

Artigo Original

Comportamento da Função Cardíaca em Fetos de Mães Portadoras de HIV*Behavior of Cardiac Function in Fetuses of Mothers with HIV*Gladis Helena Cercato Gomes¹, Paulo Zielinsky², Luiz Henrique Nicoloso³, João Luis Mânica³, Antônio Piccoli Junior³**RESUMO**

Introdução: São bastante conhecidas as alterações provocadas pelo vírus HIV no coração de adultos e crianças, porém, em fetos, há poucos estudos a respeito. Considerando que a transmissão vertical é tardia e que a terapia antirretroviral oferece proteção efetiva, a função cardíaca fetal pode não estar alterada, o que não foi ainda demonstrado. **Objetivos:** Testar a hipótese de que não existe diferença nos parâmetros das funções sistólica e diastólica dos fetos, cujas mães são portadoras do vírus HIV, se comparados com aqueles de mães não infectadas. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal, o qual incluiu 34 fetos, com idades gestacionais de 20 semanas até o termo, divididos em 2 grupos: 17 fetos de mães portadoras do vírus HIV e 17 fetos de mães livres da infecção. Foram avaliados a fração de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo, o índice de pulsatilidade no ducto venoso, o índice de pulsatilidade nas veias pulmonares, a fração de encurtamento do átrio esquerdo e a relação E/A mitral. **Resultados:** A fração de encurtamento circunferencial (delta D) foi de $1,928\% \pm 0,22\%$, nos fetos de mães HIV positivo, e de $2,55\% \pm 0,34\%$ ($p = 0,32$), naqueles fetos de mães livres da doença. O índice de pulsatilidade do ducto venoso, em fetos de mães HIV positivo, foi de $0,64 \pm 0,29$ e, naqueles de mães livres da doença, foi de $0,68 \pm 0,38$ ($p = 0,74$). O índice de pulsatilidade na veia pulmonar, em fetos de mães portadoras de HIV foi de $0,8 \pm 0,06$ e, nos fetos de mães sem a doença, foi de $0,8 \pm 0,03$ ($p = 0,76$). A relação E/A, nos fetos de mães HIV positivo, foi de $0,93 \pm 1,1$ e nos fetos de mães sem doença, foi de $0,66 \pm 0,42$ ($p = 0,58$). A fração de encurtamento do átrio esquerdo, nos fetos de mães portadoras do vírus HIV, foi de $0,36 \pm 0,14$ e nos fetos de mães livres da doença foi de $0,40 \pm 0,17$ ($p = 0,39$). **Conclusão:** Os resultados obtidos neste estudo confirmam a hipótese conceitual, ao ser demonstrado que, em todos os parâmetros testados, não existiu diferença na função sistólica e diastólica de fetos de mães infectadas pelo HIV, quando comparados com fetos de mães livres da doença.

Descritores: Testes de Função Cardíaca; Feto; Mães; HIV.**SUMMARY**

Introduction: There are a few studies concerning alterations in fetus caused by HIV. Considering that the vertical transmission is late in pregnancy and that antiretroviral therapy offers effective protection, the cardiac fetal function might not be altered. **Objectives:** The objective is testing the hypothesis that there is no difference in the parameters of cardiac fetal function, in fetus whose mothers are HIV-positive, compared to the ones who are not infected. **Methods:** Transversal studies including fetus with gestational age from twenty weeks until full-term, being seventeen fetus whose mothers are HIV-positive and seventeen fetus whose mothers are not infected. **Evaluation:** fraction of left ventricle circunferencial reduction (delta D); index of pulsatility in the ductus venosus; index of pulsatility in the pulmonary veins; fraction of left atrium reduction and relation E/A mitral. **Results:** Delta D was $1,92\% \pm 0,22\%$ in fetus whose mothers were HIV positive and of $2,55\% \pm 0,34\%$ in fetus whose mothers were not infected. The index of pulsatility in the ductus venosus of HIV positive mothers was $0,64 \pm 0,29$ and in those whose mothers were not infected $0,68 \pm 0,38$. The index of pulsatility in the pulmonary vein in fetus whose mothers were HIV positive was $0,8 \pm 0,06$ and in those whose mothers were not infected was $0,8 \pm 0,03$. The E/A relation in fetus whose mothers are HIV positive was $0,93 \pm 1,1$ and in those whose mothers were not infected $0,66 \pm 0,42$. The fraction of left atrium reduction in fetus whose mothers are HIV positive was $0,36 \pm 0,14$ and in those whose mothers were not infected $0,40 \pm 0,17$. **Conclusion:** It was demonstrated that there was no difference in cardiac fetal function in fetus whose mothers are HIV positive when compared to fetus whose mothers are not infected.

Descriptors: Heart Function Tests; Fetus; Mother; HIV.**Instituição**

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre-RS

CorrespondênciaGladis Helena Cercato Gomes
Unidade de Pesquisa - Av. Princesa Isabel, 370 - Santana
90620-000 Porto Alegre-RS - Brasil
Fone/Fax: 55-(51) 3230-3757
edioração-pc@cardiologia.org.br / zielinsky.pesquisa@cardiologia.org.br

Recebido em: 10/03/2010 - Aceito em: 17/03/2010

1- Médica Pediatra. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia.

2- Médico Cardiologista Fetal. Chefe da Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia.

3- Médico Cardiologista Fetal. Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia.

Introdução

O evento inicial da transmissão do HIV é a síndrome retroviral aguda. É acompanhada por uma súbita redução das células CD4, altos níveis de viremia plasmática e altas concentrações de RNA-HIV no plasma. Vários estudos realizados em adultos demonstram que o HIV pode infectar células do tecido cardíaco^{1,2}. Muitos autores acreditam que possa haver, também, modificações dos parâmetros funcionais cardíacos em adultos e crianças portadores de HIV³⁻⁵. Em fetos, existem poucos estudos a respeito do envolvimento cardíaco e seus efeitos. Acredita-se que, em virtude de a transmissão vertical ocorrer tardiamente na gestação⁶ e de o efeito protetor dos antirretrovirais utilizados pelas mães⁷, é possível que não ocorram alterações funcionais em fetos de mães HIV positivo.

A proposta deste estudo é testar a hipótese de que parâmetros de avaliação das funções sistólica e diastólica não têm diferença nos fetos de mães HIV positivo, quando comparados com fetos de mães não portadoras do vírus HIV.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, com caso controle, em que o fator de estudo é a infecção materna pelo HIV, e o desfecho são as alterações das funções sistólica e diastólica.

A função sistólica foi avaliada pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (Delta D), diâmetro diastólico – diâmetro sistólico / diâmetro diastólico x 100, e a função diastólica pela avaliação do índice de pulsatilidade no ducto venoso (velocidade sistólica – velocidade pré-sistólica / velocidade média)⁸, fração de encurtamento atrial esquerdo (diâmetro telessistólico - diâmetro pré-sistólico / diâmetro telessistólico)⁹, índice de pulsatilidade nas veias pulmonares [velocidade máxima (sistólica ou diastólica) – velocidade pré-sistólica] / velocidade média¹⁰ e da relação E/A por meio do fluxo mitral¹¹.

A amostra foi dividida em dois grupos: Grupo 1: 17 fetos de mães HIV positivo; Grupo 2: 17 fetos controles de mães não infectadas. A idade

gestacional avaliada foi de 20 semanas até o termo, no grupo de mães infectadas pelo HIV. Os fetos controles de mães não infectadas pelo HIV e sem nenhuma outra anormalidade sistêmica tinham de 20 semanas de idade gestacional até o termo.

A estimativa amostral foi baseada em estudos prévios da função diastólica fetal no diabetes materno, estimando erro beta de 20% e alfa de 5%. A amostra selecionada foi do tipo caso-controle, com o objetivo de comparar um grupo de pessoas portadoras de HIV (casos) e um grupo de pessoas não portadoras de HIV (controles), e verificar se os casos diferem significativamente dos controles, em relação à exposição de um dado fator de risco. Para o cálculo da amostra foi considerado um estudo não pareado, com nível de significância de 5%, sendo o poder do teste em 80% e teste de hipótese monocaudal. Baseados nessas informações e na literatura, chegou-se a um cálculo de 17 casos e 17 controles em cada grupo.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo marca Aspen, equipado com transdutor convexo 4-7 MHz. Esse aparelho é capaz de produzir imagens bidimensionais e por modo M, Doppler e mapeamento de fluxo em cores. Utilizando ecocardiografia fetal, foram avaliados fluxos por meio das veias pulmonares, ducto venoso e valva mitral. A fração de encurtamento do átrio esquerdo e a fração de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo foi obtida pelo modo M.

Os exames ecocardiográficos fetais foram abrangentes, seguindo a abordagem sequencial segmentar, iniciando-se na região umbilical materna e, como referenciais anatômicos, a espinha dorsal, o fígado e o *septum primum* fetais. Foi realizada, então, a determinação do *situs* atrial, da posição do coração no tórax, do tipo e modo das conexões atrioventricular e ventrículo arterial, do arco aórtico e de eventuais defeitos associados. Os fetos foram incluídos no estudo quando as imagens obtidas eram consideradas de qualidade adequada e afastassem outra anomalia cardíaca, além da hipertrofia septal. A análise de fluxos foi feita em Doppler pulsado e mapeamento em cores. Foram consideradas apenas as medidas realizadas em apneia fetal e aquelas que corresponderam à medida

de três aferições. Todos os ecocardiogramas fetais foram gravados em fitas magnéticas para documentação e revisão.

Todas as gestantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia.

As variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão, e as variáveis qualitativas pelas análises de frequência. Para comparação entre as variáveis de fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (delta D), índice de pulsatilidade da veia pulmonar, índice de pulsatilidade do ducto venoso, fração de encurtamento do átrio esquerdo e relação E/A entre os pacientes portadores de HIV e não portadores de HIV, foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann Whitney*, utilizando-se o programa SPSS, de acordo com as suposições do teste, sendo considerado significativo $p < 0,05$ (Tabela 1).

Resultados

A Tabela 1 e o Gráfico 1 mostram a comparação da fração de encurtamento circunferencial (Delta D), em fetos de mães HIV positivo, comparados com os fetos de mães sem o vírus. A Tabela 2 mos-

Tabela 1: Comparação da fração de encurtamento ventricular esquerdo dos pacientes com HIV e não HIV.

Grupo	N = 17
HIV	1,928 ± 0,22
Não HIV	2,55 ± 0,34

$P = 0,32$ - *Teste Mann-Whitney U*. Dados expressos pela média ± desvio padrão

Tabela 2: Comparação das medidas dos pacientes com HIV e pacientes não HIV.

	HIV n=17	Não HIV n=17	p*
Índice de Pulsatilidade do ducto venoso	0,64 ± 0,29	0,68 ± 0,38	0,74
Relação E/A mitral	0,93 ± 1,1	0,66 ± 0,42	0,58
Índice de Pulsatilidade da veia pulmonar	0,8 ± 0,06	0,8 ± 0,03	0,76
Fração de encurtamento do átrio esquerdo	0,36 ± 0,14	0,40 ± 0,17	0,39

Dados expressos pela média ± desvio padrão * *Teste Mann-Whitney U*

tra o índice de pulsatilidade no ducto venoso, a relação E/A mitral, a fração de encurtamento do átrio esquerdo, o índice de pulsatilidade da veia pulmonar e a fração de encurtamento atrial esquerdo.

Neste estudo, não são demonstradas diferenças significativas em todos os parâmetros, nos dois grupos estudados (Gráficos 2, 3, 4, 5). A Tabela 3 mostra os dados demográficos das gestantes portadoras do vírus HIV e das gestantes livres da infecção.

Discussão

Este trabalho avalia as funções sistólica e diastólica ventricular esquerda, em fetos de mães HIV positivo, comparadas com as de fetos de mães não infectadas. A hipótese conceitual foi de que os fetos de mães infectadas pelo HIV não têm alteração na função cardíaca quando comparados aos fetos de mães não portadoras do vírus, o que foi confirmado no presente estudo.

Sabe-se que mecanismos imunes são fatores contribuintes para o dano miocárdico, em pacientes adultos e em crianças com HIV positivo^{2,12-14}, incluindo ativação celular imune, efeitos das citocinas, autoimunidade e infecção dos cardiomiócitos, levando à fibrose^{1,14-17}.

Poucos estudos têm sido realizados em fetos a respeito dos efeitos cardíacos do HIV. Em um estudo realizado *in vitro* foi demonstrado que miócitos fetais infectados pelo vírus HIV podem não estar envolvidos na patogênese da cardiomiopatia¹. Técnicas de detecção do HIV, por reação de cadeia de polimerase, encontraram pouca ou nenhuma positividade no tecido linfocitário, no terceiro trimestre de gestação de fetos humanos,

Tabela 3: Dados demográficos da população.

Grupo	HIV n=17	Não HIV n=17
Gestação	3,82 ± 1,49	2,88 ± 1,17
Idade materna	27,82 ± 7,10	30,29 ± 6,19
Idade Gestacional	30,5 ± 7,07	32,47 ± 3,54

Dados demográficos da população

Gráfico 1: Fração de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo (Delta D).

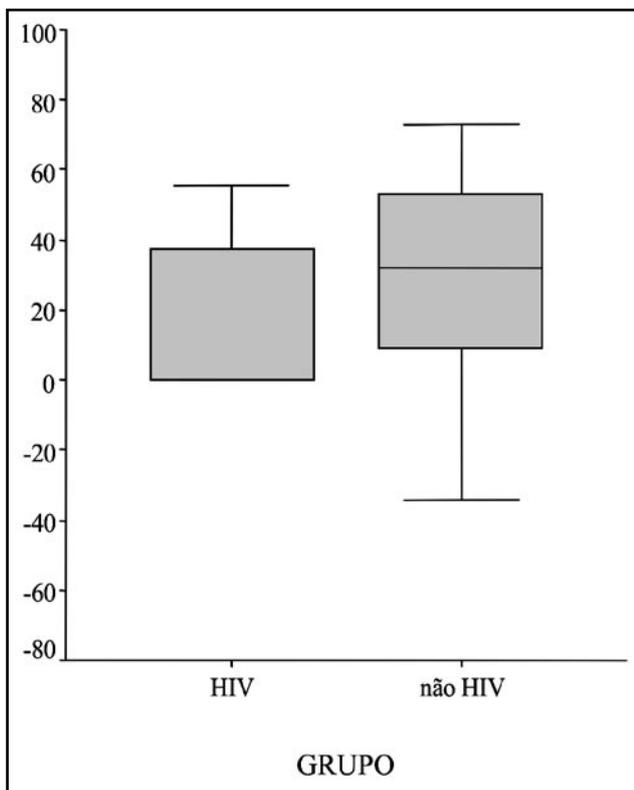


Gráfico 2: Índice de Pulsatilidade do Ducto Venoso

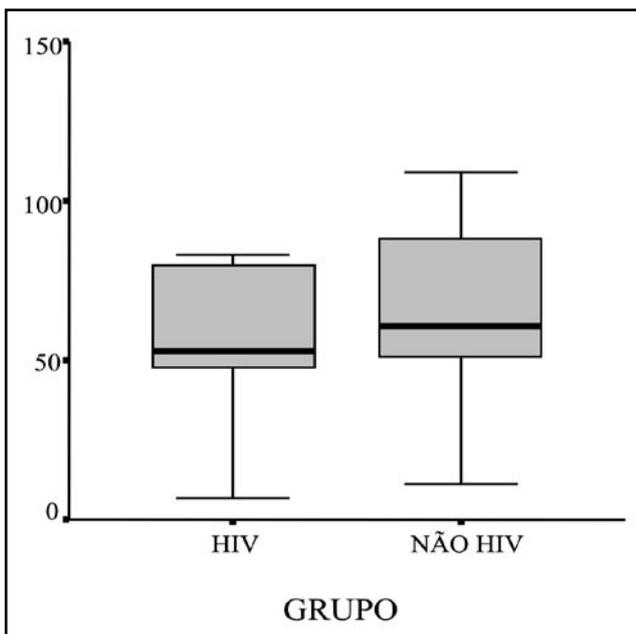


Gráfico 3: Índice de Pulsatilidade da Veia Pulmonar.

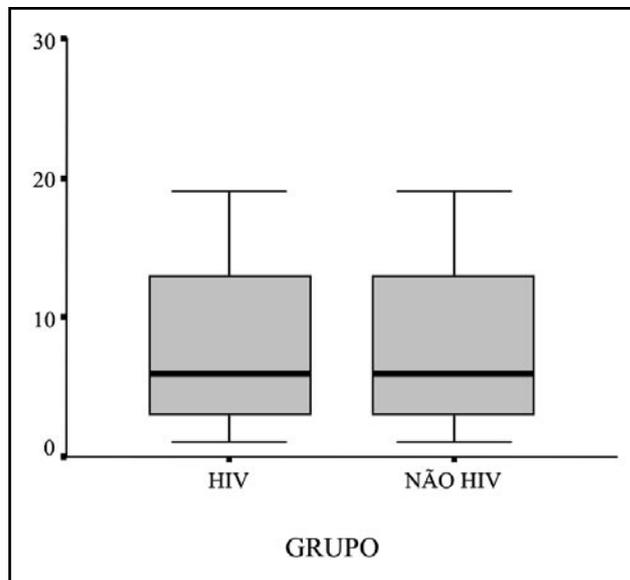


Gráfico 4: Fração de encurtamento do átrio esquerdo.

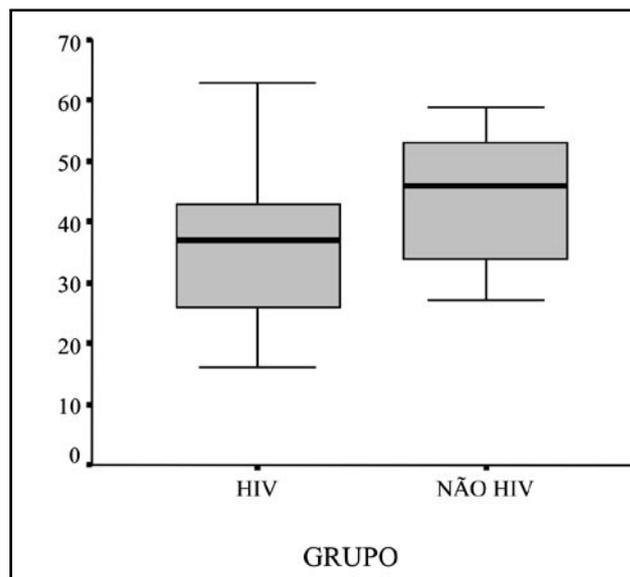
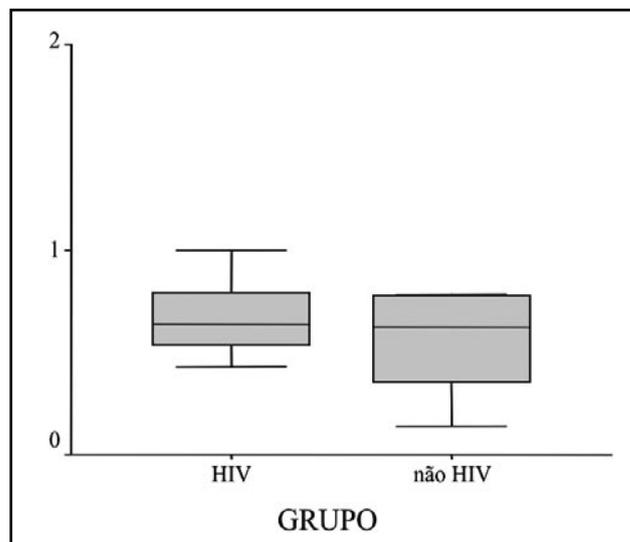


Gráfico 5: Relação E/A mitral.



não havendo, com isso, substrato para a replicação viral⁶. Sabe-se, também, que o pequeno percentual de fetos que entram em contato com o vírus em idade gestacional precoce, tem o risco de infecção drasticamente diminuído pelo uso materno de antirretrovirais⁷. Por outro lado, pela comparação realizada entre fetos de mães HIV positivo com fetos de mães sem a doença, foi relatada alteração da função diastólica pelo fluxo mitral, mas essas alterações foram correlacionadas com o baixo nível da hemoglobina materna¹¹.

Pouco se sabe a respeito dos mecanismos pelos quais os miócitos são afetados pelo vírus HIV. Em fetos, sugere-se que a proteção oferecida pelos antirretrovirais, somada ao fato de que a infecção pelo HIV ocorre tardiamente na gestação, evita liberação de citocinas e de linfócitos ativados, não havendo, com isso, envolvimento dos miócitos fetais nem, conseqüentemente, alteração da função cardíaca fetal.

No presente estudo, aproximadamente 42% das gestantes fizeram uso de antirretrovirais e todas estavam no último trimestre de gestação. A indicação do uso de drogas antirretrovirais, a partir da décima quarta semana gestacional, segue protocolos de acordo com o estado imunológico da paciente (terapia antirretroviral profilática ou terapêutica). No grupo estudado, a maioria não fazia uso de antirretrovirais, portanto, os fetos não estariam protegidos. Esse fato leva-nos a crer que possam existir reações imunológicas distintas, com produção de diferentes mediadores inflamatórios, os quais poderiam não atravessar a barreira placentária, explicando a ausência de alterações na função cardíaca dos fetos.

O tempo médio de infecção pelo HIV foi curto no grupo estudado, ou seja, a maioria das gestantes não tinha doença crônica, sendo discutível se esse fato poderia estar relacionado aos menores efeitos da doença e suas conseqüências no coração fetal.

Uma limitação deste estudo refere-se ao desconhecimento, no período pós-natal, da presença do vírus nos recém-nascidos de mães infectadas, pela dificuldade de acesso às informações neonatais, considerando a origem das pacientes de múltiplas regiões do Estado. É provável que a estratificação

das gestantes com HIV positivo, conforme o CD4 e carga viral, assim como o uso de antirretrovirais, possam melhor esclarecer a questão do envolvimento cardíaco fetal nessa afecção materna.

Referências

1. Rebolledo M, Krogstad P, Chen F, Shannon KM, Klitzner TS. Infection of human cardiac myocytes by a human immunodeficiency virus-1-derived vector. *Circ Res.* 1998; **83**(7):738-74.
2. Longo-Mbenza B, Seghers LV, Vita EK, Tondangu K, Bayekula M. Assessment of ventricular diastolic function in AIDS patients from Congo: a Doppler echocardiographic study. *Heart.* 1998; **80**(2):184-9.
3. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 7ª ed. Rio de Janeiro:Ed Revinter Ltda; 2003.
4. UNAIDS/WHO Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted infections 2002.[Accessed in 2009 April 20]. Available from: http://www2.hu-berlin.de/sexology/ECP4/html/incurable_stds.html
5. Fisher SD, Bowles NE, Towbin JA, Lipshultz SE. Mediators in HIV-associated cardiovascular disease: a focus on cytokines and genes. *AIDS.* 2003; **17**(Suppl 1):S29-S35.
6. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV Transmission from mother to infant. *JAMA.* 2001; **285**(6):709-12.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília; 2007.
8. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese SM, Manica JL, Gus EI, et al. Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 2004;**83**(1):45-50.
9. Zielinsky P, Luchese EM, Manica JL, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Leite MF, et al. Behavior of left atrial shortening fraction in fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;**33**(2):182-7.
10. Zielinsky P, Piccoli Jr AL, Teixeira L, Gus EI, Mânica JL, Satler F, et al. Pulsatilidade venosa pulmonar em fetos de mães diabéticas: estudo Doppler-ecocardiográfico pré-natal. *Arq Bras Cardiol.* 2003;**81**(6):600-3.
11. Hornberger LK, Lipshultz SE, Easley KA, Colan SD, Schwartz M, Kaplan S, et al. Cardiac structure and function in fetuses of mothers infected with HIV: The prospective P2C2HIV multicenter study. *Am Heart J.* 2000; **140**(4):575-84.

12. Katz AS, Sadaniantz A. Echocardiography in HIV cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(4):285-92.
13. Starc TJ, Lipshultz SE, Kaplan S, Easley KA, Bricker JT, Colan SD, et al. Cardiac complications in children with immunodeficiency virus infection. *Pediatric pulmonary and cardiac complications of vertically transmitted HIV infection.* *Pediatrics.* 1999;104(2):e14.
14. Lipshultz SE, Fisher SD, Lai WW, Miller TL. Cardiovascular risk factors, monitoring, and therapy for HIV-infected patients *AIDS.* 2003;17(Suppl 1):S96-S122.
15. Al-Attar I, Orav E, Exil V, Vlach SA, Lipshultz SE. Predictors of cardiac morbidity and related mortality in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1598-605.
16. Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;946:13-22.
17. Lipshultz S, Easley K, Orav E, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group.* *Circulation.* 1998; 97(13):1246-56.