

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas



TRABALHO FINAL DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Revisão - Miocardiopatia dilatada associada a infeção VIH –
Causas e impacto na sociedade atual**

Discente: Sara Rebelo Casanova, nº12915

Orientador: Dr.ª Aida Pereira

Regente: Profª Doutora Emília Valadas

Lisboa 2015/2016

RESUMO

A patologia do miocárdio é vista como uma alteração importante quando se fala de doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana. Destas, a miocardiopatia dilatada (MCD) constituiu a complicação mais prevalente da era pré-TARVc e uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva. A introdução da terapêutica combinada alterou o panorama de incidência de MCD em países desenvolvidos. Contudo, é fundamental perceber que, os doentes infetados têm maior longevidade e formas assintomáticas da doença, que não podem ser descuradas.

A fisiopatologia da MCD, quando causada pelo VIH, parece ser multifatorial. Pode assim resultar de um processo de ação direta do próprio vírus, ou de ação indireta através de co-infeção, autoimunidade cardíaca, ação de citocinas inflamatórias, imunodepressão, défices nutricionais ou cardiotoxicidade por fármacos. O mecanismo de lesão basal parece ser comum a todas as causas e corresponde a um processo de miocardite, que pode ser de etiologia infecciosa ou não.

Esta revisão pretende elucidar sobre o impacto que a MCD tem na atualidade, tanto em países em vias de desenvolvimento como desenvolvidos, bem como esclarecer sobre o processo fisiopatológico subjacente e inquirir sobre a necessidade de medidas de rastreio ou prevenção da doença.

Palavras-chave: *Miocardipatia dilatada, miocardipatia, infeção VIH, terapêutica TARVc, miocardite.*

ABSTRACT

Heart Muscle disease is now considered important when talking about patients infected with the human immunodeficiency virus. Of these, dilated cardiomyopathy (DCM) is considered the most prevalent pre-HAART complication and the major cause of congestive heart failure. Despite the introduction of this type of therapy have changed the current incidence and panorama of DCM in developed countries, the fact is that this patients also have greater longevity and asymptomatic forms of presentation, which cannot be neglected. The pathophysiology seems to be multifactorial and may be a result either of a direct action of the virus itself or of an indirect action by processes of co-infection, cardiac autoimmunity, inflammatory cytokines, immunosuppression, nutritional deficits or cardiotoxic drugs. Despite the main cause, it seems to be based on a process of myocarditis, whether infectious or not. This review aims to elucidate on the impact of DCM in both developing and developed countries, to clarify about the underlying pathophysiology and inquire about the need for screening or preventive measures.

Key words: *Dilated Cardiomyopathy, Cardiomyopathy, HIV infection, HAART therapy, Myocarditis.*

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

Gp120 – Glicoproteína 120

IL – Interleucina

MCD – Miocardiopatia Dilatada

MHC – Major Histocompatibility Complex

Nef – Negative regulatory factor

NO – Óxido Nítrico

Sida – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TARVc – Terapêutica anti-retroviral combinada

Tat – Proteína trans-ativadora transcricional

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral alfa

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
MATERIAL E MÉTODOS	6
REVISÃO.....	6
Miocardiopatia dilatada	6
Causas de miocardiopatia dilatada	8
I - Miocardite viral	8
II - Expressão direta do VIH – ação de proteínas virais	9
III - Expressão direta do VIH – Via Autoimune	11
IV - Expressão indireta do VIH – O Papel das Citocinas.....	12
V - Expressão indireta do VIH – Imunossupressão.....	14
VI - Cardiotoxicidade	15
VII - Defeitos nutricionais.....	15
Multiplicidade de causas.....	16
CONCLUSÃO	18
AGRADECIMENTOS.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUÇÃO

A infeção pandémica pelo Vírus de imunodeficiência humana (VIH) é responsável pela morte de mais de 500 pessoas por ano, em Portugal. Encontra-se entre as doenças com maior taxa de mortalidade do país o que causa preocupação, não só pela própria infeção e transmissão, como também pelas várias alterações observadas no organismo dos indivíduos infetados. Um dos órgãos implicados é o coração, estando descrita uma prevalência de 28% a 73% de patologia cardíaca associada ao VIH,¹⁻⁸ e apontado, alguns estudos, para que 15% tenham lesão específica do músculo cardíaco^{3,9}.

Entre as manifestações mais comuns de patologia cardíaca associada à infeção VIH encontram-se o derrame pericárdico, a miocardiopatia dilatada, a miocardite, a síndrome coronária aguda, a síndrome metabólica e os tumores cardíacos.¹⁰ Apesar destas manifestações terem diminuído de incidência com a introdução da TARVc^{6,10}, exceptuando os fatores de risco de doença cardiovascular e da síndrome metabólica, estes indivíduos têm maior esperança de vida graças à terapêutica e assim, maior probabilidade de desenvolver patologia cardíaca¹⁰⁻¹³.

As alterações cardiovasculares não são, ainda hoje, completamente compreendidas. Só em 1983 se começou a avaliar o atingimento do coração em autópsia de indivíduos infetados, e são necessários estudos para definir mecanismos fisiopatológicos, esquemas terapêuticos e os seus efeitos.

A doença do miocárdio faz parte destas alterações patológicas, constituindo a miocardiopatia dilatada (MCD), a complicação mais prevalente na era pré-TARVc¹⁴ e uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva¹⁵. Corresponde entre 9% a 39% da patologia cardíaca apresentada em doentes VIH-positivos, devendo-se tal discrepância, às diferenças culturais, de fatores de risco e ao acesso à terapêutica dos vários estudos.^{3-5,16}

O problema surge com a falta de informação sobre as causas de MCD, bem como, se a doença deve ou não ser investigada. Esta lacuna deve ser ultrapassada por várias razões: em primeiro lugar porque, apesar da diminuição de incidência de MCD com a introdução da terapêutica TARVc, esta não está erradicada, encontrando-se em 1,5 a 2% dos doentes infetados⁹. Segundo, os doentes com MCD associada ao VIH apresentam

pior prognóstico, associado a uma maior taxa de mortalidade comparativamente aos doentes com MCD idiopática.² Finalmente porque a forma de apresentação pode não ser a mais esperada, isto é, na era pré-TARVc os estudos mostraram uma prevalência de miocardiopatia essencialmente em doentes sintomáticos e com doença avançada, associada sobretudo ao estágio de sida. Após a introdução desta terapêutica verificou-se um maior número de doentes com patologia assintomática associada a disfunção sistólica e/ou diastólica¹⁷.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi baseado na revisão de literatura especializada, efetuada entre julho e dezembro de 2015, tendo-se procedido à consulta das bases de dados PubMed, B-On e Scielo sob as palavras “*miocardiopatia*”, “*miocardiopatia dilatada*”, “*VIH*”, “*Terapêutica TARVc*” “*Miocardite*”. A restante revisão foi realizada através da pesquisa de artigos mencionados em bibliografia, tendo sido excluídos trabalhos sem referência a patologia do músculo cardíaco.

REVISÃO

Miocardiopatia dilatada

Segundo a nova classificação da “*European Society of cardiology*”, miocardiopatia define-se como doença do músculo cardíaco, o qual é morfológica e funcionalmente anormal, estando identificados cinco subtipos, com recurso a técnicas de imagem não invasivas. Destes, fazem parte a miocardiopatia dilatada, que consiste na dilatação das cavidades ventriculares e consequente disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.¹⁸ Torna-se assim evidente que esta patologia leva a insuficiência cardíaca, podendo a evolução da doença ser assintomática e culminar com morte súbita o que é comum em doentes VIH positivos.¹⁹⁻²²

O primeiro caso mortal de miocardiopatia dilatada num doente diagnosticado com sida ocorreu em 1986¹⁰. Desde então, têm-se realizado estudos que tentam compreender por

um lado, a relação numérica entre infecção por VIH e o desenvolvimento de MCD e, por outro, os mecanismos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento da mesma.

Na tentativa de mostrar a importância do desenvolvimento de MCD em doentes com infecção VIH e as implicações que tal pode ter na sobrevivência dos mesmos, *Barbaro et al*, apresentaram um estudo, em que foi feito o diagnóstico ecocardiográfico de miocardiopatia dilatada em 76 de 952 doentes infetados, tendo-se obtido uma incidência anual média de 15,9 casos por cada 1000. Estes, apesar de inicialmente assintomáticos, acabaram por apresentar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.¹² Na mesma linha de pensamento, um estudo realizado na Nigéria, que pretendia mostrar a importância da ecocardiografia na avaliação destes doentes, mostrou uma incidência de 5% de casos de MCD numa amostra de 100 doentes, sendo estes indivíduos assintomáticos para a patologia em questão. Este estudo mostrou ainda uma associação positiva entre a disfunção do ventrículo esquerdo e o aumento das cavidades ventriculares, explicando contudo que os casos que já tinham disfunção mas não dilatação se deviam a uma avaliação precoce da patologia do miocárdio, não tendo decorrido o tempo necessário ao alargamento da cavidade.²³ Um estudo realizado na Índia mostrou uma incidência de 17,6% de MCD numa amostra de 100 doentes diagnosticados através de ecocardiografia, dos quais apenas nove tinham sintomatologia cardíaca.²⁴ De forma inversa, entre os doentes com miocardiopatia dilatada, a infecção VIH parece ser a causa em 4%.¹⁶ Finalmente um estudo prospetivo realizado na Tanzânia mostrou o desenvolvimento de MCD em 9,8% dos doentes em estudo²⁵.

A introdução da terapêutica TARVc em meados da década de 1990 teve um grande impacto na morbidade e mortalidade de doentes VIH-positivos⁶. Este tipo de terapêutica combinada permitiu reduzir a replicação do vírus, evitar a progressão da doença, prolongar a taxa de sobrevivência e limitar o desenvolvimento de resistência viral. Além disso permitiu a redução do compromisso da FEVE¹⁹, bem como da miocardiopatia dilatada em cerca de 30%,^{7,10} o que, apesar de ser um número bastante significativo, é válido apenas para os países com possibilidade de realizar este tipo de terapêutica, e dentro destes, para aqueles que a cumprem efetiva e atempadamente.¹³

O interesse no estudo da patologia, deve-se a que esta culmine com disfunção ventricular e portanto com a instalação de insuficiência cardíaca, tendo sido demonstrado que, doentes com o mesmo nível ou na mesma fase de infecção VIH, têm

um aumento da taxa de sobrevivência de 101 para 472 dias, se não apresentarem alterações ecocardiográficas, comparativamente com doentes com disfunção ventricular²⁶.

Causas de miocardiopatia dilatada

Apesar dos vários estudos que tentam identificar o mecanismo fisiopatológico responsável pela lesão miocárdica associada ao VIH, as conclusões parecem apontar para uma multiplicidade de causas e/ou fatores predisponentes, sendo necessária a realização de novas pesquisas que possam esclarecer esta questão.

Das várias causas destacam-se a miocardite, a co-infecção com vírus cardiopáticos, a expressão direta de proteínas do VIH, a autoimunidade cardíaca, a ação de citocinas inflamatórias, a imunodepressão, os défices nutricionais e a cardiotoxicidade causada por determinados fármacos como a zidovudina.

I - Miocardite viral

De todas as causas, a miocardite viral é a melhor estudada, tendo sido demonstrada uma relação positiva entre a infeção do miocárdio e o desenvolvimento de MCD com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo²⁷. Nestes doentes a patologia define-se, de acordo com os critérios de Dallas, como *“o desenvolvimento de um infiltrado linfocitário no miocárdio associado a necrose e/ou destruição de miócitos adjacentes, não relacionado com doença arterial coronária, que ocorre em doentes infetados pelo VIH, com ou sem evidência de infeções oportunistas”*¹². Esta definição não é absoluta, já que se podem encontrar também formas com infiltração linfocitária sem inflamação, bem como dano miocitário sem evidência de infiltrações inflamatórias.

O mecanismo fisiopatológico responsável pela miocardite viral baseia-se em estudos de modelos animais e passa pela invasão de miócitos pelo vírus em questão. A lesão aguda leva a lesão cardíaca que desencadeia a ativação do sistema imune. Este é responsável pela ativação de antígenos endógenos como a miosina cardíaca que, por sua vez estimulam os recetores *Toll-like*. Na maioria dos casos, a infeção viral é contida e termina a resposta imunitária, o que dá espaço à normal regeneração miocitária, contudo reações inflamatórias prolongadas podem levar a miocardiopatia^{28,29}.

Acredita-se que este seja o mecanismo despoletado também em doentes VIH-positivos²⁷, como demonstrou um estudo italiano realizado em 440 doentes com sida. Este estudo revelou a presença de miocardite com infiltrado linfocitário em 83% dos pacientes com miocardiopatia dilatada, que morreram de sida, na era pré-TARVc.¹²

Contudo, a estimativa de incidência de miocardite viral não tem sido fácil de estabelecer, existindo observações que vão desde os 6%¹² aos 52%³⁰. Isto porque não está esclarecido, se a reação inicial é despoletada pelo próprio vírus VIH, se por infeções oportunistas recorrentes típicas nestes doentes, ou ainda por uma reação cardiotoxica de ativação imune não infecciosa.

Quanto à miocardite viral despoletada pelo VIH, não existe ainda conhecimento sobre como o vírus poderá entrar e infetar os miócitos desprovidos de recetores CD4³¹. Contudo já foi demonstrado, através de estudos *in vitro*, que a linha celular miocitária cardíaca recém formada tem a capacidade de ser invadida pelo VIH-1 através de um recetor específico Fc, mesmo na ausência de recetores CD4.¹¹

Por outro lado, o processo inflamatório do miocárdio pode ser provocado por outros agentes, já que o estado de infeção VIH leva a disfunção imunitária celular e humoral promovendo co-infeções por agentes oportunistas. Um estudo realizado na Cidade do Cabo mostrou a presença de VIH-1 nos miócitos de 29% dos doentes e presença de infeções oportunistas por vírus *Epstein-barr*, *Herpes Simplex*, *Parvovírus B19* e *Citomegalovírus* nos restantes.³² Contudo estas percentagens alteram-se consoante o local e a população em estudo^{27,33}, o que leva a crer que existem variáveis epidemiológicas e culturais que devem ser tidas em conta.

Em suma, apesar da presença destes microrganismos, é impossível compreender qual a real causa de miocardite em doentes VIH positivos sem se conhecer o exato mecanismo fisiopatológico subjacente.

II - Expressão direta do VIH – ação de proteínas virais

Alguns estudos apontam que as proteínas expressas pelo próprio vírus possam ter relação patogénica direta na doença do músculo cardíaco, nomeadamente a gp120, Tat e Nef.³⁴⁻³⁷

- Sabe-se que a gp120 induz apoptose de miócitos³⁶ o que promove a debilidade da parede muscular podendo eventualmente culminar com a sua distensão. No entanto, o processo patológico não está bem estudado, podendo tanto passar pela ligação ao recetor CD4 dos linfócitos T e consequente inibição da expressão da Bcl-2, culminando na apoptose de miócitos, como por um processo associado à disfunção mitocondrial, uma vez que a gp120 promove a despolarização da membrana das mitocôndrias. *In vitro*, este mecanismo parece ser suficiente para despoletar lesão miocárdica.³⁴

- A proteína Nef tem sido largamente estudada, devido à sua capacidade de contribuir para o prolongamento da vida das células infetadas pelo VIH, impedir a infeção destas células por outros agentes virais e por diminuir as defesas imunitárias do hospedeiro. Quanto a patologia cardíaca, sabe-se apenas que, doentes com atingimento do miocárdio têm níveis elevados de proteína Nef associada. No entanto, a sua expressão nos miócitos é muito baixa³⁶ pelo que se pensa que esta proteína, ao aumentar a virulência do VIH possa surgir como fator adjuvante e despoletar mecanismos indiretos de lesão cardíaca.

- A proteína Tat é libertada por monócitos infetados promovendo a interação dos mesmos com células endoteliais e aumentando o recrutamento de monócitos para o espaço extravascular. Esta aglomeração resulta no dano e disfunção tecidual^{38,39}. A Tat promove ainda a produção de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão endotelial, promovendo mecanismos de lesão indireta do tecido muscular. A sua importância para o desenvolvimento de disfunção ventricular foi revelada num estudo em que se demonstrou alteração das funções sistólica e diastólica cardíacas, em ratinhos transgênicos com expressão de Tat.⁴⁰

Em suma, pode-se considerar que as proteínas produzidas pelo vírus contribuem sinergicamente para o aparecimento de complicações do tecido muscular cardíaco tanto através de processos pró-apoptóticos, como de alteração na permeabilidade endotelial e da ativação de citocinas, contribuindo, em última análise, para o desencadeamento de processos de lesão indireta. (Fig.1)

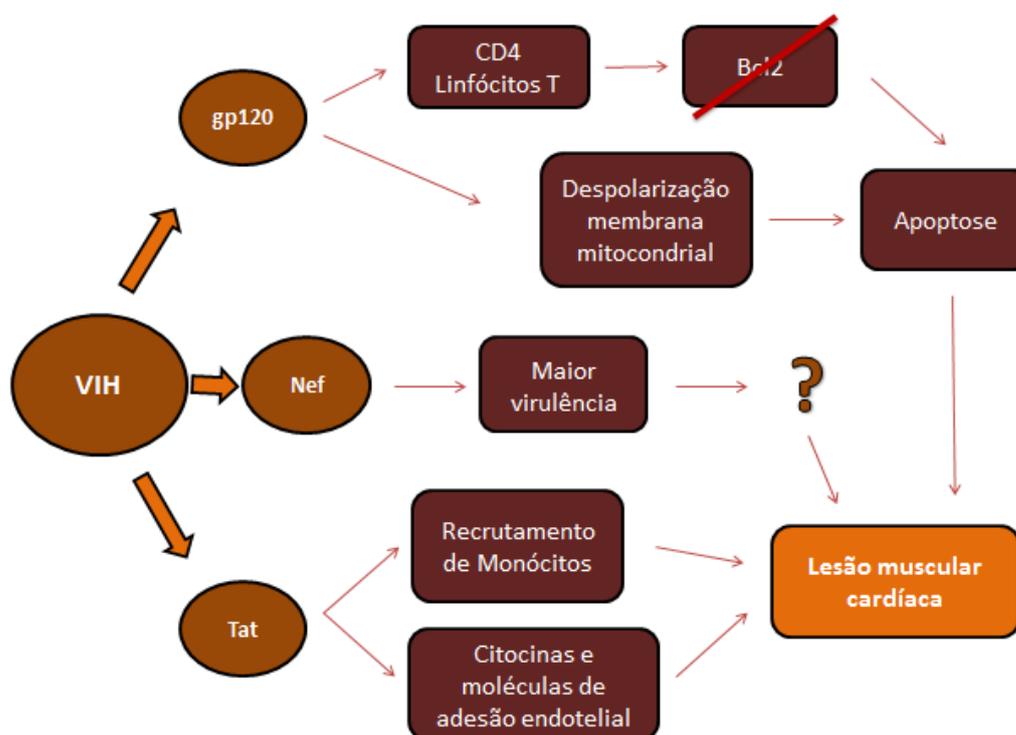


Fig. 1 – Ação direta de proteínas do VIH - O VIH lesa diretamente o músculo cardíaco através da produção de proteínas gp120, Nef e Tat. A gp120, que está melhor estudada, induz apoptose de miócitos através da ligação a linfócitos T e inibição da expressão de Bcl2 ou através da indução de disfunção mitocondrial. A proteína Nef atua por mecanismos não completamente esclarecidos. A Tat atua indiretamente através da ação de monócitos e cascata inflamatória.

III - Expressão direta do VIH – Via Autoimune

Estando a infeção VIH associada ao desenvolvimento de algumas doenças autoimunes é possível que exista também um mecanismo de autoimunidade induzida pelo vírus ao nível do tecido muscular cardíaco. Todavia, este é um tema que carece de muita informação e no qual ainda se exploram várias hipóteses de mecanismos de lesão.

A ação do anticorpo anti miosina- α , específico do tecido cardíaco, corresponde a uma destas hipóteses, estando presente em 30% dos doentes VIH positivos com miocardiopatia.^{9,41} Foi verificado também que, dos doentes com evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda, 43% apresentavam autoanticorpos cardíacos ⁴² que poderão estar implicados na lesão.

Por outro lado, doentes infetados pelo VIH parecem promover a ativação de MHC classe-I ⁴², que não é normalmente expresso pelos miócitos na miocardiopatia dilatada idiopática⁹.

Por fim, foi demonstrado que a administração mensal de imunoglobulina, em crianças infetadas, diminuiu a incidência de insuficiência ventricular esquerda.⁴³ Isto poderá ser explicado pela inibição de anticorpos específicos do tecido cardíaco através da competição pelo recetor Fc⁴⁴, apontando-os como causa de lesão do tecido muscular cardíaco.

Assim, o desenvolvimento de miocardite por uma via auto-reativa parece ser, ainda hoje, uma causa subestimada de MCD, acreditando-se que através de uma biópsia diagnóstica e correto tratamento com corticosteroides se possa conseguir a recuperação da função do músculo cardíaco independentemente do grau de lesão inicial.⁴⁵

IV - Expressão indireta do VIH – O Papel das Citocinas

A procura de novas linhas de investigação deveu-se a, por um lado, não se ter encontrado uma relação direta entre a presença do VIH e disfunção miocitária²⁷ e por outro, por a disfunção miocárdica ser global e não segmentar, o que aponta para fatores circulantes. Assim, foi estudado um mecanismo imune de ativação de células dendríticas, que parece ter um papel importante na interação entre o vírus e os miócitos, e na ativação de citocinas citotóxicas.

Citocinas são proteínas libertadas pelas células do sistema imunitário. Neste caso preponderam a IL-1, IL-6 e TNF- α que são citocinas pró-inflamatórias sintetizadas por macrófagos. Estas atuam aumentando a sua própria produção, a síntese de mediadores inflamatórios, o recrutamento e estimulação de células do sistema imune, o aumento da expressão de moléculas de adesão e a produção de pirogénicos endógenos. É natural, portanto, que se associe o papel destas proteínas com o sistema de ativação imune, com a ação direta das proteínas virais, ou com o desenvolvimento de miocardite.³⁵ No apoio desta hipótese, foi demonstrado que doentes VIH positivos têm uma maior carga de TNF- α e IL-6, sendo esta proporcional à quantidade viral em circulação.⁴⁶

Quanto ao mecanismo subjacente, o VIH-1 invade o miocárdio através de células endoteliais e infeta macrófagos perivasculares que geram a libertação de TNF- α , IL1, IL6 e IL10. Desta forma o vírus promove apoptose de miócitos tanto, através da

sinalização de CCR3, CCR5 ou CXCR4, como pela ação do TNF- α , que produz um efeito inotrópico negativo. Este reduz a contratilidade do miocárdio, através da perturbação da homeostasia do cálcio intracelular, bem como pela indução de síntese do óxido nítrico (NO).³⁵ O estudo deste mecanismo como causador ou adjuvante da patologia é apoiado pela existência de maior quantidade de TNF- α e síntese de NO em doentes com MCD associada ao VIH do que naqueles que têm miocardiopatia dilatada idiopática.²⁰ Pensa-se que a ação do NO se baseie no facto de ser um potente indutor de morte celular alterando o potencial de oxidação-redução das células para um estado mais oxidativo.³⁶

As citocinas inflamatórias têm ainda a capacidade de induzir alteração endotelial promovendo a sua disfunção. Ou seja, estes doentes parecem apresentar marcadores circulantes de ativação endotelial como pró-coagulantes e moléculas de adesão em maior escala⁴⁶, produzidos em resposta à secreção de citocinas e à ação das gp120^{37,47} e Tat⁴⁷ no endotélio. As células endoteliais danificadas promovem dano, inflamação e remodelação celular do tecido miocárdico acelerando o processo de lesão cardíaca.

Neste caso, o estímulo pró-apoptótico de miócitos não depende de um mecanismo direto, mas sim dos efeitos colaterais da infeção de macrófagos e linfócitos.³⁵ (Fig.2)

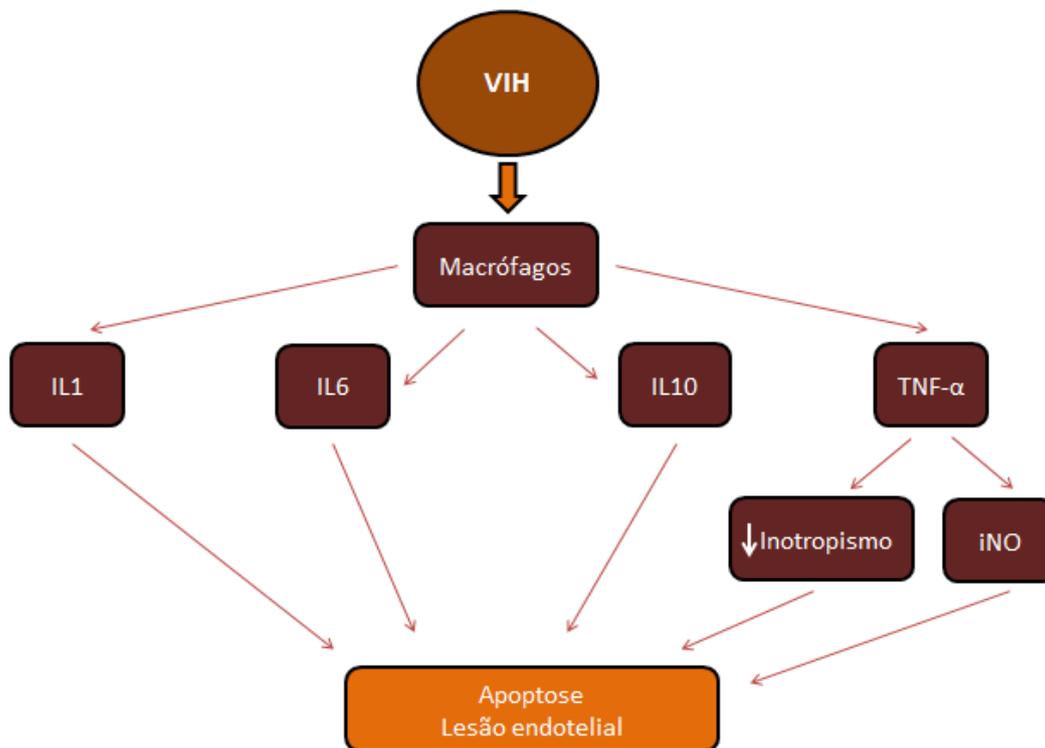


Fig. 2 – Ação indireta do VIH - A ação indireta do VIH passa pela ativação de macrófagos que vão promover a libertação de citocinas inflamatórias (IL1, IL6, IL10, TNF- α). Esta produção culmina com a apoptose de miócitos e lesão endotelial. O TNF- α promove lesão pois tem efeito inotrópico negativo e induz a produção de NO que vai alterar o estado oxidativo das células. iNO – Indução de Oxido Nítrico

V - Expressão indireta do VIH – Imunossupressão

Outra questão a ter em conta prende-se com o estado de imunossupressão a que estes doentes estão sujeitos. Foi demonstrada maior suscetibilidade para infeção em imunodeprimidos levando a crer que o dano do miocárdio nestes doentes não se deve apenas à autoimunidade pós-viral mas também às infeções recorrentes por vários agentes cardiotoxicos.³²

Assim, a contagem de CD4 parece ter um papel preponderante na afeção cardíaca, tendo-se provado que tanto a função sistólica como diastólica pioram inversamente à contagem de células T CD4^{9,26}, sobretudo se <400 cel/ μ l.¹² Foi demonstrado ainda que existe uma relação entre os baixos níveis de TCD4, com contagem média de 83cel/ μ l, e a maior probabilidade de desenvolvimento de MCD.²⁵

VI - Cardiotoxicidade

Atualmente alguns estudos mostram uma relação entre MCD e zidovudina baseando-se no fato de este fármaco estar implicado na destruição de mitocôndrias do tecido cardíaco e na inibição da replicação do ADN mitocondrial, o que resulta na produção de ácido láctico que contribui para a disfunção do tecido cardíaco.²¹ Mais recentemente verificou-se que a zidovudina pode criar *gaps* entre células endoteliais, promovendo a sua disfunção e extravasamento.³⁶

Este é um tema muito recente e que apresenta estudos com resultados contraditórios quanto ao contributo do fármaco na patologia cardíaca não aterosclerótica^{9,27}, carecendo de detalhada investigação.

VII - Defeitos nutricionais

Os défices nutricionais são típicos de doentes infetados, sobretudo na fase de sida, em que são recorrentes os desequilíbrios hidroelectrolíticos que podem ter implicações a nível da função cardíaca²¹, independentemente da terapêutica TARVc²⁷. Ainda que estes défices não possam ser apontados como uma causa para o desenvolvimento da doença, o facto é que podem contribuir para a evolução da mesma. A título de exemplo, foi demonstrado que a carência de selénio poderá contribuir, na medida em que aumenta a virulência do vírus Cocksackie no tecido cardíaco²¹ e está associado à doença de Keshan, que é uma forma de miocardiopatia dilatada retratada na China.⁹ Inversamente, a administração de selénio parece reverter a MCD restabelecendo a função ventricular nestes doentes.²¹

Alguns estudos apontam para que outras alterações, nomeadamente os níveis de vitamina B12, carnitina, hormona do crescimento e hormonas tiroideias, possam ter implicações na disfunção ventricular esquerda.²⁷

Há que ter em conta que os estudos que tentam mostrar relação entre nutrição e miocardiopatia estão relacionados com o estatuto socioeconómico da população em causa, o que pode falsear os resultados.⁹

Multiplicidade de causas

Até à data, a investigação realizada nesta área permitiu apenas aferir que o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada associada ao VIH é multifatorial, existindo uma colaboração de todos os fatores apresentados. (Fig.3).

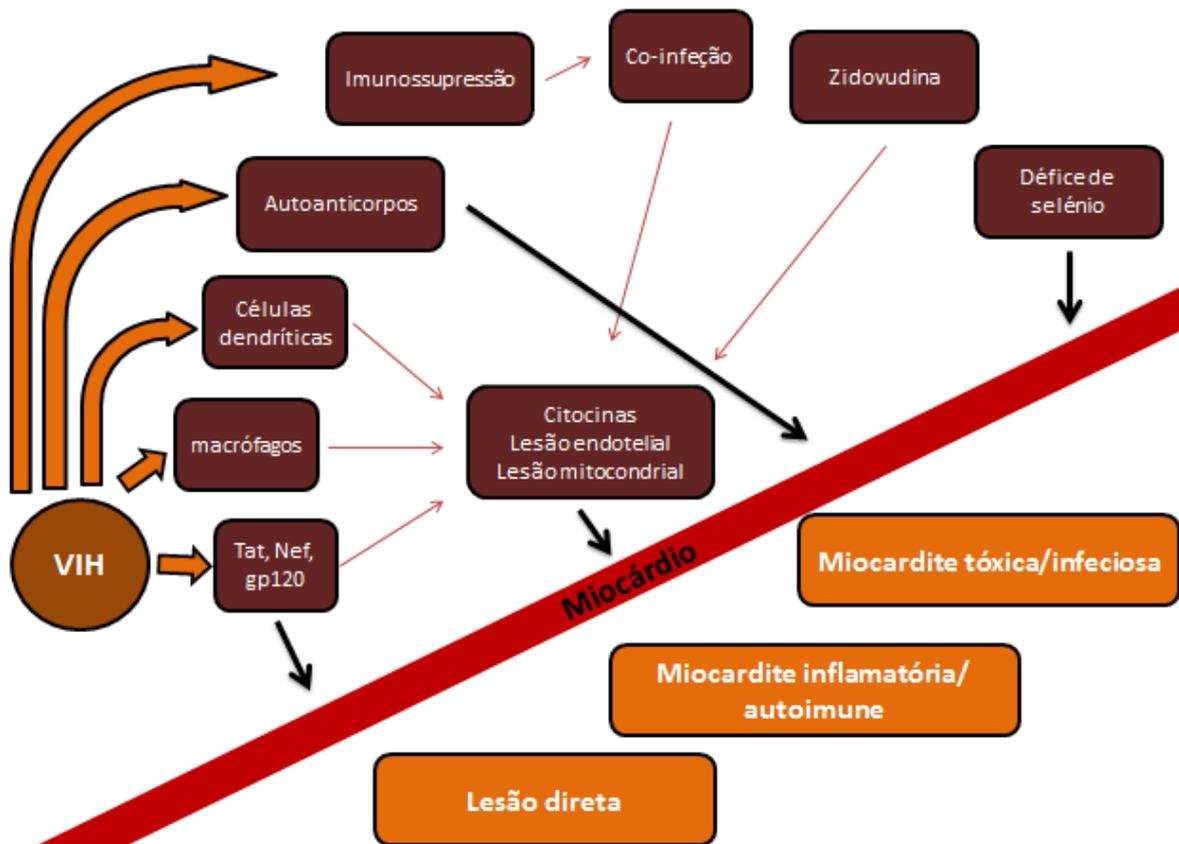


Fig. 3 – Ação global do VIH - O VIH provoca lesão no miocárdio através de mecanismos diretos inerentes ao vírus, e de mecanismos indiretos de inflamação crônica por produção de citocinas, lesão mitocondrial e endotelial, suscetibilidade aumentada a infecções e imunossupressão. Todos os mecanismos parecem culminar numa forma de miocardite que prolonga a lesão de miócitos levando à dilatação das cavidades ventriculares e consequente disfunção ventricular.

Assim as várias associações podem passar:

- Pelo fato de doentes VIH positivos com miocardiopatia dilatada apresentarem maiores níveis de $TNF-\alpha$ e síntese de NO quando presente, concomitantemente, infecção por vírus: *Coxsackie B3*, *Epstein-Barr*, *Cytomegalovírus* e *Adenovírus*²⁰. Este efeito verifica-se sobretudo nos níveis de NO.⁴⁸

- Pela correlação inversa entre a quantidade de citocinas e os níveis de células T CD4 em circulação independentemente da terapêutica antirretroviral,²⁰ o que prolonga o estado inflamatório subjacente.

- Pela maior taxa de presença de vírus oportunistas em doentes VIH com MCD em comparação com controlos com MCD idiopática.

- Pela relação entre proteínas do próprio vírus e ativação do sistema de citocinas inflamatórias, documentada através do indício de que o gene *tat* tem a capacidade de ativar a expressão do gene indutor do TNF⁴⁹ levando a uma maior proporção do efeito inotrópico negativo desencadeado.

- Pela relação entre co-infecção e sistema de ativação de citocinas inflamatórias. A título de exemplo, foi demonstrado que a infeção pelo vírus *Coxsackie* leva a maior produção de IL-1, IL-6 e TNF- α pelos monócitos humanos.⁵⁰

- Pela relação entre imunossupressão e agentes cardiotóxicos. Um estudo prospetivo mostrou que indivíduos com baixa contagem de células T CD4 (<400cel/ μ l) desenvolveram MCD e que, destes, a maior incidência se encontrava entre doentes que estavam a fazer zidovudina¹².

- Pelo próprio estado de imunossupressão estar associado a maior probabilidade de co-infecção.

- Por alguns vírus cardiotóxicos terem a capacidade de promover alterações celulares através da transformação dos antígenos de superfície ou dos epítomos apresentados pela célula levando a respostas imunes anómalas contra a própria célula.⁴¹

Independentemente do mecanismo específico subjacente, o importante é que todos eles culminam com um estado de inflamação persistente e ativação do sistema imunitário responsáveis pela lesão miocitária, alargamento das cavidades ventriculares e disfunção ventricular. Assim, a terapêutica TARVc parece contribuir grandemente na evicção do desenvolvimento de miocardiopatia,³⁹ na medida em que permite a redução do estado inflamatório, inibe a ativação imune e a disfunção endotelial, através da inibição da replicação do VIH, e impede estados graves de imunossupressão e infeções oportunistas.

CONCLUSÃO

A doença cardiovascular é responsável por um quarto das mortes em doentes VIH positivos na era pós-TARVc.¹⁷ Sabe-se que apenas uma minoria destas mortes se deve a patologia do músculo cardíaco, tendo a terapêutica TARVc contribuído para tal. Contudo, há que ter em conta que o prognóstico dos doentes com MCD, associada ao VIH, é pior do que os casos de MCD idiopática. Tal discrepância pode dever-se a muitos fatores, entre eles, às alterações introduzidas pela terapêutica TARVc. Se por um lado, esta levou à diminuição de lesão do músculo cardíaco, por outro, levou a uma maior prevalência de indivíduos com anomalias assintomáticas, o que pode justificar a implementação de métodos de rastreio em doentes VIH-positivos. O método mais eficaz e rentável parece ser a ecocardiografia que já provou ser útil na deteção de patologia ventricular, na ausência de sintomas.^{22,51} Um outro método em estudo passa pelo doseamento de proteína C reativa.⁵² A sua utilidade prende-se com o fato de permitir identificar estados de inflamação persistentes que, como visto anteriormente, podem ser responsáveis por lesão do tecido cardíaco.

Em suma, são ainda necessários estudos no sentido de: avaliar o impacto da disfunção ventricular, associada ao VIH, na qualidade de vida e sobrevivência dos doentes sob terapêutica TARVc; avaliar eficazmente quais os mecanismos fisiopatológicos, incidência e prevalência de MCD nestes doentes; avaliar a relação custo-efetividade de eventuais técnicas de rotina e triagem. Só assim se poderá inferir sobre o benefício de um rastreio e em que doentes se torna necessário e importante fazê-lo. Apesar disso é inegável o benefício da ecocardiografia nestes doentes, sobretudo em estado de imunossupressão acentuada, tornando-se indispensável a cooperação estreita entre cardiologia e infeciologia.

AGRADECIMENTOS

A realização deste Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina não dependeu apenas de mim, pelo que gostaria de deixar um agradecimento a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a elaboração do mesmo.

Agradeço à Dr.^a Aida Pereira por ter atendido o meu pedido de ajuda bem como por todo o apoio prestado na escolha do tema, definição de objetivos e elaboração do texto. Agradeço também a simpatia e disponibilidade que sempre demonstrou, assim como as sugestões que muito me ajudaram.

Agradeço ao Professor Doutor Luiz Meneses Falcão por ter disponibilizado do seu tempo para ler e conferir crítica sobre o presente trabalho e por me dar o ponto de vista de um cardiologista sobre o mesmo.

Agradeço à biblioteca de doenças infecciosas pela ajuda na pesquisa e aquisição de informação e faço um especial agradecimento ao Hugo Caldeira, secretário da Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, pois sem ele não teria tido acesso a documentos cruciais para a elaboração deste trabalho.

Agradeço ainda aos meus pais e irmã que me acompanharam e motivaram desde o início do curso permitindo que conseguisse chegar aqui e também aos meus amigos que sempre me aconselharam e me suportaram nos melhores e piores momentos.

A todos, um muito obrigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blauwet Lori A., Cooper Leslie T. Cardiotropic viral infection in HIV-associated cardiomyopathy: Pathogen or innocent bystander? *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(6):199-200.
2. Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, *et al.* Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(5):363-77.
3. Nzuobontane D, Blackett KN, Kuaban C. Cardiac involvement in HIV infected people in Yaounde, Cameroon. *Postgrad Med J.* 2002;78(925):678-81.
4. Hakim JG, Matenga JA, Siziya S. Myocardial dysfunction in human immunodeficiency virus infection: An echocardiographic study of 157 patients in hospital in Zimbabwe. *Heart.* 1996;76(2):161-5.
5. Longo-Mbenza B, Seghers K V, Phuati M, Bikangi FN, Mubagwa K. Heart involvement and HIV infection in African patients: Determinants of survival. *Int J Cardiol.* 1998;64:63-73.
6. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect.* 2000;40(3):282-84.
7. Syed FF, Sani MU. Recent advances in HIV-associated cardiovascular diseases in Africa. *Heart.* 2013;99(16):1146-53.
8. Niakara A, Drabo YJ, Kambire Y, Nebie LVA, Kabore NJP, Simon F. Atteintes cardio-vasculaires et infection par le VIH : étude de 79 cas au CHN de Ouagadougou (Burkina Faso). *Bull la Société Pathol Exot.* 2002;(1):23-6.
9. Currie Peter F, Boon Nicolas A. Immunopathogenesis of HIV-related heart muscle disease: Current perspectives. *AIDS.* 2003;17(SUPPL. 1):S21-S28.
10. Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek D, Touma R, Abela GS. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J*

- Cardiol.* 2008;102(5):635-42.
11. Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: A review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(3-4):77-87.
 12. Barbaro G, Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of Dilated Cardiomyopathy and Detection of Hiv in Myocardial Cells of Hiv-Positive Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1093-99.
 13. Costa LA, Almeida AG. Patologia cardiovascular associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Rev Port Cardiol.* 2015;34:479-91.
 14. Sani MU, Okeahialam BN, Aliyu SH, Enoch DA. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease: A review. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(3):73-81.
 15. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):586-90.
 16. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart.* 2003;89(7):793-800.
 17. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, *et al.* Heart Failure in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Future Research. *Circulation.* 2014;129:1781-9.
 18. Martins E. Classificação e base molecular das miocardiopatias. *Rev Factores Risco.* 2008;10:50-6.
 19. Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, *et al.* Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1213-17.
 20. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, *et al.* Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus-associated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;100(9):933-39.
 21. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med.*

- 2001;94(11):384-90.
22. Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, *et al.* High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2011;52:378-386.
 23. Olusegun-Joseph D, Ajuluchukwu JN, Okany CC, Mbakwem C, Oke D, Okubadejo NU. Echocardiographic patterns in treatment-naïve HIV-positive patients in Lagos, south-west Nigeria. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(8):1-6.
 24. Jain N, Reddy DH, Verma SP, *et al.* Cardiac abnormalities in HIV-positive patients: results from an observational study in India. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2014;13(1):40-6.
 25. Chillo P, Bakari M, Lwakatare J. Echocardiographic diagnoses in HIV-infected patients presenting with cardiac symptoms at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(2):90-7.
 26. Currie PF, Jacob J, Foreman AR, Elton RA, Brettle RP, Boon NA. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ.* 1994;309(6969):1605-7.
 27. Barbaro G. HIV-associated cardiomyopathy: Etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz.* 2005;30(6):486-92.
 28. Cooper LT. The heat is off: Immunosuppression for myocarditis revisited. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1936-39.
 29. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J.* 2001;77:4-10.
 30. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of Cardiac Abnormalities in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Cardiol.* 1989;63:86-9.
 31. Kiselnik D, Wolak A, Abu-Shakra M, Basok A. Acute Myocarditis and Myopathy as Presenting Manifestations of Human Immunodeficiency Virus

- Infection. *Isr Med Assoc J*. 2015;17:524-25.
32. Shaboodien G, Maske C, Wainwright H, *et al*. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(6):218-23.
 33. Herskowitz A, Wu T, Willoughby SB, *et al*. Myocarditis and Cardiotropic Viral Infection Associated With Severe Left Ventricular Dysfunction in Late-Stage Infection With Human Immunodeficiency Virus. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):1025-32.
 34. Twu C, Liu NQ, Popik W, *et al*. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(22):14386-91.
 35. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, Charniot JC, Vittecoq D. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):150-57.
 36. Fiala M, Murphy T, MacDougall J, *et al*. HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4(4):327-37.
 37. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 Envelope Glycoprotein 120 Increases Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression. *Lab Invest*. 2002;82(3):245-55.
 38. Duan M, Yao H, Hu G, Chen X, Lund AK, Buch S. HIV Tat induces expression of ICAM-1 in HUVECs: implications for miR-221/-222 in HIV-associated cardiomyopathy. *PLoS One*. 2013;8(3):e60170.
 39. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:35-48.
 40. Fang Q, Kan H, Lewis W, Chen F, Sharma P, Finkel MS. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice expressing HIV Tat. *Cardiovasc Toxicol*. 2009;9(1):39-45.

41. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, *et al.* Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart*. 1998;79(6):599-604.
42. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):115-24.
43. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, *et al.* Cardiac Dysfunction and Mortality in HIV-Infected Children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Circulation*. 2000;102(13):1542-8
44. Magula NP, Mayosi BM. Cardiac involvement in HIV-infected people living in Africa: a review. *Cardiovasc J South Africa*. 2003;14(5):231-37.
45. Frustaci A, Petrosillo N, Francone M, Verardo R, Ippolito G, Chimenti C. Biopsy-proven autoimmune myocarditis in HIV-associated dilated cardiomyopathy. *BMC Infect Dis*. 2014;14:729.
46. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg*. 2007;31(4):632-43.
47. Chi D, Henry J, Kelley J, Thorpe R, Smith JK, Krishnaswamy G. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium*. 2000;7(4):223-42.
48. Saura M, Zaragoza C, McMillan A, *et al.* An antiviral mechanism of nitric oxide: Inhibition of a viral protease. *Immunity*. 1999;10:21-8.
49. Buonaguro L, Barillari G, Chang HK, *et al.* Effects of the human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on the expression of inflammatory cytokines. *J Virol*. 1992;66(12):7159-67.
50. Freeman GL, Colston JT, Zabalgoitia M, Chandrasekar B. Contractile depression and expression of proinflammatory cytokines and iNOS in viral myocarditis. *Am J Physiol*. 1998;274(1 Pt 2):H249-H258.
51. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, *et al.* Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(2):176-184.

52. Cerrato E, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, *et al.* Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: A meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *Eur Heart J.* 2013;34:1432-36.