

## Left Ventricle Function Alterations in HIV-infected Patients

Anggia Chairuddin Lubis, Abdullah Afif Siregar, Sutomo Kasiman

Departemen Kardiologi Dan  
Kedokteran Vaskular Fakultas  
Kedokteran Universitas Sumatera  
Utara/RS Haji Adam Malik Medan

**Background.** Patients with HIV have increased risk for myocardial dysfunction but the underlying mechanisms remain unknown.

**Methods & Results.** This study evaluated noninvasively ventricular function in HIV infected patients with no clinical evidence of cardiovascular disease, with determination of left ventricular systolic and diastolic function, as well as measurement of CD 4. Between November 2009 and June 2010, 22 patients agreed to participate in a follow up study. All patients had normal LVEF and FS at both examinations. There was no evidence for a relationship between LVEF changes and either CD 4 changes, CD 4 nadir and HIV stadium. However an increase in mean EPSS was observed at follow up ( $p=0.045$ ) and associated with lower CD 4 cell counts. At the initial visit, 1 patient had left ventricular dysfunction, and 4 patients at follow up. All patients had normal TAPSE values at both examinations.

**Conclusion.** HIV related cardiomyopathy appears not to constitute a problem in HAART era. However subclinical cardiac abnormalities are frequently observed. The usefulness of systematic noninvasive screening in this population should be considered.

(J Kardiol Indones. 2012;33:21-7)

**Keywords:** left ventricle function, HIV

# Perubahan Fungsi Ventrikel Kiri pada Penderita HIV

Anggia Chairuddin Lubis, Abdullah Afif Siregar, Sutomo Kasiman

**Latar belakang.** Pasien dengan infeksi HIV memiliki resiko yang lebih tinggi untuk menderita disfungsi miokard, tetapi mekanisme yang mendasarinya masih belum jelas.

**Metode dan Hasil.** Penelitian ini melakukan evaluasi fungsi ventrikel secara noninvasif yang secara klinis tidak disertai dengan kelainan kardiovaskular, dengan penilaian fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, dan pengukuran kadar CD 4. Selama periode November 2009 hingga Juni 2010, 22 pasien ikut berpartisipasi dalam penelitian *follow up*. Keseluruhan pasien memiliki LVEF dan FS yang normal pada kedua tahap pemeriksaan. Tidak didapati hubungan antara perubahan LVEF dengan perubahan kadar CD 4, CD 4 nadir dan stadium HIV. Bagaimanapun didapati peningkatan rerata EPSS selama masa pengamatan ( $p=0.045$ ) dan berhubungan dengan kadar CD 4 yang lebih rendah. Pada pemeriksaan awal dijumpai 1 pasien dengan disfungsi diastolik, dan meningkat menjadi 4 pasien pada masa pengamatan. Keseluruhan pasien memiliki nilai TAPSE yang normal pada kedua tahap pemeriksaan.

**Simpanan.** Kardiomiopati yang disebabkan HIV bukan merupakan masalah yang lazim pada era HAART. Bagaimanapun kelainan jantung yang bersifat subklinis sering dijumpai. Penggunaan pemeriksaan noninvasif secara sistematis dapat dipertimbangkan.

(J Kardiologi Indones. 2012;33:21-7)

**Kata kunci:** fungsi ventrikel kiri, HIV

## Latar Belakang

Keterlibatan jantung pada penderita HIV telah dibuktikan pada berbagai studi autopsi maupun pemeriksaan non-invasif, dengan hasil yang menunjukkan keterlibatan jantung dalam jumlah yang lebih besar dari gejala klinis penderitanya. Prevalensi manifestasi jantung pada penderita HIV berkisar

antara 28 – 73%, dan berhubungan dengan prognosis. Perubahan fungsi ventrikel sudah mulai terjadi pada tahapan dini infeksi HIV, dan semakin nyata pada kondisi infeksi lebih lanjut. Perubahan fungsi ventrikel meliputi fungsi sistolik dan diastolik, lebih sering bersifat asimtomatis, dan bersifat reversibel.<sup>1-12</sup>

Sebelum pengobatan HIV memasuki era *Highly Active Anti Retroviral Therapy* (HAART) diperkirakan sejumlah 4 hingga 5 juta penderita hidup dengan gagal jantung yang berhubungan dengan HIV, dengan prevalensi kardiomiopati dilatasi berkisar antara 30 - 40%. Pada era HAART diperkirakan dampak infeksi HIV terhadap fungsi ventrikel sudah mengalami penurunan, tetapi penggunaan terapi anti-retroviral yang masih jauh dari maksimal di Indonesia merupakan masalah tersendiri. Pada negara-negara

---

### Corresponding Address:

dr. Anggia Chairuddin Lubis, SpJP  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas  
Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RS Haji Adam Malik Medan  
Jln. dr. Sumarsono no. 48, kampus USU, Medan, 20154. Email:  
woahaa@hotmail.com Telp: 08126011218

berkembang median angka kejadian kardiomiopati justru meningkat 32%, di mana ketersediaan HAART masih terbatas.<sup>3,6</sup>

Penelitian mengenai komplikasi jantung pada penderita HIV masih sangat terbatas, sementara dibutuhkan pemahaman mengenai fungsi ventrikel kiri pada penderita infeksi HIV untuk manajemen penderitanya. Kadar CD 4 limfosit T yang merupakan target utama virus HIV, juga turut memberikan pengaruh terhadap prognosis dan derajat keparahan infeksi HIV. Sehingga pemantauan perubahan fungsi ventrikel kiri dan hubungannya dengan kadar CD 4 limfosit T pada penderita infeksi HIV menjadi penting.

## Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan sebuah studi cross sectional, prospektif observasional. Kriteria Inklusi: Penderita yang sudah ditegakkan terinfeksi HIV, penderita yang memiliki hasil pemeriksaan kadar CD 4 setidaknya dalam 6 bulan terakhir, usia > 15 tahun, dan bersedia mengisi *informed consent*. Kriteria Eksklusi: Penderita yang secara klinis tidak layak untuk dilakukan pemeriksaan ekokardiografi. Penelitian ini disetujui oleh Komite Etis Kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Pemeriksaan dilakukan dalam 2 tahapan, dengan jarak antar pemeriksaan selama 6 bulan. Pada setiap tahap pemeriksaan dilakukan pengukuran fungsi dan dimensi ventrikel menggunakan ekokardiografi, serta pengukuran kadar CD4. Kemudian dilakukan analisa terhadap perubahan fungsi dan dimensi ventrikel yang terjadi, serta korelasinya terhadap CD4.

## Analisa Data

Perubahan fungsi ventrikel kiri dalam waktu 6 bulan dinilai dengan menggunakan uji T-dependen bila distribusi data normal, dan menggunakan tes Wilcoxon Rank bila distribusi data tidak normal.

Korelasi antara kadar CD 4 limfosit T dan fungsi ventrikel kiri dibandingkan dengan koefisien korelasi Pearson bila distribusi data normal, dan tes Spearman Rank bila distribusi data tidak normal.

## Definisi Operasional

Pengukuran Ekokardiografi dilakukan dengan menggunakan mesin ekokardiografi Hitachi EUB-5500, dengan posisi subyek *lateral decubitus* kiri.

Fungsi sistolik ventrikel kiri dinilai dengan (1) Fraksi Ejeksi metode Teicholz, (2) *Fractional shortening* (FS) dan (3) *E-point septal separation* (EPSS). Penilaian fungsi diastolik ventrikel kiri menggunakan sinyal Doppler dari aliran masuk trans-mitral, dengan melihat rasio gelombang E dan A. Penilaian fungsi sistolik ventrikel kanan menggunakan metode *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE).

## Hasil Penelitian

Penelitian prospektif dilakukan terhadap penderita infeksi HIV yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 35 pasien yang menjalani pemeriksaan tahap awal, hanya 22 diantaranya yang dilanjutkan dengan pemeriksaan tahap kedua, selama periode Oktober 2009 – Juni 2010. Penelitian dilakukan terhadap 22 penderita dengan 23 penderita *loss to follow up*.

Tabel 1. Data Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Deskripsi Data
Data Dasar	
Usia - tahun	36.182 ± 9.708
Jenis Kelamin	
Pria	19 (86.4 %)
Wanita	3 (13.6 %)
Lama mengetahui terinfeksi – bulan	30.227 ± 21A.589
Rawat Jalan	21 (95.5 %)
Diagnosis lain	
Kandidiasis oral	7
Tuberculosis	9
Diare Kronis	3
Dermatitis	4
Faktor Resiko	
Hubungan seksual	19
Pengguna obat terlarang intra vena	11
Tattoo	1
CD 4 nadir	44 ( 4 – 467)
CD 4 nadir < 200sel / mm <sup>3</sup>	18 (81.8 %)
Stadium Klinis HIV	
II	2 (9,1 %)
III	12 (54.5 %)
IV	8 (36.4 %)

deskripsi data yang bersifat numerikal menggunakan rerata ± SD jika data terdistribusi dengan normal atau median (min-maks) jika data tidak terdistribusi dengan normal. Data kategorikal ditampilkan menggunakan proporsi (n,%)

Sebanyak 22 subyek yang ikut dalam penelitian ini, 21 diantaranya merupakan pasien rawat jalan. Mayoritas subyek penelitian laki-laki, dengan rentang usia  $36.182 \pm 9.708$  tahun. Faktor resiko untuk terinfeksi HIV yang paling banyak ditemui adalah hubungan seksual (86.4%), diikuti oleh penggunaan obat terlarang intra vena (50%). Rentang lamanya subyek terdiagnosis HIV selama  $30.227 \pm 21.589$  bulan. 81.8% subyek memiliki kadar CD4 nadirsangat rendah (kurang dari  $200 \text{ sel/mm}^3$ ), berdasarkan klasifikasi WHO mayoritas pasien berada dalam stadium III infeksi HIV (54.5%), diikuti oleh stadium IV (36.4%).(Tabel 1)

Dalam masa pengamatan 6 bulan, tidak didapati perubahan kadar CD 4 yang signifikan ( $p: 0.254$ ). Dimensi ventrikel kiri, baik LV EDD dan LV ESD juga tidak menunjukkan perubahan yang signifikan. Selama 6 bulan pengamatan nilai *fractional shortening* (FS)  $36.800 \pm 6.071$ , dan berubah menjadi  $35.432 \pm 5.237$  ( $p: 0.335$ ). Fraksi ejeksi ventrikel kiri dari  $64.750 \pm 8.439 \%$ , menjadi  $64.350 \pm 7.109 \%$  ( $p: 0.835$ ), dan

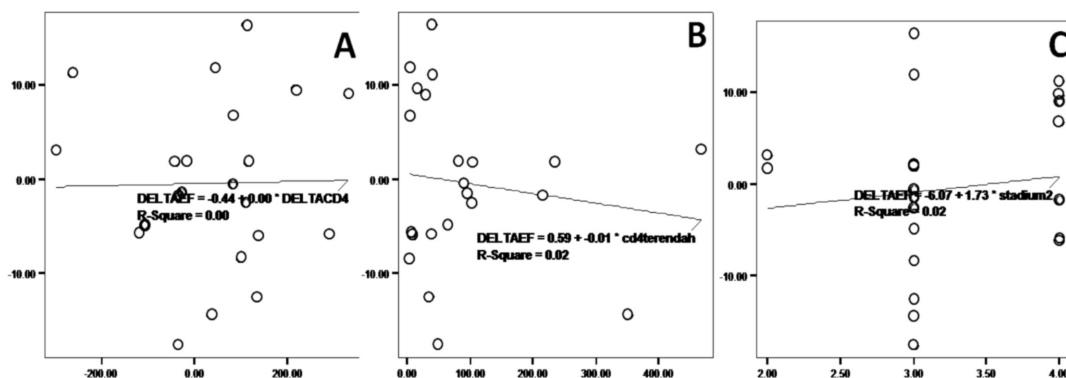
tidak didapatkan korelasi yg signifikan antara perubahan fraksi ejeksi dengan perubahan CD 4 ( $r: 0.019$ ,  $p: 0.93$ ), stadium penderita HIV ( $r: 0.069$ ,  $p: 0.76$ ) maupun kadar CD 4 nadir ( $r: 0.075$ ,  $p: 0.74$ ). Bila kadar CD 4 dibagi dalam 2 kategori,  $< 200 \text{ sel/mm}^3$  dan  $\geq 200 \text{ sel/mm}^3$ , korelasinya dengan perubahan CD 4 juga tidak bermakna, ( $p: 0.383$ ). (Tabel 2, Gambar 1)

Yang menarik adalah didapatinya perubahan signifikan dari EPSS dari  $7.473 \pm 2.328$  menjadi  $8.977 \pm 3.241$  ( $p: 0.014$ ). Perubahan dari EPSS berhubungan dengan perubahan kadar CD 4 yang terjadi. EPSS memiliki hubungan positif dengan perbaikan perubahan CD 4 yang terjadi, perbaikan kadar CD 4 diikuti dengan perbaikan EPSS dan perburukan kadar CD 4 diikuti dengan perburukan EPSS, dengan kekuatan hubungan sedang ( $r: 0.432$ ,  $p: 0.045$ ). (Gambar 2)

Frekuensi abnormalitas dari fungsi diastolik ventrikel kiri yang dinilai dengan rasio Em/Am, juga menunjukkan peningkatan jumlah dari hanya 1 penderita (4.545%) menjadi 4 penderita (18.182%).

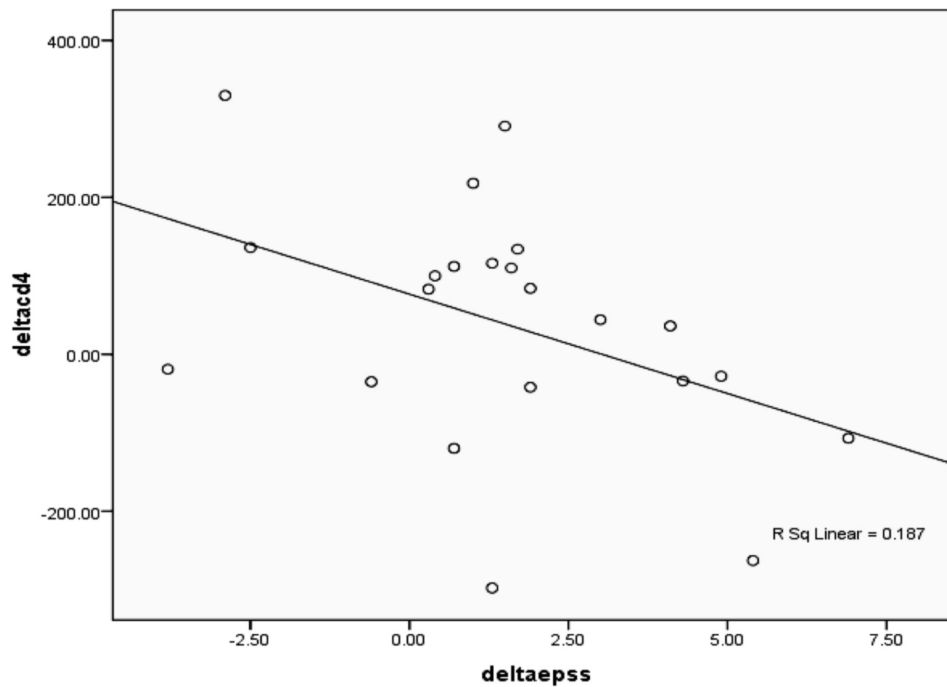
Tabel 2. Perubahan pada 2 tahap pemeriksaan

	I	II	p
CD 4	213.091 ± 198.587	251.636 ± 163.060	0.254
LV EDD	47.786 ± 8.292	48.568 ± 5.410	0.531
LV ESD	30.923 ± 6.898	31.359 ± 4.517	0.665
EF	64.750 ± 8.439	64.350 ± 7.109	0.835
FS	36.800 ± 6.071	35.432 ± 5.237	0.335
EPSS	7.473 ± 2.328	8.977 ± 3.241	0.014
Abnormalitas Em / Am	1 (4.545 %)	4 (18.182 %)	
Abnormalitas TAPSE	0	0	



Gambar 1

- A. Regresi linear antara perubahan fraksi ejeksi dengan perubahan CD 4.
- B. Regresi linear antara perubahan fraksi ejeksi dengan stadium penderita infeksi HIV.
- C. Regresi linear antara perubahan fraksi ejeksi dengan kadar CD 4 nadir.



Gambar 2. Peningkatan kadar CD 4 berhubungan dengan perbaikan EPSS (r: 0.432, p: 0.045).

Sementara fungsi sistolik ventrikel kanan keseluruhan pasien masih dalam batas normal, pada kedua tahap pemeriksaan.

## Diskusi

Disfungsi ventrikel merupakan salah satu komplikasi infeksi HIV terhadap jantung yang paling sering ditemui dan mungkin merupakan komplikasi terpenting. Disfungsi ventrikel pada AIDS dapat menjadi penyebab utama gagal jantung pada masa depan. Meski pada beberapa pasien dengan disfungsi ventrikel dapat membaik secara spontan, komplikasi ini dihubungkan dengan prognosis yang buruk.<sup>13</sup>

### Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri

Pada penelitian ini semua subyek penelitian memiliki fraksi ejeksi yang normal pada kedua tahap pemeriksaan, dengan nilai  $64.75 \pm 8.44\%$  menjadi  $64.35 \pm 7.11\%$  (p: 0.835) pada pemeriksaan evaluasi. Hasil penemuan fraksi ejeksi yang normal ini juga sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya. Hsue, dkk. tidak menemukan perbedaan antara penderita infeksi HIV dengan kontrol

non-HIV. Kristoffersen, dkk. juga tidak menemukan adanya penurunan dari fraksi ejeksi ventrikel kiri pada penderita HIV dengan pengawasan terapi yang ketat dalam pengamatan selama 5 tahun.<sup>13-15</sup> Penelitian ini juga tidak menemukan korelasi antara perubahan fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan kadar CD 4, stadium HIV maupun kadar CD 4 nadir. Hal ini sejalan dengan penemuan nilai *fraction shortening* yang tidak mengalami perubahan dalam masa pengamatan 6 bulan. Sementara penelitian Hecht, dkk. justru berbeda, infeksi HIV yang dihubungkan dengan penurunan *fraction shortening* dilaporkan sebesar 30%.<sup>13</sup>

Bagaimanapun dijumpai peningkatan EPSS, dari  $7.473 \pm 2.328$  menjadi  $8.978 \pm 3.241$  (p: 0.014), yang berarti perburukan dari fungsi sistolik ventrikel kiri. Perubahan EPSS ini berhubungan secara positif dengan perubahan kadar CD 4 dengan kekuatan hubungan sedang (r: 0.432, p: 0.045). Perubahan nilai EPSS tidak dapat dilakukan perbandingan dengan studi lainnya, karena sampai saat ini belum dijumpai data EPSS pada penderita infeksi HIV. Keterbatasan utama dalam penggunaan EPSS sebagai parameter sistolik ventrikel kiri adalah penggunaan asumsi bahwa pergerakan katup mitral normal, dan tidak didapati hambatan pada *inflow* ventrikel kiri. Nilai EPSS > 7

mm dihubungkan dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < 50% (sensitifitas 87%, spesifisitas 75%), dan nilai  $\geq 13$  mm dihubungkan dengan fraksi ejeksi  $\leq 35\%$  (sensitifitas 87%, spesifisitas 84%).<sup>28</sup> Bagaimanapun hubungan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri dengan kadar CD 4 yang rendah sudah dinyatakan dalam penelitian lain, meski pada beberapa studi lainnya tidak ditemukan hubungan.<sup>3,17,18</sup>

Penelitian Cardoso, dkk. mendapatkan hubungan stadium infeksi HIV dengan gangguan yang ditimbulkan terhadap fraksi ejeksi ventrikel. Penelitian Werneck, dkk. menemukan insidens disfungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan penilaian ventrikulografi yang lebih banyak pada kelompok CD 4 < 500 sel/mm<sup>3</sup> dibandingkan kelompok CD 4 > 500 sel/mm<sup>3</sup>. Penelitian Hsue, dkk. mendapatkan menghubungkan disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan usia, hipertensi dan infeksi HIV itu sendiri, tapi tidak dipengaruhi kadar CD 4, kelamin, diabetes, penyakit jantung koroner dan merokok. Sementara penelitian Kristoffersen, dkk. tidak menemukan hubungan antara fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan kadar CD 4, CD 4 nadir dan penggunaan terapi HAART.<sup>13-15,19</sup> Hipokinetik global ventrikel kiri sebesar 41% dilaporkan oleh Corallo, dkk., dan sebesar 14.5% berdasarkan laporan Herskowitz, dkk., sementara kardiomiopati dilatasi dijumpai sebesar 11% berdasarkan laporan Himelman, dkk., dan sebesar 7.5% berdasarkan laporan Jacob, dkk. Keberagaman hasil ini menggambarkan perbedaan pada sistem penilaian fungsi sistolik ventrikel kiri, dan populasi yang diteliti.<sup>8,13</sup>

### Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri

Pada penelitian ini hanya 1 pasien (4.5%) yang mengalami gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pemeriksaan awal dan meningkat menjadi 4 pasien (18.182%) pada pemeriksaan evaluasi. Penelitian Hsue, dkk. menemukan 50% penderita infeksi HIV dengan gambaran disfungsi diastolik, tetapi juga tidak dapat memberikan penjelasan yang melatarbelakanginya, selain secara independen berhubungan dengan infeksi HIV.<sup>14,19</sup>

### Patofisiologi Disfungsi Ventrikel

Hubungan antara infeksi HIV dengan kelainan kardiovaskular sendiri masih terus menjadi perdebatan hingga saat ini, dengan patofisiologi disfungsi ventrikel

pada AIDS masih belum dapat dijelaskan. Fakta bahwa sel miokard tidak memiliki reseptor CD 4 langsung membantah teori yang menyebutkan virus HIV bekerja langsung di sel miokard. Miokarditis sebagai teori yang paling populer, didukung oleh berbagai penelitian yang menunjukkan infeksi oportunistik (infeksi toxoplasma, cytomegalovirus dan virus Epstein-Barr) bertanggung jawab dalam miokarditis.<sup>8,19</sup> Manfaat dari terapi HAART sendiri juga masih menjadi perdebatan, terapi HAART dihubungkan dengan meningkatnya kejadian hipertensi dan sindroma metabolik yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ventrikel. Tetapi terapi HAART diharapkan dapat menurunkan kejadian disfungsi miokard dengan mencegah terjadinya miokarditis. Penelitian Lebech, dkk. menunjukkan prevalensi disfungsi ventrikel yang jauh lebih rendah dibandingkan sebelum era HAART, sementara penelitian prospektif selama 5 tahun yang dilakukan Kristoffersen, dkk. menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi penderitanya apabila diterapi dengan baik.<sup>5,6,15,20</sup> Penelitian yang kami lakukan tidak dapat memberikan penjelasan mengenai penggunaan terapi HAART, karena meski mayoritas subyek penelitian dalam terapi anti retro-viral tetapi penilaian menjadi sulit karena konsumsi obat yang tidak secara teratur.

### Keterbatasan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan masa pengamatan yang relatif singkat (6 bulan). Usia subyek penelitian yang cenderung muda, dan berasal dari infeksi HIV stadium lanjut jugamembuat hasil penelitian tidak dapat memberikan gambaran menyeluruh dari kelompok usia dan stadium yang berbeda. Besarnya jumlah subyek penelitian yang *loss to follow up* (13 subyek) umumnya disebabkan karena masalah komunikasi yang tidak lancar.

### Simpulan

Selama 6 bulan masa pengamatan, tidak terdapat perubahan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada penderita infeksi HIV, dan tidak ditemukan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Sementara itu dijumpai perburukan EPSS, yang berhubungan secara positif dengan perubahan kadar CD 4, meski penilaian EPSS sendiri memiliki keterbatasan. Di samping itu jumlah penderita dengan gangguan fungsi diastolik meningkat.

Pemeriksaan evaluasi ekokardiografi pada penderita infeksi HIV seharusnya dilakukan secara periodik untuk dapat mendeteksi perubahan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri sedini mungkin, sehingga dapat dilakukan tindakan yang sesuai, terutama di negara Indonesia di mana terapi HAART hanya menjangkau kurang dari 20% penderita yang membutuhkannya.

## Daftar Pustaka

1. Khunnawat C, Mukerji S, Havlicek D, et al. Cardiovascular Manifestations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Am J Cardiol* 2008; 102:635-642.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al, editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
3. Murphy JG, Lloyd MA, editors. Mayo Clinic Cardiology. 3<sup>rd</sup> ed. Minnesota: Mayo Clinic Scientific Press.
4. Schuster I, Thoni GJ, Edhery S, et al. Subclinical Cardiac Abnormalities in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Receiving Antiretroviral Therapy. *Am J Cardiol* 2008; 101:1213-1217.
5. Lebech AM, Gerstoft J, Hesse B, et al. Right and Left ventricular function in a developed world population with human immunodeficiency virus studied with radionuclide ventriculography. *Am Heart J* 2004; 147:482-8.
6. Barbaro G, Boccardi F, editors. Cardiovascular Disease in AIDS. Verlag: Springer, 2005.
7. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106:1420-1425.
8. Barbaro G, Lorenzo GD, Grisorio B, et al. Incidence of Dilated Cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 2002; 347(2):140.
9. Castro SD, d'Amati G, Gallo P, et al. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1018-24.
10. Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus(HIV)-infected individuals: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6):1270-6.
11. Venkat A, Piontkowsky DM, Cooney RR, et al. Care of the HIV-positive in the emergency department in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Emerg Med* 2008;52:274-285.
12. Sudano I, Spieker LE, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006;151:1147-55.
13. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *International journal of cardiology* 1998;63:37-45.
14. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circulation* 2010;3:132-139.
15. Kristoffersen US, Lebech AM, Gerstoft J, et al. Right and left cardiac function in HIV-infected patients investigated using radionuclide ventriculography and brain natriuretic peptide: a five year follow up study. *HIV medicine* 2008;9:180-186.
16. Anderson B. The normal examination and echocardiographic measurements. 2<sup>nd</sup> ed. Brisbane: Elsevier Saunders, MGA graphics 2007.
17. Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, et al. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ* 1994;309:1605-1607
18. Solomon SD, editor. Essential echocardiography. New Jersey: Humana Press, 2007
19. Werneck GL, Mesquita ET, Romeo LJM, et al. Doppler echocardiographic evaluation oh HIV-positive patients in difference stages of diseases. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:163-168.
20. Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, et al. Coronary artery disease in HIV-infected patients. *Intensive care med* 2003;29:969-973.