q de zênite de CD8	0,07 (0,01 – 0,48)	0,007
Constante	0,25	0,036

Legenda:

4Q: quarto quartil (quartil superior)

CD4: linfócito CD4+

CT: colesterol total

IC: intervalo de confiança

FR: frequência respiratória

RC: razão de chance

Relação AE/Ao: relação entre a medida, em centímetros, do átrio esquerdo e da aorta, ao modo monodimensional, ao corte paraesternal, eixo longo.

Zênite de CD8: diferencial entre o maior valor da contagem do linfócito CD8+ da vida da criança e o valor atual

4.24 Modelo que melhor explicou o desfecho sinais de disfunção contra função normal do ventrículo esquerdo no grupo de crianças e adolescentes VIH+

Na Tabela 27 está apresentado o modelo teórico que melhor explicou a presença ou não da disfunção de ventrículo esquerdo, utilizando-se o método condicional anterógrado. Obteve valores de 0,434 ao teste de Nagelkerke R Square e de 0,949 ao teste de Hosmer and Lemeshow. O modelo explicou, em média, 78% dos desfechos, explicando 96,4% dos com a função considerada normal e 40,7%, dos com disfunção

sistólica. Mantiveram associação significativa, após análise multivariada, carga viral atual detectável (fator de risco), uso de bebidas alcoólicas (fator de risco), baixo peso ao nascimento, isto é, menor que 2.500 g (fator de risco) e veias de membros superiores proeminentes (fator de proteção).

Tabela 27 - Modelo que melhor explicou a disfunção contra função normal do ventrículo esquerdo, à regressão logística - HIJG – 2006

Variável	RC (IC 95%)	p
Carga viral detectável	18,57 (3,09-111,64)	0,001
Uso de bebida alcoólica	10,74 (1,74-66,49)	0,011
Peso ao nascimento < 2.500 g	5,55 (1,24-24,74)	0,025
Veias proeminentes em MMSS	0,15 (0,034-0,7)	0,016
Constante	0,041	<0,001

Legenda:

IC: intervalo de confiança

MMSS: membros superiores

5 DISCUSSÃO

Desde 1959, quando pela primeira vez se teve a indicação da existência do vírus da imunodeficiência humana, isolado de um doador de sangue no Congo,²¹⁸ a SIDA transformou-se numa das maiores causas de mortalidade em todo o mundo,²¹⁹ tomando no imaginário da humanidade a figura de um castigo divino aos pecados do mundo contemporâneo.^{10;220;221} E apesar de já se saber que a transmissão materno-fetal do VIH era de alto risco em 1982,²²² somente 12 anos depois houve o estabelecimento de uma terapia efetiva para diminuir o risco de transmissão por essa via,²²³ sugerindo uma demora na valorização do papel da criança no contexto mundial da SIDA. Em 1990, já havia um milhão de órfãos da SIDA no mundo.²²⁴ Considerando que a maioria da população infantil soropositiva vive em países em desenvolvimento como o nosso, que o Brasil foi o primeiro país no mundo que instituiu a distribuição gratuita da TARV em 1996 e que, por isso, possui desde então um número significativo de crianças e jovens vivendo com o VIH,^{225;226} o estudo dos pacientes soropositivos desta faixa etária no Brasil pode contribuir sobremaneira com o entendimento da fisiopatologia das complicações cardiovasculares em médio e longo prazos desta doença.²²⁷

Em 1983 descreveu-se pela primeira vez comprometimento cardiovascular pela SIDA, por invasão tumoral.²²⁸ A partir desta data, evidenciou-se inicialmente o alterações cardiovasculares por infecções oportunistas e tumores associados à SIDA,²²⁹⁻²³¹ sendo que somente em 1987 relata-se o acometimento miocárdico primário pelo VIH-1.²³² Em 1988 há a descrição pela primeira vez de arritmias em pacientes soropositivos,²³³ e no ano seguinte a ocorrência também de hipertensão pulmonar.²³⁴ Em 1991, um interessante estudo descreve a possível reversibilidade da miocardiopatia do paciente soropositivo.²³⁵ Também nesse ano aventa-se pela primeira vez possíveis

repercussões cardiovasculares da terapia anti-retroviral²³⁶ e, somente em 1993, achados de necropsias demonstram a coronariopatia associada à infecção pelo VIH.²³⁷

Em todo o mundo, 39 milhões de pessoas vivem com VIH, sendo que 2,3 milhões destes têm menos de 14 anos. Entre as mulheres em idade fértil, 16,3 milhões delas são soropositivas. Só nos EUA foram investidos 385 milhões de dólares no combate à SIDA até o momento. No Brasil não se tem dados atualizados do número de crianças soropositivas, mas sabe-se que 220 mil mulheres em idade fértil vivem com VIH e a cobertura com TARV no Brasil alcança apenas 58% das gestantes soropositivas. Portanto, o Brasil e o mundo estão longe de erradicar a transmissão vertical da SIDA.

Este estudo procurou determinar quais são as características da amostra de crianças de Florianópolis que vivem com VIH que possam determinar risco cardiovascular – quando comparados a crianças e adolescentes soronegativos - além de possíveis associações com dois desfechos secundários: aumento da espessura médio-intimal carotídea (o que sugere aceleração da progressão da aterosclerose) e disfunção do ventrículo esquerdo, evidenciado por diminuição da fração de encurtamento e/ou aumento do diâmetro de ventrículo esquerdo, e/ou aumento da relação entre os diâmetros do átrio esquerdo e da aorta.

5.1 Prevalência das repercussões cardiovasculares

Não há como comparar a prevalência de complicações cardiovasculares entre os estudos desenvolvidos com crianças e adolescentes soropositivos, pois são utilizados diferentes parâmetros para esse diagnóstico.^{113-115;117;118} Isto dificulta a determinação de fatores preditores universais deste tipo de complicação, ou mesmo a possibilidade de comparação dos efeitos de medidas preventivas no seu controle. Descrevem-se

prevalências de até 77% de co-morbidade cardiovascular em amostras de crianças e adolescentes soropositivas sem o uso de TARV.¹¹⁶ Quando foram consideradas alterações eletrocardiográficas, à radiografia de tórax, ecocardiográficas funcionais ou estruturais e alterações de espessura médio-intimal, apenas 10 crianças tiveram sua avaliação cardíaca completamente normal e 31 delas apresentavam mais de 2 alterações cardiovasculares, reforçando a necessidade de avaliação sistemática, tratamento e prevenção da evolução desta co-morbidade. Por outro lado, não se evidenciou qualquer criança ou adolescente com quadro de insuficiência cardíaca congestiva descompensada, sugerindo um bom controle da doença nesse grupo, caracterizado por uma alta adesão ao tratamento.²³⁸ Apenas um estudo longitudinal observacional do tipo coorte dessa população e estudos multicêntricos utilizando os mesmos critérios com outras populações poderão determinar o significado clínico e prognóstico do achado de tal prevalência. Ensaio clínico, a partir do conhecimento gerado, poderão elucidar quais medidas precocemente instituídas poderiam determinar controle da evolução de lesões cardiovasculares.

Poucos estudos avaliam prevalência de fatores de risco para aterosclerose em grupos de crianças que vivem com VIH. Os que o fazem determinam a associação fortemente positiva com dislipidemia, apesar de não evidenciar relação direta com desfechos substitutos como espessura médio-intimal ou distensibilidade arterial mediada por fluxo.^{17;40;111;239} Nesse estudo, todas as crianças e adolescentes apresentavam fatores de risco para aterosclerose, sendo que a maioria delas apresentava mais de 2 fatores. Mesmo considerando o fato de que o fator de risco mais prevalente foi a dislipidemia, fica evidente de que a intervenção sobre fatores comportamentais pode influir sobremaneira na evolução da aterosclerose dessas crianças e adolescentes. Isto demonstra que urgem intervenções longitudinais também sobre os hábitos dos

portadores do VIH, não somente sobre mudanças terapêuticas como previamente proposto.

5.2 Ambiente familiar e intra-uterino

O grau de escolaridade dos pais tem sido apontado como um determinante da qualidade da saúde de seus filhos, tanto em crianças aparentemente saudáveis como nas com doenças crônicas. Atribui-se a este fenômeno um melhor entendimento entre cuidador e os profissionais de saúde, maior discernimento quanto a sinais de possíveis agravos agudos – como infecções – e melhor qualidade da nutrição e de higiene. Parece ser a variável sócio-econômica de maior impacto na qualidade da saúde de crianças, mais do que classe econômica.²⁴⁰⁻²⁴⁶ No grupo de crianças VIH+, os pais apresentaram menor escolaridade, como descrito anteriormente em outras populações soropositivas brasileiras,⁹ mas não se encontrou associação significativa com os desfechos secundários. Em que pese a grande perda nos dados de história da amostra, decorrente do número de crianças órfãs e institucionalizadas, isto poderia sugerir maior vulnerabilidade dessas crianças e adolescentes, pois em nossa sociedade o modelo é patriarcal e a valorização dos cuidados com a saúde pelo pai pode influenciar mais na tomada de condutas que propiciem um controle efetivo dos agravos do que pela mãe.²⁴⁷⁻²⁵⁰ Isto pode estar expondo-os a piores condições de vida, mais infecção e pior nutrição, variáveis que possibilitam per si maior risco de complicações cardiovasculares, por determinar maiores níveis de inflamação. Ensaio comunitários, visando educação para a saúde destes grupos, testando a sensibilização diferenciada entre os pais poderia identificar a estratégia mais adequada nessa população.

O fumo passivo pode determinar um perfil de maior risco de aterogênese em crianças e adolescentes, na medida em que se observa diminuição de níveis de HDL-

colesterol, maior estresse oxidativo – que pode determinar aceleração da progressão da aterosclerose – e maior prevalência de hipertensão arterial nas crianças expostas.^{19;251-255}

Acrescido a isso, crianças que tem o exemplo do tabagismo apresentam maiores riscos de fumarem na vida adulta, o que é sabidamente um risco maior de aterosclerose especialmente em pacientes vivendo com VIH.¹⁹ Apesar de não se evidenciar associação com os desfechos secundários (espessamento médio-intimal e disfunção do ventrículo esquerdo), os pais das crianças e adolescentes soropositivas fumavam mais freqüentemente durante a gestação e no período pós-natal. Aqui também há que se considerar o importante viés das perdas das histórias familiares, mas os achados sugerem que há risco cardiovascular adicional aos mesmos, pela ação direta e pelas complicações cardiovasculares decorrentes do retardo do crescimento intra-uterino. Ensaio comunitários visando educação em saúde destes grupos devem iniciar já na gestação, para evitar o acréscimo de mais este risco.

Desde a década de 80 postula-se que agressores no período pré-natal podem determinar profundas repercussões em médio e longo prazo para um indivíduo, com alterações vasculares, renais e metabólicas que podem predispor à aterosclerose precoce, pois tais indivíduos apresentam maior chance de evoluir com hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica.²⁵⁶⁻²⁵⁸ No grupo de crianças e adolescentes VIH+ houve significativamente maior prevalência do uso de fumo e álcool pelas suas mães o que, acrescido à evidente agressão pela própria SIDA e suas complicações no feto, podem também predispor a maior risco de comprometimento funcional cardíaco e maior aceleração da aterosclerose. O fato do baixo peso ao nascimento ter sido um fator de risco independente para disfunção ventricular esquerda mesmo em crianças após a pré-escola discorda dos dados previamente descritos, nos quais crianças que nasciam de mães soropositivas com disfunção ventricular apresentavam normalização de sua função cardíaca durante os primeiros anos de vida.¹¹⁷ Tal achado (manutenção do

comprometimento miocárdico após o nascimento) é visto em outras doenças gestacionais inflamatórias e nutricionais, com evidência de diferentes graus de fibroelastose e aumento da apoptose miocítica.^{259;260} Estudos experimentais em animais, elucidando quais os fatores inerentes da doença ou ambientais que determinam essa disfunção e qual o achado anátomo-patológico relacionado a essa anormalidade podem estimar o risco cardiovascular de tais recém-nascidos e propor estratégias de prevenção que poderiam ser testados posteriormente por ensaios clínicos.

5.3 Hábitos e repercussões cardiovasculares

A nutrição da criança e do adolescente soropositivos é um dilema, pois se por um lado há uma necessidade aumentada tanto de macronutrientes como de micronutrientes, demanda esta determinada pela infecção e suas complicações, por outro há a preocupação com hipertensão, dislipidemia e obesidade (morbidades que podem estar associadas ao uso de determinados anti-retrovirais ou a doença em si).^{239;261-268} As crianças e adolescentes do grupo-caso demonstraram uma ingestão insuficiente em relação a calorias, gorduras e micronutrientes essenciais, demonstrando a necessidade de suplementação nutricional do grupo estudado, o que poderá determinar maiores chances de sobrevivência dos mesmos pela melhora conseguinte de sua imunocompetência. De fato, a menor ingestão de ácidos graxos saturados foi uma dos fatores independentes do desfecho VIH+, podendo explicar as menores médias dos níveis de lípidos das crianças e adolescentes de nossa amostra, em comparação a outros estudos sobre o perfil lipídico de crianças soropositivas.^{40;68;69} Há a necessidade de ensaios clínicos com seguimento prolongado focando qual deve ser a prioridade na terapia nutricional desses pacientes quando se objetiva a prevenção de suas complicações cardiovasculares. Isto porque não há ainda consenso se o que acelera mais

a aterosclerose e determina mais disfunção miocárdica nessas crianças é a associação com fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia e hipertensão^{60;141} ou se com níveis mais elevados de inflamação crônica³⁹ (demonstrado nesse estudo pela associação independente entre proteína C reativa e VIH+) ou de descontrole da doença (demonstrado pela associação independente entre carga viral e disfunção ventricular).

O efeito protetor da atividade física na prevenção da aterosclerose e mesmo na recuperação de função miocárdica de pacientes em insuficiência cardíaca tem sido demonstrado: esse feito se faz por controle de fatores de risco como obesidade, intolerância à glicose e dislipidemia; por um efeito antiinflamatório e antioxidativo direto e por uma melhora da função endotelial.²⁶⁹⁻²⁷⁷ Recentemente, tem crescido o interesse sobre o efeito da atividade física na prevenção das complicações cardiovasculares da SIDA, no intuito de controlar os eventos isquêmicos destes pacientes.²⁷⁸⁻²⁸¹ Não houve diferença significativa entre o nível de atividade física entre os grupos caso e controle, mas sim uma alta prevalência de sedentarismo nos dois grupos, característica comum em amostras pediátricas brasileiras.^{282;283} Se por um lado há a necessidade de ensaios clínicos com programas de reabilitação interdisciplinares para controle desses hábitos, por outro faltam evidências sobre o efeito deste tipo de programa na função miocárdica de soropositivos, considerando o cuidado necessário referente à atividade física de pacientes com possíveis infecções miocárdicas subclínicas.

Crescem as evidências do efeito deletério do excesso de lazer inativo, considerado períodos maiores que duas horas por dia utilizando televisão, computador ou jogos eletrônicos.^{183;284} Essa prática tem sido implicada no aumento da prevalência na infância de obesidade, hipertensão e dislipidemia.^{285;286} As crianças e adolescentes soropositivas utilizaram menos horas nesse tipo de atividade que as do grupo controle, mas os dois grupos apresentaram médias de horas excessivas, comportamento também

comum nos grupos dessa faixa etária estudados.^{282;283} Este fenômeno provavelmente está relacionado à maior disponibilidade de tais opções de lazer no grupo-controle. Tal comportamento também poderia ser controlado com um programa de educação em saúde endereçado às crianças e aos adolescentes, tanto para a prevenção da aterosclerose como na de outras complicações, como depressão, alterações visuais e elevado nível de estresse que podem determinar outros agravos à saúde.²⁸⁷⁻²⁸⁹ Interessante associação foi encontrada entre excesso de lazer inativo e disfunção ventricular, à análise bivariada. Um estudo longitudinal do tipo coorte poderia determinar qual é a relação causal entre as duas variáveis nesse grupo.

5.4 Terapia anti-retroviral e complicações cardiovasculares

Há um grande número de estudos sobre os efeitos cardiovasculares da terapia anti-retroviral. Apesar disto, não há consenso entre eles: evidenciam-se efeitos cardiodepressores e protetores da função cardíaca,^{147;150;151;153;156;157} assim como se descrevem ações aterogênicas e inibidoras da expressão de marcadores de ativação endotelial.^{44-46;49;50} Esses estudos apresentam efeitos contraditórios às vezes descritos para a mesma droga ou classe de medicamentos.^{6;147;148;290;291} Entre os soropositivos, apenas 5 não estavam utilizando TARV, sendo que, em média, utilizavam 2,6 medicamentos por criança ou adolescente e 37 utilizavam inibidores da protease, a classe de medicamentos mais frequentemente relacionada a distúrbios metabólicos e aceleração da aterosclerose. Entretanto, após a análise multivariada, o único medicamento que apresentou associação com espessamento médio-intimal foi a estavudina (d4T), da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos. É possível que a aterogênese destes pacientes tenha múltiplos fatores intervenientes que ainda precisam ser identificados e que os efeitos da TARV sobre o

sistema cardiovascular ainda estejam longe de serem completamente conhecidos, principalmente na infância e na adolescência. A análise das concentrações séricas de LDL oxidado – relacionado previamente ao uso da estavudina (d4T)⁶² – e o estudo da associação independente desses níveis e maior espessura médio-intimal poderia elucidar a associação encontrada entre o uso da estavudina e a aceleração da aterosclerose. Além disso, estudos comparativos com mesmo método entre populações pareadas quanto à idade, classe econômica e sexo, com e sem acesso à TARV, poderia determinar o efeito desses medicamentos tanto na função ventricular como na aceleração da aterosclerose.

5.5 Associações entre repercussões cardiovasculares e outras co-morbidades ou alterações clínicas

Apesar de não ser possível prever clinicamente os pacientes que apresentam disfunções cardiovasculares, algumas manifestações clínicas parecem ter relação tanto com a incidência de anormalidades cardiovasculares como com prognóstico.^{129;292} No grupo estudado, cerca de 2/3 das crianças e adolescentes foram classificados como em classe moderada ou grave, com elevada frequência de internações, de queixas sugestivas de insuficiência cardíaca e falência do crescimento e desenvolvimento. Porém, diferente de estudos anteriores, não se encontraram associações entre a presença de co-morbidades ou os sintomas descritos com os desfechos disfunção ventricular ou aceleração da aterosclerose, talvez relacionado com o pequeno número de doenças indicativas de SIDA que ocorreram no grupo. Coortes longitudinais e com maior número de pacientes - e provavelmente com maior ocorrência de tais doenças - poderiam avaliar a força dessas associações nessa população específica.

Descrevem-se alguns sinais preditores de risco de morte em crianças e adolescentes soropositivos por causa cardiovascular (relacionado à miocardiopatia),

como hipertensão arterial, taquicardia, taquipnéia e desnutrição.^{5;7;8} Encontrou-se uma prevalência significativamente maior de taquicardia e taquipnéia e quadro compatível com desnutrição crônica no grupo caso. Evidenciou-se também déficit estatural (abaixo do percentil 5 para a idade) em 12 crianças ou adolescentes do mesmo grupo. Apesar disto, encontrou-se apenas associações positivas, à análise bivariada e multivariada, entre taquipnéia e espessura médio-intimal. Analisando outras possíveis variáveis relacionadas à taquipnéia, encontraram-se associações com maior número de internações e maiores frequências cardíacas (Apêndice 3, Tabela 26). Tais relações podem significar mais frequentes estímulos inflamatórios e maior número de gatilhos para a aceleração da aterosclerose, reforçando a importância da inflamação na aterosclerose dos soropositivos.

A lipodistrofia e todas as suas complicações metabólicas são apontadas como um dos maiores preditores de risco de eventos isquêmicos na população soropositiva adulta.⁷² As anormalidades do tecido gorduroso determinam mudança do perfil das adipocitocinas, que determinam um estado pró-aterogênico característico.^{75;78} Observou-se distribuição da gordura corporal distinta da descrita em adultos, predominando a lipoatrofia periférica, o que também tem sido visto em outras populações soropositivas pediátricas.⁸⁴ Encontrou-se também associação positiva, à análise bivariada e multivariada, entre aumento da espessura médio-intimal e sinais compatíveis com lipodistrofia (índice tronco:membros aumentado e aumento de prega supra-ílica) corroborando achados em adultos, mesmo sem os característicos altos níveis de triglicérides descritos nestes. Porém, um interessante achado foi a evidência clínica de veias de membros superiores proeminentes (um sinal clínico de lipodistrofia) como fator de proteção para disfunção ventricular, observada em pacientes usuários dos inibidores da protease. Analisando o subgrupo de crianças com essa evidência (veias de membros superiores proeminentes em usuários de inibidores da protease), identificou-se

uma tendência de eles terem cargas virais mais baixas, o que poderia explicar a associação negativa entre veias superiores de membros superiores e disfunção de ventrículo esquerdo (Apêndice 3, Tabela 27).

5. 6 Associações entre estado imune e repercussões cardiovasculares

Evidências sugerem que há uma relação entre a incidência de alterações cardiovasculares e o estado da imunidade dos pacientes soropositivos. Pacientes com baixos níveis de linfócito T CD4+ ou altas cargas virais parecem estar expostos a maior risco de complicações.^{120;293;294} Estas alterações parecem ser fruto de interações entre partículas virais – como gp120 e *HIV-1 Tat* – e mediadores inflamatórios – como o fator de necrose tumoral tipo α – ou expressão de receptores endoteliais ou miocárdicos responsáveis pela indução de apoptose.^{21;22;125} Estudos recentes têm também valorizado os efeitos da citotoxicidade do linfócito T CD8+ quando ativados pela presença do VIH e dos patógenos oportunistas, especialmente em detrimento da função cardíaca sistólica.¹²⁶ Considerando-se os níveis de linfócito T CD4+, 16 integrantes do grupo de crianças soropositivas foram classificados como com imunodepressão moderada ou grave (menos de 500 células/mm³); quando analisados as cargas virais, 16 deles apresentaram cargas virais indetectáveis na data da coleta (menos de 79 cópias/mL); estes achados demonstram uma heterogeneidade de controle da SIDA entre os soropositivos estudados. Interessantes associações foram evidenciadas entre o controle da doença (estimados pela contagem de carga viral e níveis das duas linhagens de linfócitos) e os dois desfechos secundários: em primeiro lugar, encontrou-se associação positiva entre carga viral e a presença de disfunção ventricular esquerda, o que parece guardar relação com o efeito cardiodepressor de partículas constituintes do VIH.^{21;124-126} Em segundo lugar, a espessura médio-intimal apresentou associação positiva

independente com quartil superior de linfócitos T CD8+ e negativa, com zênite de linfócito CD8+ e níveis de linfócito T CD4+. Estudos recentes têm demonstrado que a capacidade de aumentar o número e diferenciar as populações de linfócito T CD8+, especialmente na fase aguda da SIDA, determina melhor prognóstico e evolução mais lenta da doença.²⁹⁵⁻²⁹⁸ A associação negativa entre o zênite do linfócito CD8+ e o espessamento médio-intimal carotídeo dessas crianças e adolescentes pode então ser explicada por um possível pior controle da SIDA em pacientes que não apresentam aumentos significativos dos níveis de linfócitos T citotóxicos. Por conseqüência apresentariam mais inflamação e maior risco de aceleração da progressão da aterosclerose.^{38;124} Diante deste raciocínio, a associação positiva entre os níveis de linfócito T CD8+ atuais e espessamento médio-intimal parece contraditória. Além da necessidade de mais pesquisa sobre o papel do linfócito T CD8+ na aterosclerose de crianças e adolescentes, há também a necessidade de determinar qual o valor preditivo do estado imune crônico de pacientes soropositivos da mensuração pontual dos níveis de linfócito T CD8+. Estudos anátomo-patológicos de carótidas de crianças soropositivas, no intuito de identificar possíveis particularidades nas linhagens linfocíticas poderia determinar a importância desta associação entre aterosclerose e linfócito T CD8+, a exemplo dos achados em outras complicações da SIDA, como demência e miocardiopatia.^{126;299;300} Estudos desse tipo poderiam também elucidar o mecanismo fisiopatológico da disfunção miocárdica desses pacientes, fatores determinantes da reversibilidade ou não dessa disfunção e possíveis estratégias de controle de tais desfechos.

É conhecida a relação entre o estado imunológico de crianças e adolescentes soropositivos e sua função ventricular. Ocorreram níveis significativamente maiores de imunoglobulinas G, M e A entre os soropositivos e os soronegativos, mas não houve qualquer diferença ao se considerar valores anormais, impossibilitando a análise da

relação entre deficiência de imunoglobulinas e disfunção ventricular, como descrito previamente.³⁵ Considerando as evidências de que altos níveis de determinadas imunoglobulinas em crianças podem acarretar maior risco ou mesmo aceleração da progressão da aterosclerose destas,^{102;301;302} sugerem-se estudos que avaliem a possível relação de imunoglobulinas específicas para determinados agentes infecciosos com o

prevalentes com o amadurecimento sexual do grupo de crianças e adolescentes. Após a regressão logística, não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de distúrbios metabólicos entre as crianças VIH+ e VIH-. Apesar disto, nos pacientes soropositivos evidenciou-se os níveis de colesterol total elevados como fator de proteção para o aumento do complexo médio-intimal carotídeo, talvez relacionado a uma competição metabólica em prol da síntese de imunoglobulinas ou outras proteínas de fase aguda, em detrimento da de lipoproteínas.^{303;304} Assim, pacientes com maiores níveis de lipoproteínas possivelmente tem maior controle da doença, comportamento descrito em pacientes com outras doenças infecciosas. Apesar do pequeno número de pacientes do grupo soropositivo para se realizar análises mais robustas nesse subgrupo, o fato de que a maioria das crianças soropositivas e grande parte das soronegativas terem níveis baixos de HDL-colesterol (o que talvez esteja relacionados com o nível sócio-econômico dos dois grupos)²¹⁶ poder estar influenciando tais associações, os resultados sugerem pequena influência do esquema terapêutico no perfil metabólico da amostra, assim como do perfil metabólico na aceleração da progressão de sua aterosclerose. Será que os hormônios sexuais têm um efeito fundamental na associação TARV e distúrbio metabólico?³⁰⁵ Será que em populações de baixo nível sócio-econômico, fatores externos como injúrias infecciosas ou nutrição (evidenciado pelas diferenças nutricionais significantes encontradas) possam ser fatores intervenientes nessa relação?³⁸ Estudos longitudinais com um número maior de doentes e analisando o perfil metabólico durante a maturação sexual – e a associação desta maturação e os níveis dos hormônios sexuais – são necessários, a fim de identificar possíveis intervenções que poderiam controlar a lipodistrofia, a síndrome metabólica e seus distúrbios metabólicos associados, assim como suas conseqüências cardiovasculares.

Pensar na inflamação como o mecanismo fisiopatológico mais provável na aceleração da progressão da aterosclerose nos pacientes soropositivos é bastante

plausível, tanto pelo evidente maior grau de inflamação associado às doenças indicativas de SIDA²¹ como pelos achados de diversos mediadores inflamatórios em altos níveis nesses pacientes, mesmo sem a associação com suas co-morbidades. Esses mesmos mediadores também são relacionados com a fisiopatologia da aterosclerose em outras condições clínicas, como fator de von Willebrand, ativador de plasminogênio tecidual e diversas citocinas.²⁵⁻³⁰ Descreve-se também que a disfunção ventricular na SIDA pode estar relacionada com esse maior nível inflamatório, demonstrado pela relação causal de tal disfunção e algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral tipo α . Da mesma forma, descreve-se maior expressão de receptores pró-inflamatórios – induzindo apoptose miocárdica –^{21;123-125} e infiltração miocárdica por linfócitos T CD8+ nas crianças que se encontram em estágios avançados da doença.¹²⁶ Interessantes estudos demonstram que, independente de toda a agressão externa decorrente da infecção e suas co-morbidades, pode também haver uma influência genética, modulando o processo inflamatório na interação entre a SIDA e a aterosclerose.³² Os altos índices de proteína C reativa foram um dos fatores independentes de mais forte relação direta com a soropositividade para o VIH+, mas não para o aumento da espessura médio-intimal carotídea ou para disfunção do ventrículo esquerdo. Talvez a análise da associação deste marcador inflamatório com estes desfechos secundários (especialmente aterosclerose, descrita em crianças soronegativas)³⁸ esteja prejudicada ou pela alta prevalência de níveis elevados de proteína C reativa no grupo soropositivo ou porque o valor preditivo de estado inflamatório subclínico relacionado à aterosclerose, a partir de apenas uma medida de um marcador humoral inflamatório esteja prejudicado nesses doentes com sistema imune tão comprometido. A descoberta de marcadores inflamatórios subagudos ou crônicos ou mensurações sequenciais de marcadores humorais inflamatórios agudos (como a própria proteína C reativa), possibilitaria a identificação de um produto entre tempo e nível inflamatório desses doentes, facilitando

o estudo do papel da inflamação em pacientes com infecção crônica, como os soropositivos para o VIH.

5.8 O rim da criança e adolescente soropositivo

Não há consenso sobre o risco de hipertensão arterial em pacientes soropositivos, nem sobre sua fisiopatologia, quando presente.^{139;140} Descrevem-se entre as causas possíveis relação direta com o uso de algumas drogas,¹³⁸ maiores níveis de catecolaminas¹³¹ e obesidade nos grupos estudados.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Além disso, há descrições de glomerulopatias e microangiopatia renal trombótica associadas à infecção pelo VIH,³³ determinadas por lesão endotelial glomerular. Apesar de não haver maior prevalência de hipertensão arterial nas crianças e adolescentes soropositivas do estudo, observou-se prevalência significativamente maior de níveis elevados de renina sérica sem diferença de função renal ou hepática, ou mesmo ingestão de sódio, dado esse sem descrição prévia na literatura até o momento (Apêndice 3, Tabela 28). Embora não se disponha de dados do exame de urina de tais pacientes, o que se faz necessário para afastar uma possível alteração glomerular, os dados indicam numa possível alteração vascular renal primária, decorrente de ativação e lesão endotelial como causa para o desenvolvimento de hipertensão na vida adulta. Uma coorte dos pacientes com renina sérica elevada para avaliação de seu risco de desenvolver hipertensão quando comparado às crianças sem essa anormalidade e estudos anátomo-funcionais renais, no intuito da identificação de um substrato anátomo-patológico compatível com agressão vascular nesses pacientes poderia confirmar essa hipótese.

5.9 Alterações eletrocardiográficas

Os pacientes portadores de SIDA apresentam maior risco de arritmias. Descrevem-se principalmente alterações do intervalo PR, extra-sístoles e aumento do intervalo QT corrigido, associado à infecção pelo VIH ou à terapia medicamentosa que se faz necessária.^{145;158-161} Foram encontradas alterações difusas da repolarização ventricular em 37 crianças, extra-sístoles em 2 e aumento do QT corrigido em 19 crianças, sem qualquer descrição de sintomas associados e com baixo uso da associação de sulfametoxazol e trimetropim. Quando analisadas as crianças e adolescentes com QT corrigido aumentado (Apêndice 3, Tabela 29), houve uma tendência de elas terem menores frações de encurtamento e maiores frequências cardíacas (sugerindo comprometimento miocárdico subclínico) e em uso mais frequentemente de lopinavir (LPV/r), associações estas já descritas previamente.¹⁵⁹ Estudos longitudinais tipo coorte com maior número de crianças soropositivas podem elucidar qual a importância clínica destes achados, suas possíveis causas e possibilidades de controle.

5.10 Alterações ecocardiográficas

Disfunções sistólicas ventriculares são frequentemente descritas em pacientes com VIH, associadas com descontrolo da doença, evolução para insuficiência cardíaca congestiva e risco de morte.^{113;128-131} São escassos os dados sobre a função diastólica no paciente soropositivo, tanto em adultos como em crianças.^{306;307} Ocorreram significativamente maiores dimensões de câmaras esquerdas e direitas, diminuição da fração de encurtamento e sinais de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo no grupo caso, corroborando com achados anteriormente descritos, mas sem evidência clínica de insuficiência cardíaca, reforçando a necessidade de análise sistemática com

ecocardiograma na monitoração destes pacientes. Interessante associação independente foi encontrada com o uso de bebidas alcoólicas, além das já descritas associações com carga viral e baixo peso ao nascimento. Isso reforça a necessidade de programas de educação em saúde especialmente endereçados aos adolescentes, levando em conta as particularidades psicodinâmicas características da idade, especialmente nos adolescentes com doenças crônicas.^{308;309} E finalmente outra interessante associação encontrada com aumento da espessura médio-intimal foi o aumento da relação entre o átrio esquerdo e a aorta, sinal indireto de disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo. Estudos com maior número de pacientes podem aprofundar esse conhecimento, além de possibilitar a análise da relação desse aumento da relação átrio esquerdo/aorta e anormalidades da elasticidade arterial ou aumento de estresse miocárdico, fatores intermediários que poderiam estar associados com essa relação.

A hipertensão pulmonar tem sido apontada como freqüente nesses pacientes, associada a infecções pulmonares, a estágios avançados da doença e a um mau prognóstico.^{132-134;136;137} Apesar de não haver sintomas ou achados mais significativos de hipertensão pulmonar – como disfunção do ventrículo direito e insuficiências valvares pulmonares ou tricúspides – evidenciou-se em 21 pacientes do grupo caso tempo de aceleração menor que 100 milissegundos, o que sugere pressões sistólicas pulmonares acima de 40 mmHg. Nesse subgrupo, observou-se variabilidades intrapessoais maiores de linfócito T CD8+ e mais freqüentemente uso de zidovudina (AZT), droga associada a maior risco de hipertensão pulmonar por disfunção mitocondrial, maior liberação de endotelina e proliferação celular (Apêndice 3, Tabela 30).¹⁴⁶ Esse achado de encurtamento do tempo de aceleração do fluxo em artéria pulmonar pode ser considerado um possível sinal precoce de risco de evolução destes doentes para a hipertensão pulmonar. Um estudo longitudinal do tipo coorte sobre seu significado clínico e suas possíveis causas pode propiciar medidas de controle desta evolução.

A aterosclerose tem sua evolução significativamente influenciada pela SIDA. Isto tem sido demonstrado pelos achados tanto em adultos, relacionados a eventos isquêmicos,^{14;16;18} como em crianças, pelo achado de desfechos substitutos, como alterações de vasodilatação mediada por fluxo e espessamento médio-intimal carotídeo.^{17;111} Observou-se, como nos estudos anteriores, sinais de aceleração da aterosclerose nesses doentes. Porém, diferente dos estudos realizados em países desenvolvidos, os dados encontrados sugerem um impacto muito maior da inflamação e do estado imune per se (decorrentes possivelmente da interação da doença com suas comorbidades e condições sócio-econômicas que influenciam nessa associação) do que com o uso de inibidores da protease e a dislipidemia associada a essa classe de medicamentos. Considerando o fato de que nossa população infantil soropositiva se assemelha mais aos demais grupos populacionais pediátricos que vivem com VIH no mundo do que crianças, mesmo soropositivas, que vivam em Paris ou Londres,^{17;111} é plausível admitir que o conhecimento gerado por este estudo possa auxiliar de maneira mais significativa a formulação de estratégias, em nível mundial, para o controle de eventos isquêmicos em longo prazo nesses pacientes. Mais estudos sobre a aterosclerose nas crianças com SIDA de países em desenvolvimento (comparando subpopulações com e sem TARV disponível) são necessárias para o aprofundamento desses conhecimentos. Caso não haja a construção de estratégias preventivas eficazes nos próximos anos, teremos possivelmente um aumento em nível epidêmico de doenças isquêmicas nas próximas décadas, especialmente em países sem condições financeiras e de infra-estrutura para se defrontar com um problema de tal magnitude.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- O fato de o estudo ser observacional, transversal do tipo caso-controle pode ser considerado uma limitação. Diferente de estudos do tipo coorte ou com intervenção, é um grande gerador de hipóteses, papel que conseguiu cumprir. Para o tema objeto do estudo, isto se fez necessário, pois foi preciso caracterizar a amostra para posteriormente intervir e testar as hipóteses.
- O primeiro grupo-controle proposto era composto das crianças e adolescentes da escola próxima ao Hospital Infantil Joana de Gusmão, mas o número de recusas foi muito elevado, o que determinaria um grave viés de seleção. O argumento principal dos pais era por ser grupo-controle de um estudo sobre crianças com VIH/SIDA, com o receio de haver infecção de seus filhos. Por isso optou-se pelo ambulatório de triagem de cardiologia do mesmo hospital. Nesse recrutamento houve uma perda muito pequena, talvez porque as crianças eram referenciadas ao ambulatório do pesquisador, determinando maior confiabilidade pelo vínculo médico-paciente. A impressão é de que talvez tenha sido realmente um melhor grupo-controle, na medida em que as crianças e adolescentes vinham de todo o estado de Santa Catarina, como o grupo soropositivo. Isto os parecia por hábitos e ascendências genéticas, o que deve ser considerado importante, pois há uma grande diversidade cultural no Estado. Atendidos um a um, a triagem quanto aos critérios de inclusão e exclusão e o pareamento pôde ser feito de forma mais cuidadosa.
- Pelas características da amostra, houve muitas histórias familiares incompletas (muitos órfãos e institucionalizados) o que determinou um viés das perdas importante nos aspectos referentes a essa história familiar do grupo caso.

- No Brasil, faltam critérios de normalidade para peso, estatura, índice de massa corporal, pregas cutâneas, perímetros, índice tronco:membros e pressão arterial, determinando risco de viés de aferição. Utilizaram-se, por isso, os critérios internacionais mais aceitos para cada parâmetro.
- Pelas características do local onde foi realizada a pesquisa, todas as análises foram realizadas pela mesma pessoa, o que determina risco de viés de observação. A validação mascarada por três outros observadores experientes foi no intuito de afastar tal risco, que felizmente não apresentou qualquer diferença na análise de dados categóricos e a diferença entre as análises dos dados contínuos foi menor que 5% em todas as análises.
- Por limitações técnicas, a leitura da espessura médio-intimal foi realizada por leitura direta (por intermédio da contagem de “pixels” das imagens utilizando-se o programa Irfan View), não por um programa de computador específico para esse fim. No intuito de diminuir o risco de viés de observação, foi feito o dobro de mensurações do que os dois estudos realizados em crianças com VIH/SIDA anteriores (que também utilizaram a leitura direta) e houve a validação mascarada por um outro observador experiente.

7 CONCLUSÕES

1. As crianças e adolescentes que vivem com VIH estudadas apresentaram alta prevalência de alterações cardiovasculares: 88% apresentaram algum tipo de comprometimento, sendo que cerca de 1/3 apresentam mais de 2 alterações. Isto reforça a necessidade de monitoração cardiovascular de crianças e adolescentes soropositivas.
2. Todas as crianças e adolescentes soropositivas estudadas apresentaram algum fator ou marcador de risco para aterosclerose, sendo que a maioria apresentou mais de 2 fatores de risco. Tal achado demonstra urgência na intervenção desses fatores, a fim de prevenir as complicações da aterosclerose nesse grupo, em médio e longo prazo.
3. Quando comparados os grupos de crianças e adolescentes soropositivas e soronegativas, evidenciou-se no primeiro grupo, após análise multivariada: mais frequentemente tempo de aceleração menor que 100 milissegundos espessura médio-intimal maior que o esperado para a idade e proteína C reativa acima de 3 mg/L; menos frequentemente excessiva ingestão de ácidos graxos saturados totais.
4. Quando comparados, à análise multivariada, os grupos de crianças soropositivas, com e sem espessura médio-intimal acima do esperado para a idade, observou-se no primeiro grupo, mais frequentemente, uso de estavudina; quarto quartil de prega suprailíaca; relação entre as dimensões de átrio esquerdo e aorta acima de 1,2; contagem atual de linfócito CD4+ inferior a 500 células/mm³; frequência respiratória acima de 25 incursões por minuto e quarto quartil atual de linfócito CD8+.

Encontrou-se menos freqüentemente quarto quartil de zênite de linfócito CD8+ e colesterol total acima de 150 mg/dL.

5. Quando comparados, à análise multivariada, os grupos de crianças soropositivas, com e sem disfunção do ventrículo esquerdo (diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, aumento do diâmetro diastólico do mesmo ventrículo ou relação entre os diâmetros de átrio esquerdo e aorta maior que 1,2), observou-se no primeiro grupo mais freqüentemente carga viral detectável, uso de bebida alcoólica e história de peso ao nascimento inferior a 2.500g, e menos freqüentemente evidência clínica de veias proeminentes em membros superiores.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Ministério da Saúde. Estatísticas vitais [Online]. DATASUS 2007 February 7 [cited 2007 Feb 7]; Available from: URL: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B378C5D0E0F359G22H0I1Jd5L25MON&VInclude=../site/infsaude.php>
- (2) Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Jul;22(7):635-41.
- (3) Guyer B, Freedman MA, Strobino DM, Sondik EJ. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics* 2000 Dec;106(6):1307-17.
- (4) Fisher SD, Easley KA, Orav EJ, Colan SD, Kaplan S, Starc TJ, et al. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J* 2005 Sep;150(3):439-47.
- (5) Al-Attar I, Orav EJ, Exil V, Vlach SA, Lipshultz SE. Predictors of cardiac morbidity and related mortality in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7;41(9):1598-605.
- (6) Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group*. *N Engl J Med* 2000 Sep 14;343(11):759-66.
- (7) Starc TJ, Lipshultz SE, Easley KA, Kaplan S, Bricker JT, Colan SD, et al. Incidence of cardiac abnormalities in children with human immunodeficiency virus infection: The prospective P2C2 HIV study. *J Pediatr* 2002 Sep;141(3):327-34.
- (8) Keesler MJ, Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiac manifestations of HIV infection in infants and children. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Nov;946:169-78.
- (9) Cenários desiguais. UNICEF 2006 [Online]. May 5 [cited 2006 Sep 1]; Available from: URL: http://www.unicef.org/brazil/Pags_052_063_Aids.pdf
- (10) Pereira ML, Chaves EC. Ser mãe e estar com aids: o revivescimento do pecado original. *Rev Esc Enferm USP* 1999 Dec;33(4):404-10.
- (11) Seidl EMF, Rossi WS, Viana KF, Meneses AKF, Meireles E. Crianças e adolescentes vivendo com HIV/SIDA e suas famílias: aspectos psicossociais e enfrentamento. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2005 Sep;21(3):279-88.

- (12) Geoghagen M, Pierre R, Evans-Gilbert T, Rodriguez B, Christie CD. Tuberculosis, chickenpox and scabies outbreaks in an orphanage for children with HIV/AIDS in Jamaica. *West Indian Med J* 2004 Oct;53(5):346-51.
- (13) Leite LC, Schmid PC. Institutionalization and psychological suffering: notes on the mental health of institutionalized adolescents in Brazil. *Transcult Psychiatry* 2004 Jun;41(2):281-93.
- (14) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004 Sep 3;18(13):1811-7.
- (15) Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, et al. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol* 2005 Nov;85(5):363-77.
- (16) Matetzky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah PK, Kaul S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 2003 Feb 24;163(4):457-60.
- (17) Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004 Apr 30;18(7):1037-41.
- (18) Grahame-Clarke C, Alber DG, Lucas SB, Miller R, Vallance P. Association between Kaposi's sarcoma and atherosclerosis: implications for gammaherpesviruses and vascular disease. *AIDS* 2001 Sep 28;15(14):1902-4.
- (19) Neumann T, Woiwoid T, Neumann A, Miller M, Ross B, Volbracht L, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: part I. Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003 Jun 30;8(6):229-35.
- (20) Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Ross B, Von BC, Volbracht L, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients. Part II: gender differences. *Eur J Med Res* 2004 Feb 27;9(2):55-60.
- (21) de Larranaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003 Jan;14(1):15-8.
- (22) Huang MB, Khan M, Garcia-Barrio M, Powell M, Bond VC. Apoptotic effects in primary human umbilical vein endothelial cell cultures caused by exposure to virion-associated and cell membrane-associated HIV-1 gp120. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Jul 1;27(3):213-21.
- (23) Kourtis AP, Ibegbu CC, Scinicariello F, Lee FK. Effects of different HIV strains on thymic epithelial cultures. *Pathobiology* 2001;69(6):329-32.
- (24) Perez-Atayde AR, Kearney DI, Bricker JT, Colan SD, Easley KA, Kaplan S, et al. Cardiac, aortic, and pulmonary arteriopathy in HIV-infected children: the Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatr Dev Pathol* 2004

Jan;7(1):61-70.

- (25) Lafrenie RM, Wahl LM, Epstein JS, Yamada KM, Dhawan S. Activation of monocytes by HIV-Tat treatment is mediated by cytokine expression. *J Immunol* 1997 Oct 15;159(8):4077-83.
- (26) Matzen K, Dirx AE, oude Egbrink MG, Speth C, Gotte M, Ascherl G, et al. HIV-1 Tat increases the adhesion of monocytes and T-cells to the endothelium in vitro and in vivo: implications for AIDS-associated vasculopathy. *Virus Res* 2004 Sep 1;104(2):145-55.
- (27) Fiala M, Murphy T, MacDougall J, Yang W, Luque A, Iruela-Arispe L, et al. HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(4):327-37.
- (28) Rusnati M, Urbinati C, Musulin B, Ribatti D, Albin A, Noonan D, et al. Activation of endothelial cell mitogen activated protein kinase ERK(1/2) by extracellular HIV-1 Tat protein. *Endothelium* 2001;8(1):65-74.
- (29) Benelli R, Morini M, Brigati C, Noonan DM, Albin A. Angiostatin inhibits extracellular HIV-Tat-induced inflammatory angiogenesis. *Int J Oncol* 2003 Jan;22(1):87-91.
- (30) Lee YW, Eum SY, Nath A, Toborek M. Estrogen-mediated protection against HIV Tat protein-induced inflammatory pathways in human vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2004 Jul 1;63(1):139-48.
- (31) Del SL, Arese M, Giraudo E, Tizzani M, Biancone L, Bussolino F, et al. Tat-induced platelet-activating factor synthesis contributes to the angiogenic effect of HIV-1 Tat. *Eur J Immunol* 2001 Feb;31(2):376-83.
- (32) onso-Villaverde C, Coll B, Parra S, Montero M, Calvo N, Tous M, et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation* 2004 Oct 12;110(15):2204-9.
- (33) Segerer S, Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Alpers CE. Cellular injury associated with renal thrombotic microangiopathy in human immunodeficiency virus-infected macaques. *J Am Soc Nephrol* 2002 Feb;13(2):370-8.
- (34) Patsalides AD, Wood LV, Atac GK, Sandifer E, Butman JA, Patronas NJ. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: neuroimaging findings 14. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Oct;179(4):999-1003.
- (35) Lai WW, Colan SD, Easley KA, Lipshultz SE, Starc TJ, Bricker JT, et al. Dilation of the aortic root in children infected with human immunodeficiency virus type 1: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J* 2001 Apr;141(4):661-70.
- (36) Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Cox CE, Skinner S, Gerrior J, et al. Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2006 Jan;184(1):72-7.

- (37) Sposito AC, Caramelli B, Sartori AM, JA FR. The Lipoprotein Profile in HIV Infected Patients. *Braz J Infect Dis* 1997 Dec;1(6):275-83.
- (38) Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Aug 1;22(8):1323-8.
- (39) Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006 Jan 9;166(1):64-70.
- (40) Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Jul 1;30(3):288-93.
- (41) Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Nov;25(11):2381-5.
- (42) Fu W, Chai H, Yao Q, Chen C. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Jun 1;39(2):152-8.
- (43) Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JG, de Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother* 2006 Jul;58(1):133-9.
- (44) Chen C, Lu XH, Yan S, Chai H, Yao Q. HIV protease inhibitor ritonavir increases endothelial monolayer permeability. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Sep 30;335(3):874-82.
- (45) Sevastianova K, Sutinen J, Westerbacka J, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10(8):925-35.
- (46) Jiang B, Hebert VY, Zavec JH, Dugas TR. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Aug 1;42(4):391-5.
- (47) Chai H, Yang H, Yan S, Li M, Lin PH, Lumsden AB, et al. Effects of 5 HIV protease inhibitors on vasomotor function and superoxide anion production in porcine coronary arteries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):12-9.
- (48) Shankar SS, Dube MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005 Nov;150(5):933.
- (49) Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected

with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002 Feb 15;185(4):456-62.

- (50) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003 Nov;96(11):825-32.
- (51) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio MA, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 Nov 20;349(21):1993-2003.
- (52) Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, Bartley LM, Cowling BJ, da SB, et al. Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *AIDS* 2006 Oct 3;20(15):1941-50.
- (53) Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 Jan 24;17(2):189-94.
- (54) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio MA, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003 May 23;17(8):1179-93.
- (55) Leitner JM, Pernerstorfer-Schoen H, Weiss A, Schindler K, Rieger A, Jilma B. Age and sex modulate metabolic and cardiovascular risk markers of patients after 1 year of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Atherosclerosis* 2006 Jul;187(1):177-85.
- (56) Bollens D, Guiguet M, Tangre P, Rollinat L, Rachline A, Meynard JL, et al. Major hypertriglyceridemia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a role of the personal and family history. *Infection* 2004 Aug;32(4):217-21.
- (57) Foulkes AS, Wohl DA, Frank I, Puleo E, Restine S, Wolfe ML, et al. Associations among Race/Ethnicity, ApoC-III Genotypes, and Lipids in HIV-1-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *PLoS Med* 2006 Jan 24;3(3):e52.
- (58) Guardiola M, Ferre R, Salazar J, onso-Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Protease Inhibitor-Associated Dyslipidemia in HIV-Infected Patients Is Strongly Influenced by the APOA5-1131T->C Gene Variation. *Clin Chem* 2006 Oct;52(10):1914-9.
- (59) Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis* 2001 Dec;5(6):332-8.
- (60) Ronchini KR, Duarte AJ, Casseb JS, Gidlund M. Cardiovascular complications and increased levels of circulating modified low density lipoprotein in HIV patients and patients with lipodystrophy. *Braz J Med Biol Res* 2004 Jan;37(1):119-22.

- (61) Badiou S, Merle De BC, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Decrease in LDL size in HIV-positive adults before and after lopinavir/ritonavir-containing regimen: an index of atherogenicity? *Atherosclerosis* 2003 May;168(1):107-13.
- (62) Duong M, Petit JM, Martha B, Galland F, Piroth L, Walldner A, et al. Concentration of circulating oxidized LDL in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents: relation to HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006 Mar;7(2):41-7.
- (63) Schmitz M, Michl GM, Walli R, Bogner J, Bedynek A, Seidel D, et al. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 20

15;29(5):441-9.

- (72) Jan V, Cervera P, Maachi M, Baudrimont M, Kim M, Vidal H, et al. Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients. *Antivir Ther* 2004 Aug;9(4):555-64.
- (73) Xu A, Yin S, Wong L, Chan KW, Lam KS. Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir in mice. *Endocrinology* 2004 Feb;145(2):487-94.
- (74) Seminari E, Tinelli C, Minoli L, Sacchi P, Filice G, Zocchetti C, et al. Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. *Antivir Ther* 2002 Sep;7(3):175-80.
- (75) Ena J, Benito C, Llacer P, Pasquau F, Amador C. Distribución anormal de la grasa corporal y tipo de tratamiento antirretroviral como predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2004 May 22;122(19):721-6.
- (76) Thoni GJ, Fedou C, Brun JF, Fabre J, Renard E, Reynes J, et al. Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab* 2002 Nov;28(5):397-404.
- (77) Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006 Sep 11;20(14):1843-50.
- (78) Wanke C, Gerrior J, Hendricks K, McNamara J, Schaefer E. Alterations in lipid profiles in HIV-infected patients treated with protease inhibitor therapy are not influenced by diet. *Nutr Clin Pract* 2005 Dec;20(6):668-73.
- (79) Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, Dolan SE, Killilea KM, Hadigan CM, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004 Feb 20;18(3):465-73.
- (80) McCarty MF. Iatrogenic lipodystrophy in HIV patients - the need for very-low-fat diets. *Med Hypotheses* 2003 Nov;61(5-6):561-6.
- (81) Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Napravnik S, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 15;41(10):1498-504.
- (82) Mittal CM, Wig N, Mishra S, Deepak KK. Heart rate variability in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Int J Cardiol* 2004 Mar;94(1):1-6.

- (83) Chow DC, Wood R, Grandinetti A, Shikuma C, Schatz I, Low P. Cardiovascular autonomic dysfunction in relation to HIV-associated lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006 Jan;7(1):16-23.
- (84) Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000 Sep 29;14(14):2123-8.
- (85) Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Aug 15;39(5):557-61.
- (86) Vandhuick O, de Saint ML, Pasquier E, Bressollette L. Asymptomatic carotid occlusion in a young HIV-infected patient receiving HAART. *Haematologica* 2006 Jun;91(6 Suppl):ECR22.
- (87) Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988 Apr;70(3):253-61.
- (88) Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006 Feb 15;97(4):528-31.
- (89) Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006 May;117(5):1560-7.
- (90) Islam MS, Lehtimäki T, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Kainulainen K, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes and their associations with blood pressure and carotid artery intima media thickness among healthy Finnish young adults-the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2006 Oct;188(2):316-22.
- (91) Pauciullo P, Giannino A, De MM, Gentile M, Liguori R, Argiriou A, et al. Increased carotid artery intima-media thickness is associated with a novel mutation of low-density lipoprotein receptor independently of major cardiovascular risk factors. *Metabolism* 2003 Nov;52(11):1433-8.
- (92) Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Aug;26(8):1883-8.
- (93) Hunt KJ, Williams K, Rivera D, O'Leary DH, Haffner SM, Stern MP, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Oct 1;23(10):1845-50.

- (94) Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De MM, Boeri F, Dorn J, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002 Sep;23(17):1345-50.
- (95) Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Yikilmaz A, Narin N, Anarat R, Gunduz Z, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006 Aug 30.
- (96) Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H. Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology* 2005 May;56(3):311-7.
- (97) Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 Oct;74(1):33-40.
- (98) Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004 Apr 13;109(14):1750-5.
- (99) Gale CR, Jiang B, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Aug;26(8):1877-82.
- (100) Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, et al. A Proinflammatory State Is Detectable in Obese Children and Is Accompanied by Functional and Morphological Vascular Changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Sep 14.
- (101) Liuba P, Persson J, Luoma J, Yla-Herttuala S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media. *Eur Heart J* 2003 Mar;24(6):515-21.
- (102) Volanen I, Jarvisalo MJ, Vainionpaa R, Arffman M, Kallio K, Angle S, et al. Increased aortic intima-media thickness in 11-year-old healthy children with persistent *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Mar;26(3):649-55.
- (103) Coll B, Parra S, onso-Villaverde C, de GE, Aragonés G, Montero M, et al. HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine* 2006 Apr;34(1-2):51-5.
- (104) Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002 Jun;162(2):433-8.
- (105) Chironi G, Escaut L, Gariépy J, Cogne A, Teicher E, Monsuez JJ, et al. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Apr 15;32(5):490-3.

- (106) Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Ston-Smith B, Torriani FJ, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005 Jun 10;19(9):927-33.
- (107) Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34(1):55-63.
- (108) van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't RJ, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 Mar 21;47(6):1117-23.
- (109) Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004 Apr 6;109(13):1603-8.
- (110) Thiebaut R, urillac-Lavignolle V, Bonnet F, Ibrahim N, Cipriano C, Neau D, et al. Change in atherosclerosis progression in HIV-infected patients: ANRS Aquitaine Cohort, 1999-2004. *AIDS* 2005 Apr 29;19(7):729-31.
- (111) Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005 Jul 5;112(1):103-9.
- (112) UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2006 [Online]. WHO 2006 December 1 [cited 2006 Dec 2]; Available from: URL: http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp
- (113) Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, Easley KA, Husak S, Sunkle S, et al. Human immunodeficiency virus-related mortality in infants and children: data from the pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV (P(2)C(2)) Study. *Pediatrics* 2001 Feb;107(2):328-38.
- (114) Diogenes MS, Succi RC, Machado DM, Moises VA, Novo NF, Carvalho AC. Estudo cardiológico longitudinal em crianças expostas aos vírus da imunodeficiência humana tipo I por via perinatal. *Arq Bras Cardiol* 2005 Oct;85(4):233-40.
- (115) Nash D, Katyal M, Shah S. Trends in predictors of death due to HIV-related causes among persons living with AIDS in New York City: 1993-2001. *J Urban Health* 2005 Dec;82(4):584-600.
- (116) Pongprot Y, Sittiwangkul R, Silvilairat S, Sirisanthana V. Cardiac manifestations in HIV-infected Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2004 Jun;24(2):153-9.
- (117) Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P(2)C(2) HIV): a cohort study. *Lancet* 2002 Aug 3;360(9330):368-73.

- (118) Haddad Herdy GV, Leite MM, Lopes VG, Pinto CA, Barbosa J, Tavares Junior PA, et al. Alterações cardíacas das crianças com SIDA. *Arq Bras Cardiol* 1997 Apr;68(4):273-7.
- (119) Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 2001 May;42(4):267-71.
- (120) Nzuobontane D, Blackett KN, Kuaban C. Cardiac involvement in HIV infected people in Yaounde, Cameroon. *Postgrad Med J* 2002 Nov;78(925):678-81.
- (121) Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 1998 Apr 7;97(13):1246-56.
- (122) Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Colan SD. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection. *Circulation* 1995 Oct 15;92(8):2220-5.
- (123) Kay DG, Yue P, Hanna Z, Jothy S, Tremblay E, Jolicoeur P. Cardiac disease in transgenic mice expressing human immunodeficiency virus-1 nef in cells of the immune system. *Am J Pathol* 2002 Jul;161(1):321-35.
- (124) Twu C, Liu NQ, Popik W, Bukrinsky M, Sayre J, Roberts J, et al. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Oct 29;99(22):14386-91.
- (125) 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 Mar;28(3):149-53.
- (126) Chaves AA, Baliga RS, Mihm MJ, Schanbacher BL, Basuray A, Liu C, et al. Bacterial lipopolysaccharide enhances cardiac dysfunction but not retroviral replication in murine AIDS: roles of macrophage infiltration and toll-like receptor 4 expression. *Am J Pathol* 2006 Mar;168(3):727-35.
- (127) Chaves AA, Mihm MJ, Schanbacher BL, Basuray A, Liu C, Ayers LW, et al. Cardiomyopathy in a murine model of AIDS: evidence of reactive nitrogen species and corroboration in human HIV/AIDS cardiac tissues. *Cardiovasc Res* 2003 Oct 15;60(1):108-18.
- (128) Bowles NE, Kearney DL, Ni J, Perez-Atayde AR, Kline MW, Bricker JT, et al. The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999 Sep;34(3):857-65.
- (129) Herdy GV, Ramos R, Bazin AR, Herdy AH, Almeida PS, Ramos RG, et al. Correlação histopatológica em 50 casos de Síndrome de Imunodeficiência Humana. Um estudo retrospectivo. *Arq Bras Cardiol* 1994 Feb;62(2):95-8.

- (130) Shearer WT, Lipshultz SE, Easley KA, McIntosh K, Pitt J, Quinn TC, et al. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. *Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Study Group*. *Pediatrics* 2000 Jan;105(1):e9.
- (131) Miller TL, Orav EJ, Colan SD, Lipshultz SE. Nutritional status and cardiac mass and function in children infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Clin Nutr* 1997 Sep;66(3):660-4.
- (132) Recusani F, Di MA, Gambarin F, D'Armini A, Klersy C, Campana C. Clinical and therapeutical follow-up of HIV-associated pulmonary hypertension: prospective study of 10 patients. *AIDS* 2003 Apr;17 Suppl 1:S88-S95.
- (133) Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 May 15;167(10):1433-9.
- (134) Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000 Oct;118(4):1133-41.
- (135) Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Dec 1;170(11):1212-7.
- (136) Nogueira G, Macedo AJ, Paixao A, Nunes MA, Ferreira M, Bernardino L, et al. Morbidade cardiovascular em crianças com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. *Acta Med Port* 1998 Dec;11(12):1051-7.
- (137) Bannerman C, Chitsike I. Cor pulmonale in children with human immunodeficiency virus infection. *Ann Trop Paediatr* 1995 Jun;15(2):129-34.
- (138) Mattana J, Siegal FP, Sankaran RT, Singhal PC. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in ambulatory patients with HIV infection. *Am J Med Sci* 1999 Apr;317(4):232-7.
- (139) Correia D, Rodrigues De Resende LA, Molina RJ, Ferreira BD, Colombari F, Barbosa CJ, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 Jan;29(1):53-8.
- (140) Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006 Apr 24;20(7):1019-26.
- (141) Jung O, Bickel M, Ditting T, Rickerts V, Welk T, Helm EB, et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Sep;19(9):2250-8.
- (142) Sani MU, Okeahialam BN. QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS. *J Natl Med Assoc* 2005 Dec;97(12):1657-61.

- (143) Fineschi V, Silver MD, Karch SB, Parolini M, Turillazzi E, Pomara C, et al. Myocardial disarray: an architectural disorganization linked with adrenergic stress? *Int J Cardiol* 2005 Mar 18;99(2):277-82.
- (144) Lewis W, Miller YK, Haase CP, Ludaway T, McNaught J, Russ R, et al. HIV viral protein R causes atrial cardiomyocyte mitosis, mesenchymal tumor, dysrhythmia, and heart failure. *Lab Invest* 2005 Feb;85(2):182-92.
- (145) Girgis I, Gualberti J, Langan L, Malek S, Mustaciuolo V, Costantino T, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. *Chest* 1997 Sep;112(3):646-53.
- (146) Hebert VY, Crenshaw BL, Romanoff RL, Ekshyyan VP, Dugas TR. Effects of HIV drug combinations on endothelin-1 and vascular cell proliferation. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(2):117-31.
- (147) Domanski MJ, Sloas MM, Follmann DA, Scalise PP, III, Tucker EE, Egan D, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1995 Jul;127(1):137-46.
- (148) Herdy GV, Pinto CA, Lopes VG, Ribeiro RP, Gomes IM, Tchou HY, et al. Study of the cardiac alterations in HIV-infected children consequent to the antiretroviral therapy. Prospective study of 47 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003 Mar;80(3):311-20.
- (149) Bezold LI, Bricker JT. Acquired heart disease in children. *Curr Opin Cardiol* 1994 Jan;9(1):121-9.
- (150) Divi RL, Leonard SL, Kuo MM, Walker BL, Orozco CC, St Claire MC, et al. Cardiac mitochondrial compromise in 1-yr-old *Erythrocebus patas* monkeys perinatally-exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Cardiovasc Toxicol* 2005;5(3):333-46.
- (151) Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, Haase CP, Copeland WC, Bienstock RJ, et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006 Mar 21;20(5):675-84.
- (152) de la Asuncion JG, Del Olmo ML, Gomez-Cambronero LG, Sastre J, Pallardo FV, Vina J. AZT induces oxidative damage to cardiac mitochondria: protective effect of vitamins C and E. *Life Sci* 2004 Nov 19;76(1):47-56.
- (153) Srivastava M, Verghese C, Sepkowitz D. Acute reversible heart failure with highly active antiretroviral therapy. *Am J Ther* 2004 Jul;11(4):323-5.
- (154) Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, et al. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 1;37(7):e109-e111.

- (155) Mak IT, Goldfarb MG, Weglicki WB, Haudenschild CC. Cardiac pathologic effects of azidothymidine (AZT) in Mg-deficient mice. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(2):169-77.

- (170) Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002 Nov;102(11):1621-30.
- (171) Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998 Mar 25;279(12):938-42.
- (172) Stundkard A, Sorenson T, Schulsinger F. Danish adoption register for the study of obesity and thinness. *Genetic of neurological and psychiatric disorders*. New York: Raven; 1983.
- (173) Dario Noleto. Critérios de definição de casos de SIDA em adultos e crianças [Online]. Ministério da Saúde 2004 May 5 [cited 2005 Jan 23]; Available from: URL: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B2A9F7D1C-093E-4A04-8380-84ED432964A5%7D/criterios.pdf>
- (174) Wacharasindhu S, Pri-Ngam P, Kongchonrak T. Self-assessment of sexual maturation in Thai children by Tanner photograph. *J Med Assoc Thai* 2002 Mar;85(3):308-19.
- (175) Taylor SJ, Whincup PH, Hindmarsh PC, Lampe F, Odoki K, Cook DG. Performance of a new pubertal self-assessment questionnaire: a preliminary study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jan;15(1):88-94.
- (176) Rocha PECP. Avaliação antropométrica. Medidas e avaliação em ciências do esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2006. p. 17-72.
- (177) CDC growth charts. National Center for Health Statistics [Online]. 2006 April 10 [cited 2006 Jun 6]; Available from: URL: http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm
- (178) Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004 Oct;145(4):439-44.
- (179) Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+ -lymphocyte count and CD4+ -lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 May 1;27(1):30-4.
- (180) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

- (181) Riafai N, Warnick GR, Dominiczack MH. Handbook of lipoprotein testing. Washington: 1997.
- (182) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 Jun;18(6):499-502.
- (183) Back G, I, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I diretriz brasileira de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. Arq Bras Cardiol 2005 Dec;85 Suppl 6:4-36.
- (184) Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2002 Sep;110(3):e29.
- (185) Srinivasan V, Pamula VK, Fair RB. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. Lab Chip 2004 Aug;4(4):310-5.
- (186) Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Engl J Med 1984 Feb 9;310(6):341-6.
- (187) Cazzolato G, Prakash G, Green S, Kostner GM. The determination of lipoprotein Lp(a) by rate and endpoint nephelometry. Clin Chim Acta 1983 Dec 15;135(2):203-8.
- (188) Bozic M, Stegnar M. Validation of an automated immunoturbidimetric assay for measurement of plasma D-dimer. Clin Chem Lab Med 2003 Jul;41(7):958-62.
- (189) Okuda M, Uemura Y, Tatsumi N. A new method of purifying fibrinogen with both biological and immunological activity from human plasma. Prep Biochem Biotechnol 2003 Nov;33(4):239-52.
- (190) Korte W, Riesen W. Latex-enhanced immunoturbidimetry allows D-dimer determination in plasma and serum samples. Clin Chem 2000 Jun;46(6 Pt 1):871-2.
- (191) Lefevre G, Duval M, Poncin A. Direct micro-radioimmunoassay of the new renin inhibitor CGP 60536. J Immunoassay 2000 Feb;21(1):65-84.
- (192) de Faria LC, Pasquini C, de Oliveira NG. Determination of urea in serum by using naturally immobilized urease in a flow injection conductimetric system. Analyst 1991 Apr;116(4):357-60.
- (193) Hindriks FR, Groen A. Evaluation of the enzymatic ammonia method for urine on the Du Pont automatic clinical analyzer. J Clin Chem Clin Biochem 1978 May;16(5):289-91.
- (194) Underwood RH, Williams GH. The simultaneous measurement of aldosterone, cortisol, and corticosterone in human peripheral plasma by displacement analysis. J Lab Clin Med 1972 May;79(5):848-62.

- (195) Denny TN, Jensen BD, Gavin EI, Louzao AG, Vella FA, Oleske JM, et al. Determination of CD4 and CD8 lymphocyte subsets by a new alternative fluorescence immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995 May;2(3):330-6.
- (196) 1997 revised guidelines for performing CD4+ T-cell determinations in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). Centers for Disease Control and Prevention
7. *MMWR Recomm Rep* 1997 Jan 10;46(RR-2):1-29.
- (197) Vandamme AM, Van DS, Kok W, Goubau P, Franssen K, Kievits T, et al. Detection of HIV-1 RNA in plasma and serum samples using the NASBA amplification system compared to RNA-PCR. *J Virol Methods* 1995 Mar;52(1-2):121-32.
- (198) Benenson AS, Peddecord M, Hofherr LK, Ascher MS, Taylor RN, Hearn TL. Reporting the results of human immunodeficiency virus testing. *JAMA* 1989 Dec 22;262(24):3435-8.
- (199) DeBari VA, Nicotra J, Blaney JF, Schultz EF, Needle MA. Differential immunoadsorption coupled with rate nephelometry for estimation of DNA-binding immunoglobulins. *Clin Chem* 1984 Jul;30(7):1187-92.
- (200) Chiecchio A, Giglioli F, Malvano R, Ringhini R, Manzone P, Bo A. The imprecision profile in immunoassay. A study using a resampling technique. *J Immunol Methods* 1992 Mar 4;147(2):211-6.
- (201) Cooperberg PL, Chahlaoui J, Khan N, O'Donovan M, Winsberg F. Estimation of cardiac chamber size by routine chest radiography and echocardiography. *Radiology* 1976 Apr;119(1):193-8.
- (202) Robert A, rwael-Barchy C, Fesler R, Brasseur LA, Brohet CR. Normal limits of pediatric Frank lead electrocardiograms. Differences in data obtained in 4th or 5th intercostal spaces. *Jpn Heart J* 1984 Jan;25(1):1-18.
- (203) Stron8.99044(,)i KdiEs2.955048(n)283(o)1.3-10.1268()1.13632(o)1.31894(n)-9.58024(,)6.20105()6.20

- (208) Sheil ML, Jenkins O, Sholler GF. Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *Am J Cardiol* 1995 Apr 1;75(10):711-5.
- (209) Martin-Duran R, Larman M, Trugeda A, Vazquez de Prada JA, Ruano J, Torres A, et al. Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1986 Apr 1;57(10):859-63.
- (210) Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994 Mar;96(3):200-9.
- (211) Tissieres P, Gervaix A, Beghetti M, Jaeggi ET. Value and limitations of the von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children. *Pediatrics* 2003 Dec;112(6 Pt 1):e467.
- (212) Quek SS, Chee TS, Ding ZP. Clinical impact of echo-Doppler in the management of heart disease. *Ann Acad Med Singapore* 1990 Jan;19(1):90-8.
- (213) Young RS, Zalneraitis EL. Marantic endocarditis in children and young adults: clinical and pathological findings. *Stroke* 1981 Sep;12(5):635-9.
- (214) Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004 Jul;19(4):189-95.
- (215) Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005 Sep;23(9):1707-15.
- (216) Giuliano IC, Coutinho MS, Freitas SF, Pires MM, Zunino JN, Ribeiro RQ. Lípidos séricos em crianças e adolescentes da rede escolar de Florianópolis- Estudo Floripa Saudável 2040. *Arq Bras Cardiol* 2005 Aug;85(2):85-91.
- (217) Pinter S. SC lidera incidência de Aids no País [Online]. *A Notícia* 2003 May 14 Available from: URL: <http://www1.an.com.br:8000/2003/mai/14/oger.htm>
- (218) Piot P. 25 years of AIDS [Online]. UNAIDS 2006 May 31 [cited 2007 Jan 1]; Available from: URL: http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2006/20060428_FS_25YearsofAIDS_en.pdf
- (219) The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006 Aug 11;55(31):841-4.
- (220) Johnson SD. Model of factors related to tendencies to discriminate against people with AIDS. *Psychol Rep* 1995 Apr;76(2):563-72.
- (221) Klonoff EA, Landrine H. Culture and gender diversity in commonsense beliefs about the causes of six illnesses. *J Behav Med* 1994 Aug;17(4):407-18.
- (222) Quagliarello V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: current status. *Yale J Biol Med* 1982 Sep;55(5-6):443-52.

- (223) Ammann A, Bryson Y, Gottlieb M, Landers D, Pizzo P, Stiehm ER. Zidovudine for mother, fetus, and child. *Lancet* 1994 Sep 3;344(8923):681.
- (224) Hunter SS. Orphans as a window on the AIDS epidemic in Sub-Saharan Africa: initial results and implications of a study in Uganda. *Soc Sci Med* 1990;31(6):681-90.
- (225) Cohen J. HIV/AIDS: Latin America & Caribbean. Brazil: free drugs does not equal quality care. *Science* 2006 Jul 28;313(5786):486.
- (226) Cohen J. HIV/AIDS: Latin America & Caribbean. Brazil: ten years after. *Science* 2006 Jul 28;313(5786):484-7.
- (227) Fauci AS. Twenty-five years of HIV/AIDS. *Science* 2006 Jul 28;313(5786):409.
- (228) Autran B, Gorin I, Leibowitch M, Laroche L, Escande JP, Hewitt J, et al. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983 Apr 2;1(8327):767-8.
- (229) Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Am Coll Cardiol* 1985 Mar;5(3):703-6.
- (230) Nishimura RA, Connolly DC, Parkin TW, Stanson AW. Constrictive pericarditis: assessment of current diagnostic procedures. *Mayo Clin Proc* 1985 Jun;60(6):397-401.
- (231) Cohen IS, Anderson DW, Virmani R, Reen BM, Macher AM, Sennesh J, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986 Sep 4;315(10):628-30.
- (232) Calabrese LH, Proffitt MR, Yen-Lieberman B, Hobbs RE, Ratliff NB. Congestive cardiomyopathy and illness related to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with isolation of retrovirus from myocardium. *Ann Intern Med* 1987 Nov;107(5):691-2.
- (233) Bibler MR, Chou TC, Toltzis RJ, Wade PA. Recurrent ventricular tachycardia due to pentamidine-induced cardiotoxicity. *Chest* 1988 Dec;94(6):1303-6.
- (234) Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NF, Warnock M, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989 Dec 1;64(19):1396-9.
- (235) Hakas JF, Jr., Generalovich T. Spontaneous regression of cardiomyopathy in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991 Mar;99(3):770-2.
- (236) Lamperth L, Dalakas MC, Dagani F, Anderson J, Ferrari R. Abnormal skeletal and cardiac muscle mitochondria induced by zidovudine (AZT) in human muscle in vitro and in an animal model. *Lab Invest* 1991 Dec;65(6):742-51.
- (237) Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993 May;144(3):225-31.
- (238) Stollmeier DM. Implementação da atenção farmacêutica aos pacientes pediátricos com infecção pelo HIV e seus cuidadores [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2004.

- (239) Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G, et al. 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 Apr 1;38(4):480-7.
- (240) Spencer N. Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study. *Child Care Health Dev* 2006 Sep;32(5):603-4.
- (241) Samad L, Tate AR, Dezateux C, Peckham C, Butler N, Bedford H. Differences in risk factors for partial and no immunisation in the first year of life: prospective cohort study. *BMJ* 2006 Jun 3;332(7553):1312-3.
- (242) Berle JO, Mykletun A, Daltveit AK, Rasmussen S, Dahl AA. Outcomes in adulthood for children with foetal growth retardation. A linkage study from the Nord-Trondelag Health Study (HUNT) and the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2006 Jun;113(6):501-9.
- (243) Bauman LJ, Silver EJ, Stein RE. Cumulative social disadvantage and child health. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1321-8.
- (244) Ali SS, Karim N, Billoo AG, Haider SS. Association of literacy of mothers with malnutrition among children under three years of age in rural area of district Malir, Karachi. *J Pak Med Assoc* 2005 Dec;55(12):550-3.
- (245) von RU, Gosch A, Rajmil L, Bisegger C, Ravens-Sieberer U. Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study. *J Epidemiol Community Health* 2006 Feb;60(2):130-5.
- (246) Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. The influence of maternal socioeconomic and emotional factors on infant weight gain and weight faltering (failure to thrive): data from a prospective birth cohort. *Arch Dis Child* 2006 Apr;91(4):312-7.
- (247) Lamerz A, Kuepper-Nybelen J, Wehle C, Bruning N, Trost-Brinkhues G, Brenner H, et al. Social class, parental education, and obesity prevalence in a study of six-year-old children in Germany. *Int J Obes (Lond)* 2005 Apr;29(4):373-80.
- (248) Macassa G, Ghilagaber G, Bernhardt E, Diderichsen F, Burstrom B. Inequalities in child mortality in Mozambique: differentials by parental socio-economic position. *Soc Sci Med* 2003 Dec;57(12):2255-64.
- (249) Zhang L, Mendoza R, Costa MM, Ottoni EJ, Bertaco AS, Santos JC, et al. Antibiotic use in community-based pediatric outpatients in southern region of Brazil. *J Trop Pediatr* 2005 Oct;51(5):304-9.
- (250) Moura EC, Bragazza LM, Coelho MF, Aun SM. Prevalência de parasitose intestinal em escolares. *J Pediatr (Rio J)* 1997 Nov;73(6):406-10.

- (251) Mercie P, Thiebaut R, urillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2005 Nov;6(6):380-7.
- (252) Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005 Apr 8;100(1):61-4.
- (253) Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, Baker AL, Newburger JW. Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high-risk lipid profiles. *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1403-7.
- (254) Iscan A, Uyanik BS, Vurgun N, Ece A, Yigitoglu MR. Effects of passive exposure to tobacco, socioeconomic status and a family history of essential hypertension on lipid profiles in children. *Jpn Heart J* 1996 Nov;37(6):917-23.
- (255) Active and passive tobacco exposure: a serious pediatric health problem. A statement from the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994 Nov;90(5):2581-90.
- (256) Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005 Jul;54(7):1899-906.
- (257) Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005 Feb;64(1):15-22.
- (258) Szitanyi P, Janda J, Poledne R. Intrauterine undernutrition and programming as a new risk of cardiovascular disease in later life. *Physiol Res* 2003;52(4):389-95.
- (259) Cheema KK, Dent MR, Saini HK, Aroutiounova N, Tappia PS. Prenatal exposure to maternal undernutrition induces adult cardiac dysfunction. *Br J Nutr* 2005 Apr;93(4):471-7.
- (260) Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002 Feb 19;105(7):843-8.
- (261) Girma T, Molgaard C, Michaelsen KF. Appropriate management of severe malnutrition greatly contributes to the reduction of child mortality rate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 Oct;43(4):436-8.
- (262) Becquet R, Leroy V, Ekouevi DK, Viho I, Castetbon K, Fassinou P, et al. Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status among early weaned breastfed children who are born to HIV-infected mothers: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):e701-e710.
- (263) Lodha R, Upadhyay A, Kapoor V, Kabra SK. Clinical profile and natural history of children with HIV infection. *Indian J Pediatr* 2006 Mar;73(3):201-4.

- (264) Mason JB, Bailes A, Mason KE, Yambi O, Jonsson U, Hudspeth C, et al. AIDS, drought, and child malnutrition in southern Africa. *Public Health Nutr* 2005 Sep;8(6):551-63.
- (265) Ndekha MJ, Manary MJ, Ashorn P, Briend A. Home-based therapy with ready-to-use therapeutic food is of benefit to malnourished, HIV-infected Malawian children. *Acta Paediatr* 2005 Feb;94(2):222-5.
- (266) Centeville M, Morcillo AM, Barros Filho AA, Silva MT, Toro AA, Vilela MM. Lack of association between nutritional status and change in clinical category among HIV-infected children in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2005 Mar 2;123(2):62-6.
- (267) Villamor E, Misegades L, Fataki MR, Mbise RL, Fawzi WW. Child mortality in relation to HIV infection, nutritional status, and socio-economic background. *Int J Epidemiol* 2005 Feb;34(1):61-8.
- (268) Smit E. Balancing the health benefits and the risks of obesity among HIV-infected youth. *J Am Diet Assoc* 2004 Oct;104(10):1549-53.
- (269) McAllister RM, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, - importance for health. *Essays Biochem* 2006;42:119-31.
- (270) Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: An update. *Cardiovasc Res* 2007 Jan 15;73(2):326-40.
- (271) Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):2130-9.
- (272) Hakanen M, Lagstrom H, Kaitosaari T, Niinikoski H, Nanto-Salonen K, Jokinen E, et al. Development of overweight in an atherosclerosis prevention trial starting in early childhood. The STRIP study. *Int J Obes (Lond)* 2006 Apr;30(4):618-26.
- (273) Rush JW, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 2005 Aug;30(4):442-74.
- (274) Handy O. Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005 Mar;3(2):231-41.
- (275) Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksass A, Berg A, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):1007-14.
- (276) Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH. Leisure time physical activity and early atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Med* 2003 Jul;115(1):19-25.
- (277) Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific

statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003 Mar 18;107(10):1448-53.

- (278) Smit E, Crespo CJ, Semba RD, Jaworowicz D, Vlahov D, Ricketts EP, et al. Physical activity in a cohort of HIV-positive and HIV-negative injection drug users. *AIDS Care* 2006 Nov;18(8):1040-5.
- (279) Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Arnsten JH, Fleischer N, Klein RS. Abnormal glucose metabolism among older men with or at risk of HIV infection. *HIV Med* 2006 Sep;7(6):389-96.
- (280) Salyer J, Lyon DE, Settle J, Elswick RK, Rackley D. Coronary heart disease risks and lifestyle behaviors in persons with HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2006 May;17(3):3-17.
- (281) Florindo AA, Latorre MR, Santos EC, Negrao CE, Azevedo LF, Segurado AA. Validity and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity among people living with HIV/AIDS. *Cad Saude Publica* 2006 Mar;22(3):535-41.
- (282) Hallal PC, Bertoldi AD, Goncalves H, Victora CG. Prevalência de sedentarismo e fatores associados em adolescentes de 10-12 anos de idade. *Cad Saude Publica* 2006 Jun;22(6):1277-87.
- (283) da Silva RC, Malina RM. Nível de atividade física em adolescentes do município de Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2000 Oct;16(4):1091-7.
- (284) Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002 Jul 2;106(1):143-60.
- (285) Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, ez-Roux AV, Brancati FL. Influence of retirement on leisure-time physical activity: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2002 Apr 15;155(8):692-9.
- (286) Kronenberg F, Pereira MA, Schmitz MK, Arnett DK, Evenson KR, Crapo RO, et al. Influence of leisure time physical activity and television watching on atherosclerosis risk factors in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 2000 Dec;153(2):433-43.
- (287) Fouts G, Callan M, Piasentin K, Lawson A. Demonizing in children's television cartoons and Disney animated films. *Child Psychiatry Hum Dev* 2006;37(1):15-23.

- (288) Coverdale JH, Nairn R. A research agenda concerning depictions of mental illness in children's media. *Acad Psychiatry* 2006 Jan;30(1):83-7.
- (289) Zimmerman FJ, Christakis DA. Children's television viewing and cognitive outcomes: a longitudinal analysis of national data. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 Jul;159(7):619-25.
- (290) Ruga E, Bova S, Nussdorfer G, Mazzocchi G, Rebuffat P, Milanese O, et al. Zidovudine-induced alterations in the heart and vascular smooth muscle of the rat. *Cardiovasc Res* 2003 Oct 15;60(1):147-55.
- (291) Fox E, Bungay PM, Bacher J, McCully CL, Dedrick RL, Balis FM. Zidovudine concentration in brain extracellular fluid measured by microdialysis: steady-state and transient results in rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Jun;301(3):1003-11.
- (292) Shah I. Correlation of CD4 count, CD4% and HIV viral load with clinical manifestations of HIV in infected Indian children. *Ann Trop Paediatr* 2006 Jun;26(2):115-9.
- (293) Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, Yamagishi M, Fukuchi K, Ishida Y, et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Circ J* 2005 Feb;69(2):243-5.
- (294) Plein D, Van CG, Cosyns B, Alimenti A, Levy J, Vandebossche JL. Cardiac and autonomic evaluation in a pediatric population with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1999 Jan;22(1):33-6.
- (295) Feeney ME. HIV and children: the developing immune system fights back. *West Indian Med J* 2004 Oct;53(5):359-62.
- (296) Jansen CA, Piriou E, Bronke C, Vingerhoed J, Kostense S, van BD, et al. Characterization of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1 infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors 21. *Clin Immunol* 2004 Dec;113(3):299-309.
- (297) Scherer A, Frater J, Oxenius A, Agudelo J, Price DA, Gunthard HF, et al. Quantifiable cytotoxic T lymphocyte responses and HLA-related risk of progression to AIDS 28. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Aug 17;101(33):12266-70.
- (298) Madden LJ, Zandonatti MA, Flynn CT, Taffe MA, Marcondes MC, Schmitz JE, et al. CD8+ cell depletion amplifies the acute retroviral syndrome 36. *J Neurovirol* 2004;10 Suppl 1:58-66.
- (299) Petit CK, Torres-Munoz JE, Zielger F, McCarthy M. Brain CD8+ and cytotoxic T lymphocytes are associated with, and may be specific for, human immunodeficiency virus type 1 encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurovirol* 2006 Aug;12(4):272-83.
- (300) Persidsky Y, Gendelman HE. Murine models for human immunodeficiency virus type 1-associated dementia: the development of new treatment testing paradigms. *J Neurovirol* 2002 Dec;8 Suppl 2:49-52.

- (301) Kelishadi R, Sabet B, Khosravi A. Anticardiolipin antibody of adolescents and age of myocardial infarction in parents. *Med Sci Monit* 2003 Dec;9(12):CR515-CR518.
- (302) Sims FH, Gavin JB, Edgar S, Koelmeyer T. Diffusion of gamma globulin into the arterial wall identifies localized entry of lipid and cells in atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2001 Feb;12(1):21-30.
- (303) Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005 Aug;33(8):1688-93.
- (304) van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. LI

APÊNDICES

Apêndice 1

Protocolo de pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA

N prontuário	Nome da Criança:	Sexo: Masc: 1 <input type="checkbox"/> Fem: 2 <input type="checkbox"/>	Idade (anos completos):	
Endereço da criança: Rua\Av:		No:	Apto:	Bairro:
Referência/Recado : (nome,end.e tel.)		Telefones da criança (2 ou +)		

Nome completo da mãe:	Idade: Anos	Escolaridade: <input type="checkbox"/> ensino fundamental incompleto ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> ensino fundamental completo ⁽⁰⁾	Fuma: Sim <input type="checkbox"/> ⁽¹⁾ Não <input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾
Nome completo do pai:	Idade: Anos	Escolaridade: <input type="checkbox"/> ensino fundamental incompleto ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> ensino fundamental completo ⁽⁰⁾	Fuma: Sim <input type="checkbox"/> ⁽¹⁾ Não <input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾
Peso ao nascimento: _____ g			

Bens de Consumo	Não	Tem			
	Tem	1	2	3	4 +
Televisão em cores					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada Mensalista					
Aspirador de pó					
Máquina de lavar					
Videocassete e/ou DVD					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)					
Grau de instrução do chefe de família					
até 4ª série ensino fundamental incompleto			<input type="checkbox"/> ¹		
Até 8ª série do ensino fundamental incompleto			<input type="checkbox"/> ²		
Até 3ª série do ensino médio incompleto			<input type="checkbox"/> ³		
Superior incompleto			<input type="checkbox"/> ⁴		
Superior completo			<input type="checkbox"/> ⁵		

Alguma pessoa da família (pai ou avós) teve enfarte ou ataque do coração com menos de 55 anos de idade?	<input type="checkbox"/> Não ⁽⁰⁰⁾ <input type="checkbox"/> Sim ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Não sei ⁽⁹⁹⁾
Alguma pessoa da família (pais ou avós) faleceu por causa de enfarte ou ataque cardíaco?	<input type="checkbox"/> Não ⁽⁰⁰⁾ <input type="checkbox"/> Sim ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Não sei ⁽⁹⁹⁾
Alguma pessoa da família (pais ou avós) teve derrame cerebral ?	<input type="checkbox"/> Não ⁽⁰⁰⁾ <input type="checkbox"/> Sim ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Não sei ⁽⁹⁹⁾

Tipo de alimento -frutas, verduras e fibras-	(0) < 1 x Semana	(1) ± 1 x semana	(2) 2-3 x Semana	(3) 4-6 x semana	(4) Todo Dia	Pontos
Sucos de frutas naturais						
Frutas em geral (sem contar com sucos de frutas)						
Verduras cruas (alface, agrião)						
Batata cozida						
Feijão						
Outros tipos de vegetais (cenoura, mandioca, cará, vagem, etc.)						
Pão "branco de sal" / biscoito (água e sal) / bolinhos de trigo						
Pão integral ou de centeio						

Tipo de alimentos -carnes e lanches-	(0) ≤ 1 x /mes	(1) 2-3x /mes	(2) 1-2x semana	(3) 3-4x Semana	(4) ≥ 5 x semana	Pontos
Hambúrguer/cheeseburger						
Cachorro quente						
Misto quente, presunto, salame						
Bacon, lingüiça						
Frango frito,						
Bife (ou churrasco),						
Batatas fritas						
Chips (em geral)/pipoca						
Maionese (na salada, no pão)						
Manteiga / margarina						
Ovos						
Queijo/requeijão						
Leite integral						
Sorvetes						
crustáceos fritos						
peixe frito						
bolinhos fritos						
Salgadinhos (pastéis, coxinhas, empadas) / bolos / (biscoito doce ou recheado)						
Pontuação total de carnes e lanches:						

PEDÔMETRO	passos/dia
------------------	-------------------

SINAIS INDICATIVOS DE SIDA – MENOS DE 13 ANOS - CARÁTER LEVE	
não ⁽⁰⁾	sim ⁽¹⁾
Aumento crônico de parótida	
Dermatite persistente	
Esplenomegalia	
Hepatomegalia	
Linfadenomegalia	
Infecções persistentes ou recorrentes de VAS(OMA ou sinusite)	

SINAIS INDICATIVOS DE SIDA – MENOS DE 13 ANOS – CARÁTER MODERADO		
Presença	Doença	Critério
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Anemia por mais de 30 dias	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Candidose oral resistente por mais de 2 meses em maiores de 6 meses	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Diarréia recorrente ou crônica	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Febre persistente por mais de 1 mês	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Gengivostomatite herpética recorrente com + de 2 episódios em 1 ano	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Hepatite	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Herpes simples em brônquios ou TGI antes de 1 mês de idade	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Herpes zoster com pelo menos 2 episódios ou + de 1 dermatomo	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Infecção por CMV iniciada antes de 1 mês de idade	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Leiomiossarcoma	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Linfopenia por mais de 30 dias	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	1 episódio de pneumonia bacteriana, meningite ou sepse	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Miocardiopatia	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Nefropatia	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Nocardiose	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Pneumonia linfóide intersticial	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Trombocitopenia por mais de 30 dias	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	TB pulmonar	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Varicela disseminada	definitivo ⁽²⁾

SINAIS INDICATIVOS DE SIDA – MENOS DE 13 ANOS - CARÁTER GRAVE		
Presença	Doença	Critério
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Candidose de esôfago	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	CMV extra-hepático, baço ou linfonodos em maiores de 1 mês de idade	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Criptococose extrapulmonar	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Criptosporidiose com diarreia persistindo por + de 1 mês	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Encefalopatia determinada pelo VIH	presuntivo ⁽¹⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Herpes simples em brônquios, pulmões ou TGI	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Herpes simples mucocutâneo, por + de 1 mês, em crianças com + de 1 mês	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Histoplasmose disseminada (não exclusivamente pulmão ou LN cerv/hilares)	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Infecções bacterianas graves e recorrentes (ao menos 2 em 2 anos): sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites, abscessos de órgãos internos	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Isosporidiose intestinal crónica por + de 1 mês	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC)	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Linfoma ñ-Hodkin de células B ou outros linfomas: LM de células grandes ou pequenas ñ-clivadas (tipo Burkitt ou não), LM imunoblástico/sarcoma imunoblástico/LM de células grandes/L imunobástico	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Linfoma primário do cérebro	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Pneumonia por <i>P. carinii</i>	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Outra micobacteriose disseminada extrapulmonar/pele/linfonodos hilares/cervicais (ñ TB ou hansenfase)	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Sarcoma de Kaposi	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Sepse recorrente por salmonela ñ typhi	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Síndrome de emaciação (SIDA Wasting syndrome)	presuntivo ⁽¹⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Toxoplasmose cerebral em > que 1 mês de idade	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	TB disseminada ou extrapulmonar	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾

INFECCÕES DE REPETIÇÃO		
Aspecto	Eventos	Frequência
Internações	_____ x	_____ x/mês
Antibióticos	_____ x	_____ x/mês
Episódios febris	_____ x	_____ x/mês

DOENÇAS OPORTUNISTAS – CDC ADAPTADO MAIORES QUE 13 ANOS		
Presença	Doença	Critério
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Câncer cervical invasivo	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Candidose de esôfago	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Citomegalovirose extra fígado/baço/linfonodos	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Criptococose extrapulmonar	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Criptosporidiose extrapulmonar	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Herpes simples mucocutâneo por mais de 1 mês	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Histoplasmose disseminada extrapulmonar ou linfonodos cervicais/hilares	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Isosporidiose intestinal crônica por mais de um mês	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC - poliomavírus)	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Linfoma(L) n-Hodking CB/L maligno (M) células grandes ou pequenas não clivadas(Burkitt/n Burkitt)/(LM imunoblástico/sarcoma imunoblástico/LM de células grandes/L imunoblástico)	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Linfoma primário do cérebro	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Pneumonia por <i>P. carinii</i>	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Micobacteriose disseminada extra pulmão/pele/linfonodos(cervicais/hilares) exceto TB e hanseníase	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Reativação de D. Chagas (meningoencefalite/miocardite)	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Sepse recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>tifi</i>	definitivo ⁽²⁾
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Toxoplasmose cerebral	presuntivo ⁽¹⁾ definitivo ⁽²⁾

LAZER INATIVO	
Televisão	_____ horas/dia
Jogos eletrônicos	_____ horas/dia
Computador	_____ horas/dia
Total	_____ horas/dia

DOSAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ - médio	
_____	células/mm ³ (2)

SINTOMAS COMPATÍVEIS COM ICC	
Presença	Sintoma
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Fadiga
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	RDPE
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Dispnéia aos esforços
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Dificuldades à alimentação
não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	Sudorese excessiva

TERAPÊUTICA DA CRIANÇA	
Imunoglobulinas	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
ITRNs (AZT, 3TC, d4T, ddI, ABC, tenofovir)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
ITRNNs (NVP, DLV, EFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
IPs (IDV, NFV, TRV, SQV, AMP, LPV/r, AZV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Abacavir (ABC)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Amprenavir (AMP)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Atazanavir (AZV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Delarvidina (DLV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Didanosina (ddI)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Efavirenz (EFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Estavudina (d4T)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Indinavir (IDV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Lamivudina (3TC)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Nelfinavir (NFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Nevirapina (NVP)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Ritonavir (RTV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Saquinavir (SQV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Tenofovir (TDF)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Zidovudina (AZT)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾

TERAPÊUTICA DA MÃE NA GESTAÇÃO	
Imunoglobulinas	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
ITRNs (AZT, 3TC, d4T, ddI, ABC, tenofovir)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
ITRNNs (NVP, DLV, EFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
IPs (IDV, NFV, TRV, SQV, AMP, LPV/r, atazanavir)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Abacavir (ABC)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Amprenavir (AMP)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Atazanavir (AZV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Delarvidina (DLV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Didanosina (ddI)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Efavirenz (EFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Estavudina (d4T)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Indinavir (IDV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Lamivudina (3TC)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Nelfinavir (NFV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Nevirapina (NVP)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Ritonavir (RTV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Saquinavir (SQV)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Tenofovir (TDF)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Zidovudina (AZT)	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾

HÁBITOS NA GESTAÇÃO	
1. A mãe fumou na gestação ? Se fumou, em média quantos cigarros por dia ?	<input type="checkbox"/> sim, de vez em quando ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> sim, menos de 10 /dia ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> sim, mais de 10 /dia ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> não ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> não sei ⁽⁹⁾
3. Você bebe bebida alcoólica?	<input type="checkbox"/> sim, menos de 1 vez/semana ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Sim, mais de 1 x/sem ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> Sim, todos os dias ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> Não, nunca ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> Não sei ⁽⁵⁾
5. Quando você bebia, a mãe preferia...	<input type="checkbox"/> Destilados ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Fermentados ⁽²⁾

ATIVIDADE FÍSICA DA CRIANÇA	
Tipo de atividade	Frequência semanal
Exercícios intensos (o coração bate rapidamente) corrida, futebol, <i>squash</i> , basquete, natação vigorosa, ciclismo	() X 9
Exercícios moderados (não-exaustivos) caminhada rápida, tênis, voleibol, natação lenta, danças populares	() X 5
Exercícios leves (mínimo esforço) caminhada lenta, ioga, boliche, golfe	() X 3
Total	_____ MET/semana

1. Você fuma ? Se fuma, em média quantos cigarros por dia ?	<input type="checkbox"/> sim, de vez em quando ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> sim, menos de 10 /dia ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> sim, mais de 10 /dia ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> não ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> não sei ⁽⁹⁾
2. Com quantos anos você fumou a primeira vez ?	_____ anos
3. Você bebe bebida alcoólica?	<input type="checkbox"/> sim, menos de 1 vez/semana ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Sim, mais de 1 vez/semana ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> Sim, todos os dias ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> Não, nunca ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> Não sei ⁽⁵⁾
4. Com quantos anos você bebeu bebida alcoólica pela primeira vez?	_____ anos
5. Quando você bebe, você prefere...	<input type="checkbox"/> Destilados ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> Fermentados ⁽²⁾

INTERROGATÓRIO ALIMENTAR – DIA COMUM

HORÁRIO	ALIMENTO	QUANTIDADE
8:00 h		
10:00 h		
12:00 h		
16:00 h		
19:00 h		
21:00 h		
EXTRAS		

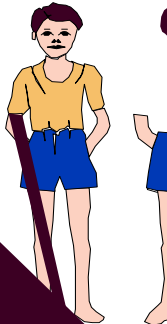
EXAME FÍSICO

Protocolo no:

EFCV e P				
	SISTÓLICA	PERCENTIL	DIASTÓLICA	PERCENTIL
MEDIDA INICIAL	_____	_____	_____	_____
SEGUNDA MEDIDA	_____	_____	_____	_____
TERCEIRA MEDIDA	_____	_____	_____	_____
FC: _____ bpm	FR: _____ rpm		Hepatomegalia não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾	
Sopro sistólico não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾		Estertores não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾		

MATURAÇÃO SEXUAL	
Grau de desenvolvimento	Característica
()	Genital
()	Pelos pubianos
()	Mamas
_____ anos	Menarca

ANTROPOMETRIA / OBESIDADE TRUNCAL					
Estatura: _____, __ cm	Peso: _____, __ kg	Prega cutânea tricipital: ____ mm	Prega cutânea subescapular: ____ mm	Prega cutânea bicipital: ____ mm	Prega cutânea suprailíaca: ____ mm
Índice tronco:membros _____		Cintura pélvica ____, __ cm	Cintura abdominal ____, __ cm		



ACHADOS LABORATORIAIS	
Colesterol total	mg/dL
LDL-colesterol	mg/dL
HDL-colesterol	mg/dL
VLDL-colesterol	mg/dL
Relação CT/HDL	
Relação LDL/HDL	
Não-HDL	mg/dL
Glicose	mg/dL
Hemoglobina glicada	%
Proteína C reativa	mg/L
Dímero D	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Fibrinogênio	g/dL
PDF	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Renina	pg/mL
Uréia	mg/dL
Creatinina	mg/dL
Cortisol	µg/dL
Linfócito T CD4+	células/mm ³
Linfócitos T CD8+	células/mm ³
Carga viral	cópias/mL
IgG	mg/dL
IgM	mg/dL
IgA	mg/dL
TSH	nUI/mL
T4 livre	mg/dL

ECG	
FC	bpm
Eixo QRS	°
Intervalo PR	ms
Duração QRS	ms
Amplitude de R em V ₁	mm
Índice R/S em V ₁	
Onda R em V ₆	mm
Onda S em V ₆	mm
Índice R/S em V ₆	
QTc	ms
Alterações difusas da repolarização	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
SVD	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
SVE	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
S biventricular	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
SAE	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
SAD	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
S biatrial	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Bloqueio AV	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Bloqueio IV	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾

RAIOS-X	
Cardiomegalia	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Infiltrado intersticial	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾

ECOCARDIOGRAMA	
Medidas ecocardiográficas	Parâmetro
DDVD	_____ cm
DDVE	_____ cm
DSVE	_____ cm
SIV	_____ cm
PPVE	_____ cm
Massa de VE	_____ g
Índice de Massa VE	_____ g/m
ΔD	_____ %
Onda E VM (insp)	_____ cm/s
Onda E VM (exp)	_____ cm/s
Onda A VM (insp)	_____ cm/s
Onda A VM (exp)	_____ cm/s
Onda E VT (insp)	_____ cm/s
Onda E VT (exp)	_____ cm/s
Onda A VT (insp)	_____ cm/s
Onda A VT (exp)	_____ cm/s
Tac	_____ ms
Intervalo a (VM)	_____ ms
Intervalo b (VM)	_____ ms
IDM (VM)	_____
Intervalo a (VM)	_____ ms
Intervalo b (VM)	_____ ms
IDM (VT)	_____
Anel aórtico	_____ cm
Seio de valsalva	_____ cm
Junção sinotubular	_____ cm
Aorta ascendente	_____ cm
Derrame pericárdico	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Ao	_____ cm
AE	_____ cm
Endocardite bacteriana	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Endocardite marântica	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Ruptura valvar	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Abscesso	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Aneurisma	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾
Tumor	não ⁽⁰⁾ sim ⁽¹⁾

Apêndice 2

Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no final deste)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE E DO RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE :.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL .

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:.....

BAIRRO: CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....).

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Perfil de Risco Cardiovascular de Crianças e Adolescentes com VIH/SIDA

PESQUISADOR GERENTE Prof. Dr. Bruno Caramelli

CARGO/FUNÇÃO: .Diretor da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 46.636

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia

PESQUISADOR : Isabela Giuliano

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente do Hospital Infantil Joana de Gusmão

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5.470

UNIDADE DA FHSC: HIJG

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 Três anos (36 meses)

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Esta pesquisa servirá para conhecer o que ocorre com o coração e os vasos sanguíneos de crianças e adolescentes com SIDA. Algumas pesquisas sugerem que o vírus VIH e as doenças associadas à depressão imunológica determinada pela SIDA determinam complicações cardíacas e vasculares, especialmente quando associadas a determinados hábitos de vida ou uso de medicamentos. Neste estudo vamos analisar quais são os riscos para ocorrer danos ao coração e vasos destas crianças, para tentar protegê-las de tais complicações, e, em um grupo selecionado de crianças, aplicaremos um programa de atividade física, tratamento psicológico e dietético, na tentativa de estacionar ou reverter estas complicações. Para isto, serão realizados exame físico, exames de sangue, ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de tórax e ultra-sonografia de carótidas. Estes exames serão repetidos após um período de cerca de 2 anos. Com esta pesquisa, conheceremos não só as complicações cardiovasculares agudas quanto possíveis consequências tardias ao coração das crianças e adolescentes portadoras do vírus VIH, para que possamos controlá-las.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HIJG - FHSC, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Bruno Caramelli InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 AB – 3069.5376

Dra. Isabela Giuliano HIJG – Av Rui Barbosa, 54 – Agrônômica – 2519198

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

-

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Florianópolis, de 2005

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO

(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Apêndice 3

Análises estatísticas complementares

Tabela 26 – Associações significativas com taquipnéia, à análise bivariada –

HIJG – 2006			
Variável	FR normal (n=48)	Taquipnéia (n=45)	p
Taquicardia	0*	6*	0,011***
+ de 2 internações	7*	16*	0,029**

Legenda:

FR: frequência respiratória

* frequência

** teste de qui-quadrado

*** teste exato de Fischer

Tabela 29 – Associações significativas com intervalo QT corrigido prolongado, à análise bivariada – HIJG – 2006

Variável	QTc normal (n=66)	QTc prolongado (n=19)	p
$\Delta D < 28\%$	2*	6*	0,001***
Uso de lopinavir (LPV/r)	7*	7*	0,012***
Taquicardia	2*	4*	0,021***

Legenda:

QTc: intervalo QT corrigido

* frequência

*** teste exato de Fischer

Tabela 30 – Associações significativas com tempo de aceleração do fluxo sistólico em artéria pulmonar menor que 100 ms, à análise bivariada – HIJG – 2006

Variável	Tac normal (n=62)	Tac diminuído (n=21)	p
Uso de zidovudina (AZT)	25*	15*	0,022**
4Q do desvio padrão de linfócito T CD8+ durante a vida	12*	9*	0,044**

Legenda:

Tac: tempo de aceleração do fluxo sistólico pulmonar

* frequência

** teste de qui-quadrado

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)