

O Uso do *Strain* Bidimensional Obtido pelo *Speckle Tracking* na Identificação da Disfunção Ventricular Incipiente em Pacientes Infectados pelo HIV em Uso de Terapia Antirretroviral, Pacientes HIV não Tratados e Controles Saudáveis

The Use of Two-Dimensional Strain Measured by Speckle Tracking in the Identification of Incipient Ventricular Dysfunction in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy, Untreated HIV Patients and Healthy Controls

Ronaldo Campos Rodrigues,^{1b} Katia Martins Lopes de Azevedo, Samuel Datum Moscovitch, Sergio Setubal, Claudio Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A maior parte das alterações cardiovasculares dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido associada ao dano miocárdico causado diretamente pelo vírus. Alguns casos, porém, podem estar associados a efeitos adversos da terapia antirretroviral (TARV). Novas técnicas de avaliação da função ventricular são capazes de detectar modificações precoces na função cardíaca do paciente infectado pelo HIV em uso ou não de TARV. A utilidade dessas técnicas tem sido pouco empregada nesses pacientes.

Objetivos: Investigar possível influência da terapia antirretroviral (TARV) na ocorrência de disfunção sistólica ventricular esquerda subclínica avaliada pela análise da taxa de deformação miocárdica (*strain*) por meio do *speckle tracking* ao ecocardiograma bidimensional (E2D) em pacientes portadores do HIV tratados, comparados com pacientes não tratados e indivíduos saudáveis.

Métodos: Sessenta e oito pacientes infectados pelo HIV assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) normal ($>0,55$ pelo E2D) foram divididos em três grupos: 11 pacientes sem tratamento antirretroviral (ST), 24 em uso de inibidor de protease (IP) e 33 em uso de inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN). Foram estudados também 30 indivíduos normais não infectados pelo HIV (Ctrl). Foram coletados dados demográficos, clínicos, bioquímicos e antropométricos. A ecocardiografia transtorácica foi realizada incluindo no estudo inicial o estudo da deformação miocárdica pela técnica bidimensional (*speckle tracking*). Estudamos o *strain* e a sua taxa de deformação (*strain rate*) nos dezessete segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo (VE) nos eixos longitudinal, circunferencial e radial. A análise estatística dos dados foi feita com o programa IBM SPSS – versão 20 para Windows. Depois de analisados os dados, nomeadamente a normalidade das variáveis independentes nos diferentes grupos e a homogeneidade das variâncias entre os grupos, decidiu-se utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido dos testes de comparações múltiplas pelo procedimento de Dunn, para testar a significância das diferenças entre os valores medidos nos grupos em estudo. Foi considerado o nível de significância de 5% para a tomada de decisão nos testes estatísticos realizados.

Resultados: A média das idades dos pacientes com HIV foi de $40 \pm 8,65$ anos e a idade média dos controles foi de $50 \pm 11,6$ anos ($p < 0,001$). Os valores medianos do *strain* longitudinal global do VE (SLG) dos pacientes ST (-17,70%), dos pacientes IP (-18,27%) e ITRNN (-18,47%) foram significativamente menores do que o grupo Ctrl (-20,77%; $p = 0,001$). Não houve diferença significativa nos valores médios do SLG entre os pacientes tratados (IP, ITRNN) e não tratados (ST). Não foram observadas diferenças significantes nos valores médios do *strain* circunferencial e radial, nem nas taxas de deformação circunferencial e radial entre os grupos ST, IP, ITRNN e Ctrl.

Conclusão: Os dados sugerem que pacientes com HIV apresentam, à análise da deformação miocárdica ao *speckle tracking*, sinais de disfunção sistólica incipiente do VE que parece não ter relação com a presença de TARV. O significado prognóstico dessa alteração nesses pacientes merece estudos futuros. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):737-745)

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; HIV; Disfunção Ventricular Esquerda; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia Doppler; Terapia de Antirretroviral de Alta Atividade; Strain; Speckle Tracking.

Correspondência: Ronaldo Campos Rodrigues •

Rua Tenente Ronaldo Santoro, 208, Apt. 101. CEP: 23080-270, Campo Grande, RJ – Brasil.

E-mail: contato@cursodeecocardiografia.com

Artigo recebido em 04/02/2018, revisado em 07/03/2019, aceito em 12/03/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190169

Abstract

Background: Most cardiovascular abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) have been associated with myocardial damage directly caused by the virus. Some cases, however, may be associated with adverse effects from antiretroviral therapy (ART). New ventricular function assessment techniques are capable of detecting early changes in the cardiac function of HIV-infected patients using or not using ART. The usefulness of these techniques has been little employed in these patients.

Objectives: To investigate the potential influence of antiretroviral therapy (ART) on the occurrence of subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by myocardial strain rate analysis using two-dimensional speckle tracking echocardiography (2-D Echo) in treated HIV patients compared to untreated patients and healthy individuals.

Methods: Sixty-eight HIV-infected patients with no cardiovascular symptoms, normal left ventricular (LV) ejection fraction (> 0.55 on 2-D Echo) were divided into three groups: 11 patients not using antiretroviral therapy (NT), 24 using protease inhibitor (PI) and 33 using non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). We also studied 30 normal non-HIV infected individuals (Ctrl). Demographic, clinical, biochemical and anthropometric data were collected. Preliminary transthoracic echocardiography included study of myocardial strain using two-dimensional speckle tracking. We studied strain and strain rate in the seventeen left ventricular (LV) myocardial segments in the longitudinal, circumferential and radial axes. Statistical analysis of the data was done with IBM SPSS – version 20 for Windows. Upon analysis of the data, namely the normality of independent variables in the different groups and the homogeneity of the variances between the groups, Kruskal-Wallis' non-parametric test was done, followed by Dunn's multiple comparison tests to test the significance of the differences between the values measured in the study groups. A significance level of 5% was adopted for decision-making on statistical tests.

Results: The mean age of HIV patients was 40 ± 8.65 years and the mean age of controls was 50 ± 11.6 years ($p < 0.001$). Median LV global longitudinal strain (GLS) of NT patients (-17.70%), PI patients (-18.27%) and NNRTIs (-18.47%) were significantly lower than that of the Ctrl group (-20.77% ; $p = 0.001$). There was no significant difference in mean SLG between treated patients (PI, NNRTI) and untreated (NT) patients. No significant differences were observed in mean circumferential and radial strain, nor on circumferential and radial strain rates between the NT, PI, NNRTI and Ctrl groups.

Conclusion: The data suggest that HIV patients present, on myocardial strain measured by speckle tracking, signs of early LV systolic dysfunction that seem to be unrelated to the presence of ART. The prognostic significance of this condition in these patients deserves further studies. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):737-745)

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV; Ventricular Dysfunction, Left; Echocardiography, Doppler; Antiretroviral Therapy; Highly Active; Strain; Speckle Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

Em todo o mundo, as mortes relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) diminuiram de cerca de 1,9 milhão em 2005 para cerca de 1 milhão em 2016, em grande parte devido à ampliação do tratamento – pela primeira vez, mais de metade das pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) estava em tratamento para a doença. Desde 2010, o número anual de novas infecções em todas as faixas etárias diminuiu 16%. No entanto, o progresso é variável e, apesar de uma tendência descendente global na epidemia, várias regiões estão experimentando forte aumento do número de novas infecções e dificuldades para ampliar o tratamento.¹

O desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV) representou um importante avanço para os pacientes infectados pelo HIV, contribuindo para a sobrevivência prolongada e melhor qualidade de vida.² As doenças cardiovasculares tornaram-se um achado comum, devido à maior longevidade desses pacientes. Outro aspecto importante nas complicações cardiovasculares é que elas parecem estar associadas a efeitos da TARV.^{3,4} Embora tenha sido observada uma redução na incidência de afecções graves do coração devido a agentes oportunistas, desnutrição ou imunossupressão prolongada,⁵ a incidência de doença arterial coronariana e de eventos vasculares periféricos tem aumentado nos pacientes infectados pelo HIV.^{6,7}

Pacientes infectados pelo HIV podem apresentar anormalidades miocárdicas específicas e o estudo

bidimensional convencional apresenta limitação para detectar alterações sutis da função miocárdica regional. O *speckle tracking* é uma técnica ecocardiográfica inovadora que tem a capacidade de avaliar a deformação miocárdica, buscando identificar alterações sutis da função ventricular. A deformação miocárdica é uma variável mecânica de grande importância nos pacientes infectados pelo HIV, pois evidencia a disfunção ventricular esquerda subclínica. Infelizmente, a técnica de estudo da deformação cardíaca ainda é subutilizada. O strain longitudinal global (SLG) apresenta uma boa correlação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Uma redução no SLG pode ser encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada,⁸ angina estável,⁹ doença arterial coronariana trivascular e pacientes em uso de agentes quimioterápicos com cardiotoxicidade.^{10,11} O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de alterações subclínicas na função ventricular em pacientes com infecção pelo HIV em uso ou não de TARV.

Métodos

Estudo transversal observacional envolvendo 68 pacientes infectados pelo HIV, recrutados no Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF). Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos, com infecção pelo HIV confirmada por testes sorológicos, sem quaisquer sintomas cardiovasculares. Os pacientes eram excluídos se estivessem sob qualquer terapia

com medicamentos cardíacos ou neurológicos, se tivessem algum sintoma cardíaco ou história de hipertensão, fração de ejeção do VE < 0,55 e pressão sistólica da artéria pulmonar > 36 mmHg, angina estável, fibrilação atrial ou doença cardíaca valvular moderada a grave. A ecocardiografia foi realizada como parte de um protocolo de pesquisa estabelecido e não por sintomas ou comorbidades. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: 1) pacientes HIV positivo sem uso de TARV (ST); 2) pacientes HIV positivo sob terapia com inibidor de protease pelo menos por 12 meses (IP); 3) pacientes HIV positivo sob terapia com inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos pelo menos por 12 meses (ITRNN) e 4) grupo controle de indivíduos saudáveis. As amostras dos grupos ST (n = 11), IP (n = 24) e ITRNN (n = 33) foram definidas por conveniência, levando em consideração os pacientes existentes no momento da coleta de dados. Para o grupo controle, foi definida uma amostra de dimensão semelhante à do maior dos grupos de estudo (n = 30).

Os exames ecocardiográficos foram realizados pelo equipamento Eco Color Doppler da empresa italiana Esaote Biomédica, modelo Mylab 30 Gold, com sonda setorial eletrônica multifrequencial (2 a 4 MHz), com aquisição contínua de traçado eletrocardiográfico. Foram obtidas as medidas tradicionais da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), a fração de ejeção e encurtamento sistólico, assim como indicadores de função diastólica, como a relação E/A do fluxo mitral, a velocidade da onda E miocárdica no anel mitral septal (E' septal), a relação E/E' e pressão estimada do átrio esquerdo. Foi também aferido o diâmetro diastólico do ventrículo direito, assim como duas variáveis ecocardiográficas que avaliam a função sistólica do ventrículo direito: o Doppler tecidual obtido no anel tricúspide lateral e o deslocamento longitudinal do anel tricúspide (DLAT). A fração de ejeção do VE foi obtida através da técnica de Simpson, utilizando os cortes apical 4 câmaras e apical 2 câmaras, em diástole e sístole, obtendo, assim, os

volumes diastólico final e sistólico final. A partir dos cortes apical 4 câmaras e apical 2 câmaras, ao final da sístole, foi obtido o volume do átrio esquerdo, sendo depois indexado o valor da média aritmética pela área de superfície corpórea para a obtenção do volume indexado do átrio esquerdo. A massa de VE foi obtida a partir dos diâmetros diastólico e sistólico do VE, assim como a partir da espessura diastólica do septo interventricular e da parede inferolateral, segundo orientações técnicas da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹². A velocidade máxima de insuficiência tricúspide (IT), um indicador da pressão da artéria pulmonar, foi obtida através do corte apical de quatro câmaras. As velocidades miocárdicas diastólica e sistólica do VE foram obtidas posicionando-se o volume de amostra do Doppler tecidual no anel mitral septal. As curvas digitais de deformação miocárdica foram obtidas através do software Xstrain a partir de imagens digitalizadas obtidas por cortes transversais e apicais. Também foi avaliada a taxa de deformação miocárdica. O SLG foi obtido pela média aritmética dos valores de *strain* longitudinal nos dezessete segmentos, a partir dos cortes apical de quatro câmaras (Figura 1), apical de três câmaras (Figura 2) e apical de duas câmaras (Figura 3). O *strain* circunferencial global (SCG) foi obtido pela média aritmética dos valores de *strain* circunferencial nos dezessete segmentos, a partir dos cortes transversais no nível da valva mitral, dos músculos papilares e da ponta. O *strain* radial global (SRG) foi obtido pela média aritmética dos valores de *strain* radial nos dezessete segmentos, a partir dos cortes transversais da valva mitral, dos músculos papilares e da ponta. A análise do percentual de deformação foi repetida duas vezes, utilizando as melhores imagens ecocardiográficas. O mesmo ecocardiografista realizou a avaliação transtorácica e, na sequência, realizou a captura das imagens digitalizadas para o cálculo dos percentuais de deformação longitudinal, radial e circunferencial em estação de trabalho off-line. Foi obtida também a taxa de deformação, conhecida como *strain rate*, nos planos longitudinal, circunferencial e radial. (Figuras 1, 2 e 3).

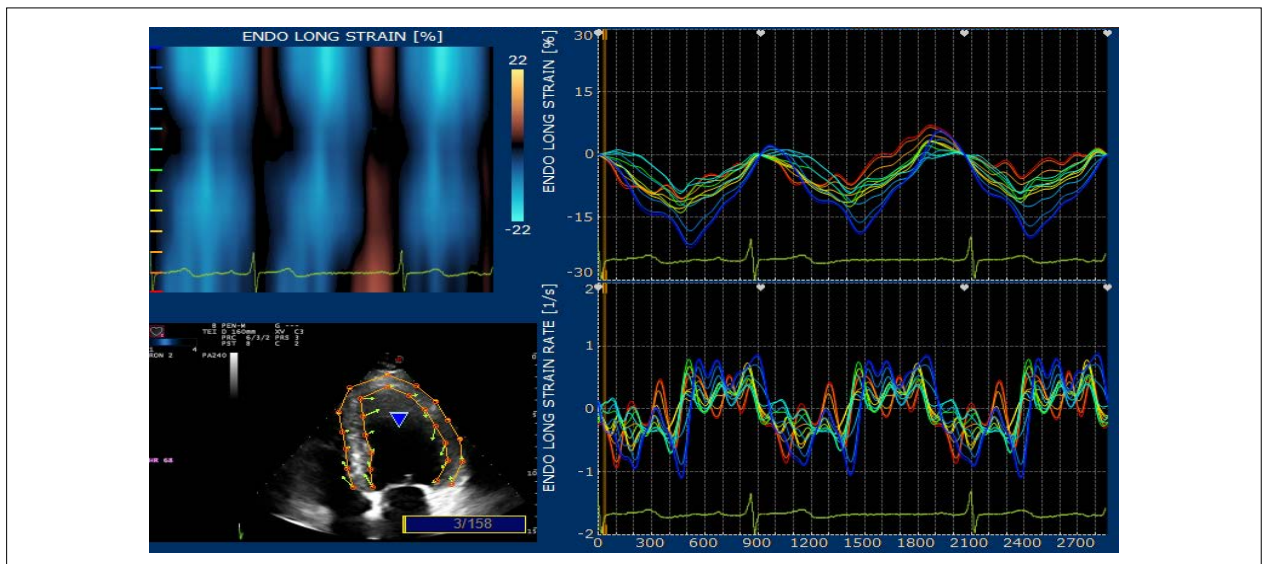


Figura 1 – Apical quatro câmaras – percentuais de deformação longitudinal nos segmentos basal, médio e apical das paredes septal inferior e anterolateral.

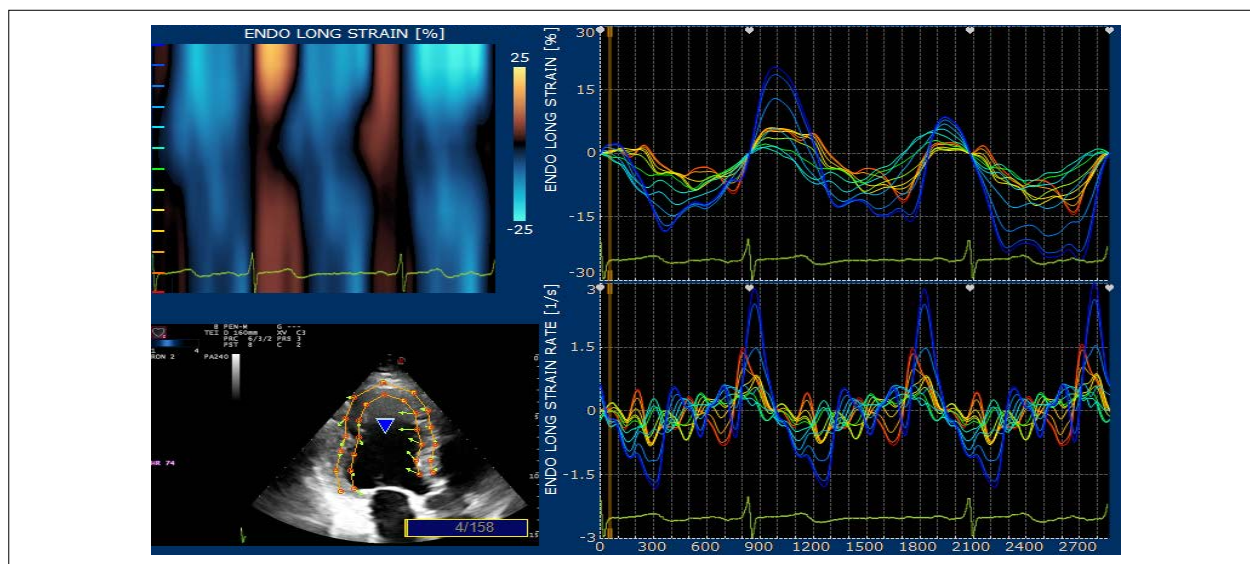


Figura 2 – Apical três câmaras – percentuais de deformação longitudinal nos segmentos basal, médio e apical das paredes inferolateral e septal anterior.

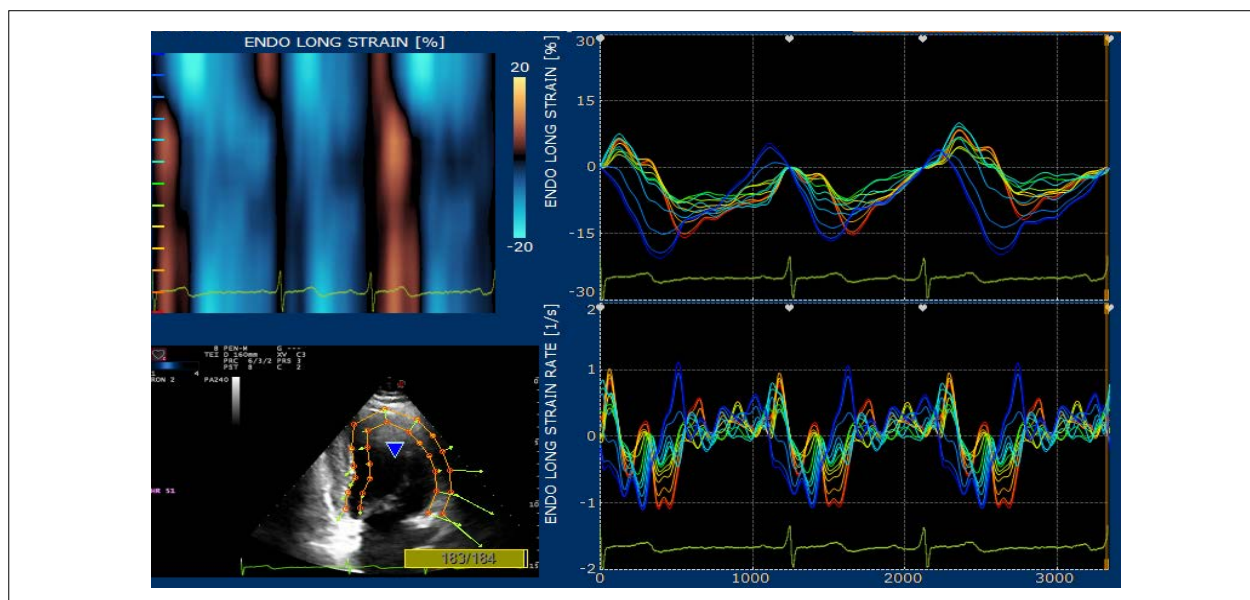


Figura 3 – Apical duas câmaras – percentuais de deformação longitudinal nos segmentos basal, médio e apical das paredes inferior e anterior.

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi feita com o programa IBM SPSS – versão 20 para Windows. Depois de analisados os dados, nomeadamente a normalidade das variáveis independentes nos diferentes grupos (com o Teste de Shapiro-Wilk) e a homogeneidade das variâncias entre os grupos (com o Teste de Levene), decidiu-se utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido dos testes de comparações múltiplas pelo procedimento de Dunn, para testar a significância das diferenças entre os valores medidos nos grupos em estudo. Foi considerado o nível de significância de 5% para a tomada de decisão nos testes estatísticos realizados. Variáveis contínuas que apresentaram

distribuição normal foram descritas através de média e desvio-padrão e variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal foram descritas através de mediana e intervalo interquartil.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro (#HUAP 159/11) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Fizeram parte do estudo 98 indivíduos: 68 (69,4%) infectados pelo HIV e 30 (30,6%) controles saudáveis com

sorologia negativa, sendo 60 (61,2%) do sexo masculino e 38 (38,8%) do sexo feminino. Analisando em separado os grupos de pacientes infectados pelo HIV, 55,8% eram do sexo masculino e 44,2% do sexo feminino. As características demográficas, laboratoriais e clínicas da população estudada são apresentadas na tabela 1.

A faixa etária variou entre 27 e 81 anos ($43,26 \pm 10,58$ anos). Havia 34 indivíduos na faixa etária de 27 a 37 anos, 37 indivíduos na faixa etária de 38 a 48 anos, 19 indivíduos na faixa etária de 49 a 59 anos, 6 indivíduos na faixa etária de 60 a 70 anos e 2 indivíduos na faixa etária de 71 a 81 anos.

Na tabela 1, apresentamos as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos diferentes grupos. Na tabela 2, apresentam-se as variáveis ecocardiográficas dos diferentes grupos.

Em relação a variável ecocardiográfica “massa do VE indexada pela área da superfície corporal (ASC)”, identificamos nos grupos HIV+ COM IP e HIV- CONTROLE valores superiores em relação aos grupos HIV+ SEM REMÉDIO e HIV+ COM ITRNN. Não houve diferenças entre os grupos HIV+ COM IP e HIV- CONTROLE, nem entre os grupos HIV+ SEM REMÉDIO e HIV+ COM ITRNN (Tabela 2).

Em relação à variável “PP” (espessura diastólica septal), identificamos valores superiores no GRUPO HIV-CONTROLE. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos HIV+ COM IP, HIV+ SEM REMÉDIO e HIV+ COM ITRNN (Tabela 2).

Em relação à variável “SIV” (espessura diastólica da parede posterior), identificamos valores superiores no GRUPO HIV-CONTROLE. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos HIV+ COM IP, HIV+ SEM REMÉDIO e HIV+ COM ITRNN, apesar do grupo HIV+ SEM REMÉDIO apresentar valores de PP inferiores aos outros (Tabela 2).

Strain longitudinal global

Na tabela 3, apresentamos os valores de SLG nos diferentes grupos.

Os valores médios de SLG foram menores nos grupos HIV em comparação aos controles ($p < 0,05$). Não houve diferenças entre os grupos de pacientes infectados pelo HIV.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de deformação (*strain rate*) longitudinal, circunferencial e radial entre os grupos de pacientes infectados pelo HIV e controles.

Tabela 1 – Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com o grupo

Variável		ST(N = 11)	IP (n = 24)	ITRNN (n = 33)	Controle (n = 30)	Teste de Kruskal-Wallis (p)
Idade (anos)	M \pm DP	33,3 \pm 4,1	44,8 \pm 8,7	39,4 \pm 8,0	49,9 \pm 11,6	< 0,001
	Md \pm IIQ	33,0 \pm 3,0	43,0 \pm 10,5	39,0 \pm 8,0	48,5 \pm 15,0	
Sexo	Masculino	9 (81,8%)	15 (62,5%)	14 (42,4%)	22 (73,3%)	0,033 (qui-quadrado)
	Feminino	2 (18,2%)	9 (37,5%)	19 (57,6%)	8 (26,7%)	
Frequência Cardíaca (bpm)	M \pm DP	75,6 \pm 7,3	72,0 \pm 8,9	78,1 \pm 6,2	73,2 \pm 6,1	0,029
	Md \pm IIQ	78,0 \pm 14,0	73,5 \pm 16,0	77,0 \pm 9,5	75,0 \pm 8,8	
PAS (mmHg)	M \pm DP	121,4 \pm 6,0	129,3 \pm 6,8	129,1 \pm 6,8	123,8 \pm 5,5	0,001
	Md \pm IIQ	120,0 \pm 5,0	130,0 \pm 10,0	130,0 \pm 5,0	125,0 \pm 10,0	
PAD (mmHg)	M \pm DP	71,4 \pm 4,5	70,0 \pm 7,7	70,3 \pm 7,5	67,8 \pm 5,7	0,338
	Md \pm IIQ	70,0 \pm 5,0	70,0 \pm 20,0	70,0 \pm 15,0	70,0 \pm 5,0	
Glicemia (mg/dL)	M \pm DP	84,8 \pm 14,2	79,7 \pm 11,2	83,0 \pm 9,5	82,4 \pm 5,7	0,455
	Md \pm IIQ	82,0 \pm 23,0	79,0 \pm 9,0	81,0 \pm 13,5	81,0 \pm 7,0	
Colesterol Total (mg/dL)	M \pm DP	164,6 \pm 26,8	189,0 \pm 56,3	183,9 \pm 30,0	196,3 \pm 17,4	0,021
	Md \pm IIQ	163,0 \pm 40,0	198,0 \pm 54,0	181,0 \pm 42,0	199,0 \pm 26,0	
LDL-c (mg/dL)	M \pm DP	102,6 \pm 27,6	108,7 \pm 48,5	110,0 \pm 27,9	118,9 \pm 18,5	0,229
	Md \pm IIQ	104,0 \pm 49,0	109,0 \pm 66,0	102,0 \pm 36,0	122,0 \pm 27,0	
HDL-c (mg/dL)	M \pm DP	47,5 \pm 16,7	42,6 \pm 17,5	55,0 \pm 16,0	53,4 \pm 3,5	0,007
	Md \pm IIQ	43,0 \pm 30,0	41,0 \pm 22,0	52,0 \pm 18,0	54,0 \pm 4,0	
Triglicerídeos (mg/dL)	M \pm DP	101,1 \pm 39,1	174,8 \pm 78,2	119,7 \pm 115,2	127,0 \pm 15,5	< 0,001
	Md \pm IIQ	86,0 \pm 79,0	165,0 \pm 106,0	87,0 \pm 71,0	123,5 \pm 27,0	
Linfócitos CD4+ /mm ³	M \pm DP	502,5 \pm 206,3	534,4 \pm 323,1	693,2 \pm 317,7	-	0,044
	Md \pm IIQ	426,0 \pm 310,0	404,0 \pm 436,0	644,0 \pm 297,0	-	

M: média; DP: desvio-padrão; Md: mediana; IIQ: intervalo interquartil; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ST: pacientes HIV positivo sem uso de terapia antirretroviral. IP: pacientes HIV positivo em terapia com inibidor de protease. ITRNN: pacientes HIV positivo em terapia com inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo. Controle: indivíduos HIV negativo saudáveis.

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas

Variável		ST (n = 11)	IP (n = 24)	ITRNN (n = 33)	Controle (n = 30)	Teste de Kruskal-Wallis (p)
Aorta (mm)	M ± DP	28,27 ± 1,85	30,58 ± 3,02	28,73 ± 2,97	29,53 ± 2,08	0,026
	Md ± IIQ	29,00 ± 3,00	30,00 ± 3,50	29,00 ± 4,00	30,00 ± 2,00	
Diâmetro do AE (mm)	M ± DP	31,18 ± 3,82	33,21 ± 3,22	31,64 ± 4,59	34,33 ± 2,55	0,004
	Md ± IIQ	30,00 ± 6,00	32,00 ± 4,50	31,00 ± 3,00	34,00 ± 4,00	
DDVE indexado (mm/m ²)	M ± DP	29,75 ± 0,79	29,75 ± 1,81	28,67 ± 2,36	28,20 ± 1,73	0,020
	Md ± IIQ	29,70 ± 1,13	29,87 ± 2,75	29,73 ± 4,22	28,65 ± 2,84	
DSVE (mm)	M ± DP	30,36 ± 2,38	31,17 ± 4,04	32,18 ± 3,26	32,17 ± 2,78	0,248
	Md ± IIQ	30,00 ± 5,00	31,00 ± 7,00	32,00 ± 4,00	31,50 ± 4,00	
SIV (mm)	M ± DP	7,18 ± 0,98	7,88 ± 1,08	7,91 ± 0,95	9,03 ± 0,76	< 0,001
	Md ± IIQ	7,00 ± 2,00	8,00 ± 2,00	8,00 ± 2,00	9,00 ± 2,00	
PP (mm)	M ± DP	7,00 ± 1,00	7,42 ± 1,18	7,67 ± 0,92	8,33 ± 0,80	< 0,001
	Md ± IIQ	7,00 ± 0,00	8,00 ± 1,00	8,00 ± 1,00	9,00 ± 1,00	
FEVE – Simpson (%)	M ± DP	66,64 ± 3,83	62,46 ± 3,60	63,55 ± 4,10	64,17 ± 3,50	0,030
	Md ± IIQ	67,00 ± 5,00	62,00 ± 5,00	63,00 ± 6,00	64,00 ± 6,00	
Massa VE indexada (g/m ²)	M ± DP	82,23 ± 16,76	104,49 ± 24,01	90,01 ± 19,54	108,12 ± 14,25	< 0,001
	Md ± IIQ	82,28 ± 13,59	106,35 ± 37,69	89,34 ± 26,89	110,61 ± 18,10	
Relação E/A	M ± DP	1,46 ± 0,40	1,33 ± 0,34	1,52 ± 0,41	1,18 ± 0,07	< 0,001
	Md ± IIQ	1,34 ± 0,38	1,30 ± 0,22	1,50 ± 0,44	1,18 ± 0,09	
E' anel septal (cm/s)	M ± DP	9,55 ± 1,87	9,03 ± 1,91	10,54 ± 2,21	8,38 ± 0,41	< 0,001
	Md ± IIQ	9,00 ± 1,90	8,35 ± 2,00	10,00 ± 3,00	8,15 ± 0,60	
S' anel septal (cm/s)	M ± DP	8,25 ± 1,09	8,10 ± 0,68	8,49 ± 1,41	9,03 ± 0,95	0,001
	Md ± IIQ	8,00 ± 2,00	8,00 ± 0,40	8,10 ± 1,00	8,80 ± 0,60	
Relação E/E'	M ± DP	8,41 ± 1,33	8,72 ± 2,03	7,08 ± 1,65	9,29 ± 0,62	< 0,001
	Md ± IIQ	8,40 ± 2,59	9,08 ± 3,04	7,27 ± 2,45	9,38 ± 0,88	
Volume do AE indexado (ml/m ²)	M ± DP	30,38 ± 6,16	29,93 ± 4,76	29,48 ± 5,60	29,56 ± 1,81	0,839
	Md ± IIQ	29,11 ± 1,09	30,40 ± 3,48	29,17 ± 7,32	29,88 ± 2,76	
S lateral anel tricúspide (cm/s)	M ± DP	11,29 ± 1,54	10,87 ± 1,42	12,23 ± 1,90	11,49 ± 0,90	0,014
	Md ± IIQ	11,00 ± 2,00	10,80 ± 2,00	12,00 ± 2,00	11,70 ± 0,50	

M: média; DP: desvio-padrão; Md: mediana; IIQ: intervalo interquartil; ST: paciente HIV+ sem uso de terapia antirretroviral. IP: pacientes HIV positivo em terapia com inibidor de protease; ITRNN: pacientes HIV positivo em terapia com inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

Tabela 3 – Comportamento do strain longitudinal global de acordo com o grupo

Variável		ST (n = 11)	IP (n = 24)	ITRNN (n = 33)	Controle (n = 30)	Teste de Kruskal-Wallis (p)
Strain longitudinal global	M ± DP	-18,11 ± 1,28	-17,96 ± 4,89	-18,15 ± 3,07	-20,66 ± 0,79	0,001
	Md ± IIQ	-17,70 ± 2,07	-18,27 ± 6,14	-18,47 ± 4,27	-20,77 ± 1,00	

M: média; DP: desvio-padrão; Md: mediana; IIQ: intervalo interquartil.

Discussão

O objetivo do nosso trabalho consistiu na tentativa de identificar através da técnica do *speckle tracking* a disfunção ventricular esquerda subclínica. Os pacientes HIV+ eram assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e apresentavam função sistólica do VE normal pela análise ecocardiográfica convencional baseada na fração de ejeção do VE.

Este estudo demonstrou que pacientes portadores de infecção pelo HIV, mesmo sem a utilização de TARV, apresentam alterações na deformação miocárdica em sentido longitudinal conforme avaliado pelo *speckle tracking*. Esses achados confirmam observações prévias¹³ e estendem as mesmas ao avaliar o impacto de novos protocolos terapêuticos.

As manifestações cardiovasculares da infecção pelo HIV foram alteradas pela introdução da TARV, que modificou significativamente o curso da infecção pelo HIV, diminuindo a mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes infectados. Por outro lado, dados de vários estudos levantaram a preocupação de que a TARV estaria associada a um aumento das doenças arterial periférica e coronariana. As manifestações clínicas associadas à TARV são frequentes e devem ser acompanhadas pelas equipes multidisciplinares de atendimento a esses pacientes.¹⁴

O atual estudo sugere que a disfunção ventricular esquerda subclínica deve ser investigada sempre que possível. O *speckle tracking* é uma técnica ecocardiográfica avançada que apresenta uma sensibilidade muito maior do que a ecocardiografia transtorácica em detectar anormalidades funcionais, principalmente variáveis de deformação cardíaca que avaliam a eficiência mecânica do ventrículo esquerdo, identificando anormalidades mais precocemente do que outras técnicas de imagem.

Sims et al.,¹⁵ utilizando o ecocardiograma transtorácico, avaliaram 28 pacientes jovens (idade entre sete e vinte e nove anos) infectados pelo HIV, comparados com 28 controles, não tendo sido evidenciadas anormalidades dos parâmetros sistólicos e diastólicos. Porém, ao se estudar a deformação cardíaca, foi observada queda do percentual de deformação longitudinal entre os pacientes em comparação com o grupo controle. Os pacientes infectados pelo HIV, independentemente da TARV, apresentaram menor taxa de deformação longitudinal em relação ao grupo controle.

Vários estudos identificaram elevação dos níveis de triglicerídeos nos pacientes infectados pelo HIV em uso de inibidores de protease,¹⁶⁻¹⁸ uma vez que esses medicamentos estimulam a síntese de triglicerídeos hepáticos.¹⁹ Em nosso estudo, o grupo de pacientes em uso de inibidor de protease foi o que apresentou as maiores taxas séricas de triglicerídeos. Trabalhos na literatura mostram a importância de se acompanhar o perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV, principalmente quando se está em uso de inibidor de protease.²⁰

No atual estudo, observou-se que os grupos de pacientes infectados pelo HIV, independentemente do tipo de TARV, apresentaram percentual de deformação longitudinal global inferior aos valores obtidos em controles saudáveis. Barbaro et al.³ evidenciaram em seu estudo a necessidade de acompanhar esse grupo de pacientes, buscando identificar indivíduos com maior risco cardiovascular.

Trabalhos anteriores tiveram como objetivo avaliar, na população de indivíduos infectados pelo HIV, a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, utilizando a ecocardiografia unidimensional e bidimensional e o Doppler espectral. Hsue et al.²¹ e Reinsch et al.²² estudaram as funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo usando o Doppler tecidual, modalidade esta que usa filtros para velocidades altas (sangue) obtendo no anel mitral septal e lateral as velocidades miocárdicas sistólica e diastólica. Lang et al.¹² focaram suas pesquisas no completo estudo da função diastólica do VE, seguindo um organograma de avaliação escalonado, conforme as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹² Outros buscaram identificar alterações anatômicas e

funcionais em pacientes infectados em uso de TARV.²³⁻²⁸ Os trabalhos mais recentes utilizam o estudo do percentual de deformação miocárdica (*strain*) e da taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) através da técnica de *speckle tracking* para detectar disfunção ventricular subclínica nos pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV.^{12,29,30}

Sabemos que a deformação da fibra cardíaca em sentido longitudinal pode ser usada para estudar o comportamento das fibras miocárdicas que estão dispostas na região subendocárdica, pois sabemos que 77% dessas fibras estão dispostas em sentido longitudinal, e isso confere um importante papel do *speckle tracking* no estudo da doença isquêmica, uma vez que a isquemia se inicia na região subendocárdica.

Foram evidenciadas, neste estudo, percentuais mais baixos de deformação longitudinal nos indivíduos infectados pelo HIV em comparação com os controles saudáveis. Não houve diferenças entre os percentuais de deformação longitudinal obtidos dos grupos de pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de TARV.

A estimativa acurada e reprodutível do dano miocárdico em pacientes com infecção pelo HIV e em uso de TARV tem sido considerada cada vez mais importante. O estudo CHAART-2, que teve como objetivo identificar os efeitos cardiovasculares em longo prazo de crianças infectadas pelo HIV em uso de TARV, evidenciou que a estrutura e função cardíacas eram superiores em crianças infectadas pelo HIV expostas a TARV no período perinatal, em comparação com crianças na era pré-TARV,³¹ o que demonstra a importância do tratamento precoce na prevenção do dano cardíaco. Além disso, reforça a necessidade da monitoração da função cardíaca em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV para identificar a lesão miocárdica precoce, diminuindo as complicações cardiovasculares no longo prazo.

Vários trabalhos publicados demonstraram a relação SIDA com doenças cardiovasculares, sendo o derrame pericárdico e a pericardite as mais conhecidas.³²⁻³⁹

Okoshi e Montenegro⁴⁰ estudaram a incidência e a etiologia das lesões cardíacas em pacientes com SIDA através de um estudo retrospectivo de 72 necrópsias. Em nenhum paciente o óbito foi considerado como consequência de lesão cardíaca, porém, alterações macro e microscópicas foram encontradas em 90% dos casos.

Vários estudos relatam que a prevalência de anormalidades cardíacas pode estar subestimada. Entre 50 e 70% dos infectados assintomáticos apresentam miocardite linfocítica intersticial.^{41,42}

As alterações miocárdicas parecem estar associadas a casos mais graves de imunossupressão e contagens baixas de TCD4.⁴³

Limitações

As limitações do estudo são o tamanho limitado da amostra e a faixa etária relativamente ampla dos participantes infectados pelo HIV. Não foi realizada a análise do efeito do tempo de duração da doença, nem do tempo de duração da TARV. A ausência de documentação de doença arterial coronária pelo uso de angiotomografia computadorizada não permitiu avaliar a influência da TARV no desenvolvimento de DAC. Nos dias

atuais, são poucos os pacientes que não fazem uso de terapia antirretroviral e por isso o grupo de pacientes infectados pelo HIV sem uso de TARV foi menor do que os demais grupos. Sabemos que o *speckle tracking* é uma técnica que depende de qualidade de imagem e também da experiência do observador em avaliar as principais curvas de deformação miocárdica. Temos observado um grande número de trabalhos que usam o *speckle tracking* na tentativa de identificar pacientes com disfunção ventricular esquerda subclínica, mas devemos estimular ainda mais pesquisas com um número maior de investigados para entendermos melhor a significância dos achados no prognóstico desses pacientes.

Conclusão

A técnica do estudo da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* foi capaz de detectar sinais precoces de deterioração da função sistólica miocárdica em pacientes infectados pelo HIV, independentemente do uso ou não de drogas antirretrovirais. Mais estudos são necessários sobre pacientes infectados pelo HIV, para avaliar o significado prognóstico dessas alterações nesses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues RC, Mesquita CT, Setubal S, Azevedo KML. Obtenção de dados: Rodrigues RC, Mesquita CT, Azevedo KML. Análise e interpretação dos dados: Rodrigues RC, Mesquita CT, Setubal S, Moscovitch SD,

Azevedo KML. Análise estatística: Rodrigues RC, Mesquita CT, Moscovitch SD, Azevedo KML. Redação do manuscrito: Rodrigues RC, Mesquita CT, Setubal S, Moscovitch SD, Azevedo KML. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodrigues RC, Mesquita CT, Setubal S, Moscovitch SD, Azevedo KML.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por CAPES e Ronaldo Campos Rodrigues.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Ronaldo Campos Rodrigues pela Universidade Federal Fluminense (Hospital Universitário Antônio Pedro).

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Antônio Pedro sob o número de protocolo HUAP 159/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. There is no room for complacency 53% of all people living with HIV being on antiretroviral therapy means that another 17 million people with HIV are not. *Lancet*. 2017;390(10092):333-428.
2. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003; 89(7):793-800
3. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med*. 2001;94(8):384-90.
4. Barbaro G, Fisher SD, Pellicelli AM, Lipshultz SE. The expanding role of the cardiologist in the care of HIV infected patients. *Heart*. 2001;86(4):365-7.
5. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):602-8.
6. Milei J, Grana D, Fernández Alonso G, Matturi L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome – a review to push action. *Clin Cardiol*. 1998;21(7):465-72.
7. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail*. 2009;15(9):782-89.
8. Choi JO, CHO SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, Park SW. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(5):695-701.
9. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1283-89.
10. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J*. 2009;158(2):294-301.
11. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection. *Circulation*. 2002;106(11):1420-5.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
13. Mendes L, Silva D, Miranda C, Sá J, Duque L, Duarte N, et al. Impact of HIV infection on cardiac deformation. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(9):501-9.
14. Sims A, Frank L, Cross R, Clauss S, Dimock D, Purdy J, et al. Abnormal cardiac strain in children and young adults with HIV acquired in early life. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(7):741-8.
15. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. Global Longitudinal Strain as a Major Predictor of Cardiac Events in Patients with Depressed Left Ventricular Function: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(10):1019-24.

16. Marwick TH, Yu CM (eds). Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2007. p.17-25.
17. Abduch MC, Salgo I, Tsang W, Vieira ML, Cruz V, Lima M, et al. Myocardial Deformation by Speckle Tracking in Severe Dilated Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(3):834-43
18. Hsue PY. Impact of HIV Infection of diastolic function at left ventricular mass. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):132-9.
19. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(2):186-98.
20. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.
21. Reinsch K. Prevalence of Cardiac Diastolic Dysfunction in HIV-infected Patients: Results of the HIV-HEART Study. *HIV Clinical Trials.* 2011;11(3):156-62.
22. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348(8):702-10.
23. Starc TJ. Incidence of cardiac abnormalities in children with HIV infection: the prospective PC HIV study. *J Pediatr.* 2002;141(3):327-34
24. Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JG, Rivera JM, Anaya PM, Raya PC, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(1):133-9.
25. Chaparro J, Reeds D, Wen W, Xueping E, Klein S, Semenkovich C, et al. Alterations in thigh subcutaneous adipose tissue gene expression in protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2005;54(5):561-7.
26. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care.* 2007;30(1):113-9.
27. Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV Disease and Antiretroviral therapy. *Top HIV Medicine.* 2005;13(2):70-4.
28. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Belohlavek M, Sundt TM, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(1):29-38.
29. Kang S, Seok H, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal Strain and Torsion Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Correlate with the Serum Level of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, a Marker of Myocardial Fibrosis, in Patients with Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):907-11.
30. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, Weigel C, Hermann S, Niemann M, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: An ultrasonic two dimensional speckle tracking study. *Journal of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1309-17.
31. Lipschutz SE, Wilkinson JD, Thompson B, Cheng I, Briston DA, Shearer WT, et al. Cardiac Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children: The CHAART-2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2240-7.
32. Francis CK. Cardiac involvement in AIDS. *Curr Probl Cardiol.* 1990;15(10):575-639.
33. Reynolds MM, Hecht SR, Berger M, Kolokathis A, Horowitz SF. Large pericardial effusions in the acquired immunodeficiency Syndrome. *Chest.* 1992;102(6):746-7.
34. Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN, Schiller NB, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: A two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(5):1030-6.
35. Woods GL, Goldsmith JC. Fatal pericarditis due to mycobacterium aviumintracellulare in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1989;95(6):1355-7.
36. Eisenberg M, Gordon AS, Schiller NB. HIV associated pericardial effusions. *Chest.* 1992;102(3): 956-8.
37. Stotka JL, Good CB, Downer WR, Kapoor WN. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1989;95(6):1351-69.
38. Wu TC, Pizzorno MC, Haywards GS, Hayward GS, Willoughby S, Neumann DA, Rose NR, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS.* 1992;6(8):777-85.
39. Mast HL, Haller JO, Schiller MS, Anderson VM. Pericardial effusion and its relationship to cardiac disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Radiol.* 1992;22(7):548-51.
40. Okoshi MP, Montenegro MR. Pathology of the heart in AIDS. A study of 73 consecutive necropsies. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(3):129-33.
41. Diógenes MS, Succi RC, Machado DM, Moisés VA, Novo FN, Carvalho AC. Estudo Cardiológico Longitudinal em Crianças Expostas ao Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 por Via Perinatal. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(4):233-40.
42. Hajjar LA, Caderaro D, Yu Pa, Giulliano I, Lima EM, Barbaro G, et al. Cardiovascular Manifestations in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(5):363-77.
43. Ntsekhe M, Hakim J. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Cardiovascular Disease in Africa. *Circulation.* 2005;112(23):3602-7.

