

The next decade: cardiovascular risks, outcomes, prevention, and treatment in pediatric HIV infection

A próxima década: riscos cardiovasculares, desfechos, prevenção e tratamento da infecção pediátrica pelo HIV

Tracie L. Miller*

Apesar dos avanços no tratamento do vírus da imunodeficiência adquirida e da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), a doença continua a ser um problema mundial. Em novembro de 2008, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estimou que 33,4 milhões de pessoas tivessem HIV ou AIDS em todo o mundo, incluindo 2,1 milhões de crianças¹. A prevenção eficiente da transmissão de mãe para filho através das terapias antirretrovirais (TAR) administradas nas mães tem reduzido a prevalência de HIV perinatal em países desenvolvidos, e o acesso mais amplo às TAR está fazendo diferença para a sobrevivência e a prevenção em países em desenvolvimento. Para as crianças que têm HIV/AIDS, a TAR tem melhorado o estado de saúde, retardado a evolução da doença e reduzido a mortalidade. Em muitas regiões do mundo, a infecção pelo HIV passou por uma transição, deixando de ser uma doença com risco de vida para se tornar uma doença crônica. Contudo, apesar da eficiência dessas terapias para a supressão viral e para a melhora dos desfechos clínicos, suas toxicidades, seus efeitos colaterais e suas sequelas a longo prazo devem ser reconhecidos.

Na edição atual do Jornal de Pediatria, Werner et al. realizam uma avaliação multidimensional do risco cardiovascular² em crianças infectadas pelo HIV. Esses autores demonstraram que dentre as 43 crianças infectadas pelo HIV avaliadas transversalmente, mais de 88% tinham alterações lipídicas e aproximadamente 14% tinham mudanças corporais consistentes com lipoatrofia ou lipohipertrofia associadas com a forma corporal. Todavia, o efeito das classes específicas das TAR não foi avaliado. Mais de 50% da coorte consumia mais de 120% da ingestão energética recomendada e mais de 60% das crianças tinham um estilo de vida sedentário. Como o estudo não incluiu um grupo controle, os efeitos do HIV não puderam ser diferenciados das tendências contemporâneas.

Independentemente disso, esses achados estão altamente sujeitos a intervenções no estilo de vida.

A nutrição tem sido um fator central no atendimento de crianças infectadas pelo HIV. Antes do advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a desnutrição era uma das mais frequentes e devastadoras complicações do HIV pediátrico, o qual era preditor de morbimortalidade³.

Há uma associação bem definida entre nutrição, crescimento e função imune tanto em crianças quanto em adultos (infectados ou não pelo HIV)⁴. Enquanto o HIV pode ter impacto direto sobre o estado nutricional, há um efeito cíclico, já que a desnutrição pode intensificar os efeitos imunológicos do HIV, levando assim a um ciclo vicioso descendente de

desnutrição, disfunção imune e doença progressiva causada pelo HIV⁴. Esse aumento da mortalidade relacionada ao HIV associado com desnutrição ainda está presente atualmente em muitas regiões do mundo que não têm acesso adequado à TAR efetiva.

Contudo, como Werner et al.² e outros autores demonstram⁵, crianças infectadas pelo HIV desenvolvem anormalidades metabólicas que podem predispor-las a doença cardiovascular precoce: 1) alteração da composição corporal; 2) alterações lipídicas; 3) metabolismo anormal da glicose; e 4) anormalidades vasculares – todos os fatores que levam a risco aumentado da doença cardiovascular – são manifestações dos efeitos dos medicamentos e do HIV. Esses efeitos colaterais problemáticos representam um desafio para o manejo do tratamento. Muitas anormalidades metabólicas estão ligadas à HAART e mesmo ao vírus em si.

Alterações na gordura corporal foram relatadas inicialmente em 1997 entre adultos infectados pelo HIV sendo tratados com HAART⁶. A distribuição da gordura varia fenotipicamente de perda periférica da gordura (lipoatrofia) na face, nas extremidades e nas nádegas a acúmulo de gordura (lipohi-

**Veja artigo relacionado
na página 27**

* MD. Professor of Pediatrics and Epidemiology, Division of Pediatric Clinical Research, Department of Pediatrics, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, EUA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

Como citar este artigo: Miller TL. The next decade: cardiovascular risks, outcomes, prevention, and treatment in pediatric HIV infection. J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):3-5.

doi:10.2223/JPED.1987

peretrofia) nas regiões abdominal e dorsocervical (corcova de búfalo). A manifestação dessas e de outras características metabólicas, tanto isoladas quanto concomitantes, define um componente da síndrome de lipodistrofia. Comparada à lipodistrofia em adultos, a lipodistrofia em crianças é mais difícil de ser avaliada devido ao crescimento e à puberdade. As alterações lipodistróficas em crianças podem ser sutis e menos graves do que em adultos e geralmente estão associadas à puberdade.

A HAART, especialmente com a terapia com inibidor da protease (IP), afeta positivamente o peso, a relação peso/altura e a massa muscular das crianças infectadas pelo HIV. Um estudo longitudinal com 67 crianças infectadas pelo HIV investigadas nas eras pré- e pós-HAART mostrou que essas alterações dependiam de diminuição concomitante da carga viral do HIV e de contagens mais altas de linfócitos T CD4⁷. Os efeitos imediatos do tratamento foram mais aparentes no que se refere ao peso e à massa muscular, e houve uma tendência para altura aumentada. Outros estudos têm comprovado os efeitos positivos de crescimento causados pela HAART. Estudos transversais com crianças infectadas pelo HIV e tratadas com HAART estimam que até 29% das coortes de HIV pediátrico têm lipodistrofia⁸. A Coorte Europeia de Lipodistrofia (European Lipodystrophy Cohort) também encontrou redistribuição de gordura em 26% das crianças HIV positivas, embora elas não tivessem lipodistrofia clinicamente aparente⁹.

Além do risco cardiovascular aumentado associado à lipodistrofia, as consequências psicológicas adversas em crianças infectadas pelo HIV podem ser significativas e incluem menor aderência à HAART, baixa autoestima, depressão e desenvolvimento emocional e sexual problemático. Essas questões são exacerbadas em adolescentes que já são propensos a essas fases normais de desenvolvimento.

A alteração da composição corporal é somente um fator que pode levar a ou representar risco cardiometabólico aumentado em crianças infectadas pelo HIV. Antes da introdução da TAR, altos níveis de triglicérides e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram relatados e associados à infecção pelo HIV em adultos. Essas alterações apontam para o efeito da ativação imune crônica isolada sobre o metabolismo lipídico. Um mecanismo sugerido inclui o efeito das citocinas pró-inflamatórias (como uma reação à infecção viral crônica) sobre as vias lipídicas (tais como a ativação da lipoproteína lipase). Após o início da terapia com IP, pode haver um aumento de 20 a 50% nos níveis lipídicos das crianças infectadas pelo HIV. As similaridades entre as proteínas das células hospedeiras e a protease do HIV-1 podem ser responsáveis pelos efeitos dos IP sobre os níveis lipídicos. Outros fatores associados à hiperlipidemia incluem supressão viral bem-sucedida, melhores contagens de linfócitos T CD4 e fatores demográficos⁵. O impacto dos IP sobre os níveis lipídicos, independentemente do HIV, é efetivamente descrito em voluntários HIV-soronegativos que desenvolveram dislipidemia após tratamento com IP¹⁰.

A homeostase anormal da glicose foi documentada em adultos infectados pelo HIV com lipodistrofia bem antes de ser relatada em crianças. A resistência à insulina é parti-

cularmente preocupante em adolescentes infectados pelo HIV, que naturalmente experimentam relativa resistência à insulina na puberdade. Crianças com lipodistrofia parecem ter um risco mais alto de resistência à insulina¹¹. A etiologia da resistência à insulina é multifatorial e tem sido ligada aos IP e ao inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) usados isoladamente ou em conjunto, e os mecanismos exatos ainda não foram bem definidos. Um mecanismo através do qual é possível que a HAART cause resistência à insulina ocorre pela inibição direta da função de transporte do transportador de glicose Glut4, que é responsável pela captação da glicose estimulada pela insulina nos músculos e na gordura. Outras causas potenciais da resistência à insulina incluem mutações ou depleções do DNA mitocondrial (mtDNA) associadas à terapia com ITRN, elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias ou redução da adiponectina. Embora haja menos estudos envolvendo crianças do que adultos, o alto risco de diabetes melito e o subsequente risco cardiovascular em crianças infectadas pelo HIV sendo tratadas com HAART está se tornando cada vez mais claro.

A disfunção endotelial vascular medida por biomarcadores, a rigidez da parede arterial e a maior espessura íntima-média da artéria carótida (cIMT) também sugere risco cardiovascular em crianças infectadas pelo HIV. Esses fenômenos ocorrem como resultado da inflamação crônica e da lesão do endotélio e, especificamente com relação ao HIV, resultam do estresse oxidativo devido à HAART ou do efeito citopático direto do vírus¹¹. Além disso, a dislipidemia, a resistência à insulina e a inflamação crônica também contribuem para o dano endotelial. O dano endotelial, por sua vez, leva a alterações ateroscleróticas nas artérias.

Os níveis de biomarcadores de disfunção endotelial [molécula de adesão intercelular (ICAM), molécula de adesão celular vascular (VCAM), E-selectina, P-selectina e proteína C-reativa de alta sensibilidade] são altos em crianças infectadas pelo HIV comparadas a controles¹². O risco cardiovascular aterosclerótico também pode ser definido por outros métodos, incluindo cIMT e reatividade da artéria braquial (RAB). Em uma coorte britânica de crianças infectadas pelo HIV, foram encontrados marcadores inflamatórios elevados, com vasodilatação mediada por fluxo mais baixa (rigidez arterial aumentada) e maior cIMT, que aumentou com a idade¹³. Essas alterações foram particularmente evidentes em crianças tratadas com IP.

Além das consequências cardiovasculares metabólicas, as crianças infectadas pelo HIV também correm risco de apresentar anormalidades miocárdicas intrínsecas. Somente alguns poucos anos após a descrição do HIV pediátrico, Lipshultz et al.¹⁴ relataram anormalidades cardiovasculares significativas em crianças infectadas pelo HIV. Na era pré-HAART, aproximadamente 10-25% das crianças infectadas pelo HIV apresentavam sintomas cardiovasculares, incluindo encurtamento fracional anormal do ventrículo esquerdo (VE) e hipertrofia do VE¹⁵. Na era HAART, anormalidades ecocardiográficas específicas associadas às terapias tem sido descritas¹⁶. Assim, tanto anormalidades metabólicas quanto anormalidades miocárdicas intrínsecas contribuem para o aumento geral do risco cardíaco global.

É importante definir o risco cardíaco das crianças infectadas pelo HIV, mas é igualmente ou mais importante determinar se esse risco se traduz em desfechos adversos. Em adultos com HIV, o risco de doença vascular que leva a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) é maior do que na população em geral, embora fatores de risco tradicionais como idade, estilo de vida e histórico familiar também contribuam significativamente¹⁷. Considerando as evidências existentes, fica claro que as crianças infectadas pelo HIV têm muitos fatores de risco críticos para doença cardiovascular global. Contudo, ao contrário dos adultos, as crianças estão expostas a esses fatores de risco mais cedo (muitas desde o nascimento e no período intrauterino), geralmente não estão expostas a outros riscos de estilo de vida adverso que potencializam o risco cardiovascular e podem não ter vivido o bastante para desenvolver os desfechos de interesse, ou seja, infarto do miocárdio ou eventos cerebrovasculares (AVC). Portanto, o verdadeiro risco e a prevalência de desfechos cardiovasculares adversos nessas crianças ainda devem ser determinados.

Nesta nova década, teremos o privilégio de atender um maior número de crianças infectadas pelo HIV que viverão bem na vida adulta. Contudo, também teremos a obrigação de monitorar de maneira vigilante essas crianças com relação às consequências adversas dessa infecção viral crônica e de seus tratamentos. Será necessário diferenciar os riscos cardiovasculares originados pelo HIV e seus tratamentos das tendências sociais e contemporâneas que podem acompanhar os padrões atuais de obesidade infantil. Os médicos responsáveis pelo atendimento de crianças infectadas pelo HIV devem implementar agora medidas preventivas que tenham um impacto sobre o risco cardiovascular e os desfechos adversos no futuro. Essas medidas devem começar por avaliação cuidadosa e tratamento de desequilíbrios alimentares¹⁸ e promoção de atividade física¹⁹ para todas as crianças infectadas pelo HIV. Essas medidas rudimentares devem estar no centro de todas as intervenções direcionadas ao risco cardiovascular, embora os investigadores precisem reconhecer que intervenções farmacológicas possam precisar ser implementadas.

Referências

- UNAIDS. 2008 Report on the global AIDS epidemic. http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp. Acesso: 16/01/2010.
- Werner ML, Pone MV, Fonseca VM, Chaves CR. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:27-32.
- European Collaborative S. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics*. 1994;94:815-9.
- Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr*. 1994;124:S1433-5.
- Miller TL, Orav EJ, Lipshultz SE, Arheart KL, Duggan C, Weinberg GA, et al. Risk factors for cardiovascular disease in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Pediatr*. 2008;153:491-7.

- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.
- Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 2001;107:E77.
- Arpadi SM, Cuff PA, Hurlick 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 inhibitor and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:30-4.
- Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2007;166:13-21.
- Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS*. 2004;18:641-9.
- Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Houang M, et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. *Pediatric Research*. 2006;60:225-30.
- Miller T, Jacobson D, Mendez A, Hazra R, Geffner M, Siberry G, et al. Biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children with and without hyperlipidemia (abstract # 917). Montreal: 16th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2009.
- 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;112:103-9.
- Lipshultz SE, Chanock S, Sanders SP, Colan SD, Perez-Atayde A, McIntosh K. Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Am J Cardiol*. 1989;63:1489-97.
- Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K, Lipshultz SE. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA*. 1993;269:2869-75.
- Zareba KM, Lavigne JE, Lipshultz SE. Cardiovascular effects of HAART in infants and children of HIV-infected mothers. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4:271-9.
- DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
- Sharma TS, Kinnamon DD, Duggan C, Weinberg GA, Furuta L, Bechard L, et al. Changes in macronutrient intake among HIV-infected children between 1995 and 2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:384-91.
- Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DS, Weinberg GA, Friedman LB, Scott GB. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus infected children. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010. [in press].

Correspondência:

Tracie L. Miller
 Division of Pediatric Clinical Research,
 Department of Pediatrics (D820),
 Miller School of Medicine, University of Miami
 Batchelor Children's Research Institute - PO Box 016820 -
 Miami, FL 33101 - EUA
 Tel.: +1 (305) 243.1423
 Fax: +1 (305) 243.8475
 E-mail: tracie.miller@miami.edu