

Hipertensão Pulmonar relacionada ao vírus HIV

Elaborado por Dra Marta Leite

Coordenadora da comissão de circulação pulmonar da SPBa

CRM 8585 - RQE 6453

Introdução:

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido associada a complicações infecciosas e não infecciosas. Com a melhora da profilaxia contra infecções oportunistas, bem como do aumento da sobrevivência decorrente de novos e potentes tratamentos antirretrovirais (TARV), a HIV foi transformada em uma doença infecciosa crônica e complicações não infecciosas do HIV passou a ter maior reconhecimento e atenção dos especialistas. Dentre elas, as complicações vasculares começaram a emergir como importante fonte de mortalidade e morbidade, acometendo cerca de 10% dos portadores de HIV, e incluem cardiomiopatia, pericardite e/ou derrame pericárdico, tumores miocárdicos e pericárdicos, vasculites periféricas, doenças cardíacas isquêmicas, miocardite e hipertensão pulmonar.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é conhecida por ser uma das complicações não infecciosas mais devastadoras nesses pacientes. Em 1987, Kim e Factor (1), relataram o primeiro caso de hipertensão arterial pulmonar (HAP) em um paciente hemofílico, HIV positivo e que também era portador de glomerulonefrite membranoproliferativa. Desde então, um número crescente de pacientes HAP-HIV tem sido identificado.

Epidemiologia

A prevalência de HAP-HIV foi estimada em 1:1.200 (0,5 %) dos indivíduos infectados pelo HIV, dos quais 8,1% apresentam queixas cardiopulmonares, em comparação com 1 – 2:1.000.000 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi) na população geral (2). No entanto, estima-se que a verdadeira prevalência de HIV-HAP seja muito maior, uma vez que a maioria dos estudos publicados avaliando esta condição, não incluíram os pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos.

A idade média no momento do diagnóstico dos casos de HIV-HAP foi de 32 anos, com proporção homem-mulher de 1,6:1 contra 1:1,7 em HAPi (3)

Em 2000, Mehta et al. (3) revisaram 131 casos de HAP-HIV e descobriu que, entre 82% dos indivíduos infectados, a HAP estava relacionada exclusivamente à infecção pelo HIV sem outras causas secundárias, podendo ocorrer em todas as fases da doença, não parecendo estar relacionada com o grau de imunodeficiência ou com a contagem de linfócitos T CD4+. No entanto, a gravidade do HAP-HIV (determinada pela pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP)) foi maior em pacientes com AIDS completa do que em pacientes soropositivos e sem AIDS.

Nenhum fator específico para infecção de HIV está associado à HAP, embora HAP-HIV seja mais frequente em usuários de drogas injetáveis.

Sabe-se que a presença de HAP é um fator de risco importante e independente para a mortalidade em pacientes infectados por HIV e, em muitos casos, a morte é atribuída exclusivamente à HAP e não a outras complicações da infecção.

Patogênese

A patogênese da HAP-HIV permanece incerta. Não há evidência de haver um papel direto do vírus da HIV na sua patogênese e, embora presente em células inflamatórias nos pulmões, o próprio vírus nunca foi encontrado em lesões vasculares pulmonares de pacientes com HAP-HIV. Isso sugere que uma ação indireta da infecção viral no processo de inflamação e nos fatores de crescimento pode atuar como um gatilho em um paciente predisposto geneticamente. (4)

Em uma revisão, Mette et al. (5) não puderam demonstrar a infecção direta pelo HIV dentro do endotélio vascular pulmonar, mesmo utilizando técnicas avançadas como microscopia eletrônica, imunohistoquímica, hibridização do DNA *in situ* e reação em cadeia de polimerase no tecido pulmonar obtido de dois pacientes.

Os autores postularam que HIV-1 pode desempenhar um papel na patogênese da HAP através da liberação de uma variedade de mediadores associados à infecção retroviral, ao invés de uma ação direta do vírus no endotélio vascular pulmonar.

Em uma publicação mais recente, Humbert et al. (6) demonstrou que o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (um estimulador bem conhecido de fibroblasto e proliferação de células musculares lisas), encontrava-se elevado nas biópsias pulmonares de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, independentemente de seu estado subjacente de soropositividade do HIV. Curiosamente, no entanto, eles não encontraram elevações semelhantes de PDGF em indivíduos HIV positivos sem HP. Esses autores também não identificaram antígenos HIV-1 p24 e HIV-1 gag RNA nas artérias pulmonares após realização de imuno-histoquímica e hibridização *in situ*, técnicas semelhantes às empregadas anteriormente por Mette et al.

Além do antígeno p24, vários outros mediadores podem ser implicados no desenvolvimento de HAP em indivíduos infectados pelo HIV. Por exemplo, um artigo de Ehrenreich et al. (7) relata que o envelope de glicoproteína, GP-120, seja um potente estimulador da secreção da endotelina-1 (ET-1). O ET-1 é produzido a partir de macrófagos de forma independente da concentração e é bem conhecido por ser um potente vasoconstritor e estimulador da proliferação celular endotelial.

Os mesmos autores demonstraram ainda, uma expressão cronicamente aumentada do Gene ET-1 nos monócitos circulantes de pacientes infectados pelo HIV. Uma etiologia autoimune também foi implicada como um possível fator causal no desenvolvimento de HAP em pacientes com HIV.

Alguns estudos demonstraram que o IgM anticardiolipina e anti-SS-B estavam significativamente elevados em pacientes com HAP-HIV em comparação com pacientes com HIV sem HAP (8). No entanto, ainda não está claro se esses fenômenos autoimunes desempenham algum papel no desenvolvimento da HAP.

Há uma necessidade premente de mais dados e pesquisas sobre este aspecto particular do processo da doença.

Patologia

Os achados histopatológicos no HIV-HAP são semelhantes aos da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi). Estes incluem o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar plexogênica, arteriopatia trombótica e doença veno-oclusiva pulmonar, da qual a arteriopatia pulmonar

plexogênica continua sendo o achado mais comum e a mais temida (Fig. 1;4). Lesões plexogênicas são caracterizadas por hipertrofia da camada média, com proliferação concêntrica da camada íntima.

Diagnóstico

A hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV tem uma apresentação clínica semelhante com a HAPi. Antes da disponibilidade da TARV, a maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional III ou IV no momento do diagnóstico. Atualmente, os pacientes são diagnosticados com sintomas clínicos e achados hemodinâmicos muito menos graves.

Os pacientes podem ainda apresentar outros fatores de risco para HAP, como doença hepática (hepatite viral crônica B ou C) ou exposição a drogas ou toxinas.

Devido à sua baixa prevalência, pacientes assintomáticos com HIV não devem ser rastreados para HAP. No entanto, a ecocardiografia deve ser realizada em pacientes com dispneia inexplicável para detectar complicações cardiovasculares relacionadas ao HIV, como miocardite, cardiomiopatia ou HAP. O cateterismo cardíaco direito é obrigatório para confirmar o diagnóstico de HAP-HIV e descartar outras etiologias. (8).

Sabe-se hoje que a hipertensão arterial pulmonar é um fator de risco independente para óbito em pacientes com HIV. Na década de 1990, antes da disponibilidade da TARV, os pacientes com HAP-HIV apresentavam resultados ruins, com sobrevida <50% em 3 anos. A sobrevida global melhorou muito e, hoje, os pacientes com HAP-HIV têm um prognóstico bem melhor do que a maioria dos pacientes com outras formas de HAP.

Como dito anteriormente, o curso clínico e a progressão da HAP em indivíduos infectados pelo HIV não estão correlacionados com o estágio da infecção pelo HIV ou associado à progressão da doença. O diagnóstico de HAP-HIV só deve ser realizado após a exclusão de outras etiologias conhecidas para hipertensão pulmonar. Em pacientes com HIV e/ou AIDS, a hipertensão pulmonar é conhecida por ser mais rapidamente progressiva do que em HAPi, com um tempo médio de início dos sintomas ao diagnóstico de 6 e 30 meses, respectivamente.

Muitos dos sintomas e sinais conhecidos da HAP-HIV resultam de disfunção ventricular direita, assim como nos pacientes com HAPi clássica, sendo que a maioria dos sintomas é de apresentação em comum nas duas situações, tais como, dispneia progressiva (85%), edema periférico(30%), tosse não produtiva (19%), fadiga (13%), síncope ou pré-síncope (12%) e precordialgia (7%) (4).

Sinais físicos relevantes incluem um componente pulmonar aumentado da segunda bulha em relação à primeira, e a presença de sopro sistólico de regurgitação tricuspídea. Em casos avançados, sinais de insuficiência cardíaca direita, como edema periférico, ascite e hepatomegalia podem estar presentes.

Pacientes com hipertensão pulmonar também podem ser classificados funcionalmente utilizando-se a classificação internacional do NY-HA. É importante mencionar que nenhum estudo até o momento demonstrou uma correlação significativa entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e a contagem de células CD4.

O raio-X do tórax simples geralmente mostra cardiomegalia (72%) e alargamento das artérias pulmonares (71%), com campos pulmonares normais. O eletrocardiograma frequentemente revela sinais inespecíficos de hipertrofia ventricular direita (67%), sobrecarga atrial direita e desvio do eixo para direita.

Em termos de ecocardiografia transtóraca, os achados incluem aumento das câmaras direitas (98%), regurgitação da tricúspide e movimento paradoxal do septo interventricular, além do aumento da pressão sistólica estimada na artéria pulmonar.

Testes de função pulmonar habitualmente mostram um padrão levemente restritivo com reduções variáveis na capacidade de difusão, outro fenômeno que não se mostrou correlação com a gravidade da HP.

O cateterismo cardíaco direito é o *padrão ouro* para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, podendo fornecer informações quanto à sua gravidade e sua resposta ao tratamento, sendo indispensável para o início da terapêutica específica da HAP.

Tratamento

É importante lembrar que o HAP-HIV é uma doença progressiva para a qual não há cura. E, embora consideráveis progressos tenham sido feitos no tratamento da HAP ao longo dos últimos anos, nenhum estudo foi capaz de estabelecer uma droga de escolha para início do tratamento dessa condição, e as recomendações atuais para a sua definição terapêutica estão baseadas em dados da HAPi.

A introdução da TARV melhorou muito o estado funcional e a sobrevida dos pacientes com HAP-HIV, sendo seu uso hoje recomendado, independentemente da carga viral e da contagem das células CD4+. (4)

A anticoagulação não é recomendada devido ao risco aumentado de sangramento e interações medicamentosas, embora trombose *in situ* seja ocasionalmente encontrado

Os pacientes com HAP-HIV geralmente não respondem ao teste de vasorreatividade aguda e, portanto, não devem receber bloqueadores de canal de cálcio.

O estudo prospectivo, aberto, BREATHE-4, mostrou que a bosentana melhorou marcadamente a classe funcional, a capacidade de exercício, a qualidade de vida e a hemodinâmica após 16 semanas de uso em pacientes com HAP-HIV. (4) Importante lembrar que a bosentana interage potencialmente com medicamentos antirretrovirais, sendo necessária uma monitorização cuidadosa quando houver essa combinação terapêutica.

Muitos poucos pacientes com HAP-HIV foram incluídos em ensaios clínicos randomizados com ambrisentana e macitentan, e nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada desses estudos. (4)

Os efeitos positivos de sildenafil e tadalafil (inibidores da fosfodiesterase-5:PDE5is) na HAP-HIV foram estabelecidos em alguns estudos. Porém, foram relatadas interações entre PDE5is e inibidores de protease, resultando em grandes aumentos nas concentrações de PDE5i. Em função disso, esses medicamentos devem ser introduzidos em baixas dosagens, com monitoramento cuidadoso dos potenciais efeitos colaterais, incluindo hipotensão. Não há dados, até o momento, sobre o uso do estimulador de sGC (riociguat) na HAP-HIV. (4)

O tratamento com epoprostenol IV resultou em melhora significativa na classe funcional, na capacidade de exercício, dos parâmetros hemodinâmicos e na sobrevida em pacientes selecionados com HAP-HIV. Existem muito poucos dados sobre o uso de treprostnil IV ou SC ou iloprost inalado na HAP-HIV. (4)

Não existem dados de ensaios clínicos sobre o uso de terapia combinada para HAP-HIV. Dado a falta de evidências e possíveis preocupações quanto a interação medicamentosa, recomenda-

se a monoterapia inicial com medicamentos para HAP, seguida de um uso individualizado de terapia combinada em pacientes que não atingem um perfil de baixo risco. (4)

Recomendações da ERS:

	Classe ^a	Nível ^b
Em pacientes com HAP associada à infecção pelo HIV, o tratamento antirretroviral é recomendado de acordo com as diretrizes atuais	I	A
Em pacientes com HAP associada à infecção pelo HIV, deve-se considerar a monoterapia inicial, seguida de combinação sequencial, se necessário, levando em consideração comorbidades e interações medicamentosas	Ila	C

Conclusão:

O prognóstico da HAP-HIV permanece ruim, apesar dos avanços significativos na sua terapia. O desenvolvimento de HAP e baixa contagem de CD4 são os dois preditores independentes de mortalidade mais comumente associados em pacientes infectados pelo HIV.

Apesar dos grandes avanços nos últimos anos, as opções de tratamento para HIV-HAP permanecem limitadas e ainda insatisfatórias.

O prognóstico para o HIV-HAP permanece sombrio, com maior índice de mortalidade entre os pacientes que se encontram em pior classe funcional. O uso de TARV para indivíduos infectados pelo HIV, em conjunto com o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da HAP, oferecem esperança de que a mortalidade por essa patologia possa ser reduzida, aumentando a sua sobrevida e qualidade de vida.

Referências:

1. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18(12):1293 – 1296
2. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 199
3. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:37 – 4
4. ER 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Marc Humbert et al
5. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1196 – 1200
6. Humbert M, Monti G, Fartoukh M. et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11:554 – 559
7. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993; 150(10):4601-4609
8. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:990 – 995
9. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008; 22: S55–S62