

DPOC e VIH

COPD and HIV

Tiago BRANCO¹, Venceslau PINTO ESPANHOL², Francisco ROCHA GONÇALVES³,

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.

²Professor associado convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e médico do serviço de Pneumologia do Hospital São João. Porto. Portugal.

³Director do serviço de Medicina do Hospital de São João. Porto. Portugal

Morada: Rua de Avilhô, 230 1º, 4460-682, Matosinhos

Email: tiagovarelabranco@gmail.com

RESUMO:

Introdução: A associação entre a doença pulmonar obstrutiva crónica e a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tem vindo a ser sugerida nos estudos mais recentes.

Material e Métodos/Objetivo: Esta monografia tem como objetivo elaborar uma revisão da literatura e verificar a existência de relação entre a doença pulmonar obstrutiva crónica e a infeção por vírus da imunodeficiência humana.

Resultados/Discussão: A interação entre a doença pulmonar obstrutiva crónica e a infeção por vírus da imunodeficiência humana parece ser multifatorial. A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana pode lesar diretamente o trato broncopulmonar. A imunodeficiência causada pelo vírus da imunodeficiência humana aumenta a susceptibilidade para infeções pulmonares. Salienta-se ainda, que a prevalência de hábitos tabágicos e consumo de drogas intravenosas é superior na população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana, o que eleva o risco de desenvolver doença pulmonar obstrutiva crónica. Anteriormente ao uso da *highly active antiretroviral therapy*, as infeções apresentavam um papel preponderante na morbilidade e mortalidade destes doentes; após a instituição da *highly active antiretroviral therapy*, a prevalência de infeções oportunistas tem diminuído, no entanto, novas complicações têm emergido devido ao aumento da esperança de vida nesta população.

Conclusão: Devido à alta prevalência de hábitos tabágicos na população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana, a doença pulmonar obstrutiva crónica pode contribuir de forma importante para morbilidade e mortalidade destes pacientes.

ABSTRACT:

Introduction: The association between chronic obstructive pulmonary disease and human immunodeficiency virus infection has been suggested in recent studies.

Material and Methods/Objective: This monograph aims to review the literature and to verify the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and human immunodeficiency virus infection.

Results/Discussion: The interaction between chronic obstructive pulmonary disease and human immunodeficiency virus infection appears to be multifactorial. The bronchopulmonary tract can be directly damaged by human immunodeficiency virus infection. The immunodeficiency caused by human immunodeficiency virus increases the susceptibility of lung infections. However, the prevalence of smoking and intravenous drug use is higher in the human immunodeficiency virus infected population, which increases the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease. Prior to the use of highly active antiretroviral therapy, the infections would have a leading role in the morbidity and mortality in these patients; after the introduction of highly active antiretroviral therapy, the prevalence of opportunistic infections has declined, although new complications have emerged with the increase in life expectancy in this population.

Conclusion: Due to the high prevalence of smoking in the population infected by human immunodeficiency virus, chronic obstructive pulmonary disease may play an important role in the morbidity and mortality of these patients.

PALAVRAS CHAVE:

COPD, HIV, HAART, smoking.

INTRODUÇÃO:

A existência de uma susceptibilidade aumentada nos indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) para desenvolver doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem sido questionada nos últimos anos. Os doentes com infeção pelo VIH parecem ter um risco acrescido de desenvolver DPOC devido a alta prevalência de tabagismo (estima-se que 40 a 70% dos indivíduos infetados pelo VIH sejam fumadores), infeções pulmonares recorrentes, uso de drogas intravenosas e baixo nível socio-económico ⁽¹⁾. Habitualmente, a DPOC é observada em indivíduos infetados pelo VIH, no entanto, desconhece-se o seu impacto na qualidade de vida destes doentes ⁽²⁾. A presença de sintomas respiratórios, como a tosse e a dispneia, é comum em doentes infetados pelo VIH mas a origem destes sintomas permanece por esclarecer ⁽³⁾.

A DPOC é uma causa importante do aumento de morbilidade e mortalidade na infeção pelo VIH, tendo-se verificado que cerca de 4% das mortes em indivíduos infetados pelo VIH, nos Estados Unidos da América (EUA) em 1998, foram devido a doença obstrutiva das vias aéreas ⁽⁴⁾.

A DPOC é a quarta causa de morte nos EUA e define-se como uma doença de progressão lenta, com uma obstrução incompleta das vias aéreas que não é completamente reversível, conduzindo a um gradual declínio da função pulmonar ^(2, 5). O principal fator de risco na etiologia da DPOC é o tabagismo, o seu consumo cumulativo está associado a deterioração progressiva da função pulmonar, no entanto, o mecanismo que relaciona os hábitos tabágicos e a DPOC não está completamente esclarecido; sabe-se que a inflamação, *stress* oxidativo, lesão proteolítica e resposta imune (imunidade inata e humoral) podem estar envolvidos nesta relação ⁽⁶⁻⁹⁾. Hábitos tabágicos ativos e exacerbações frequentes (por infeção e colonização viral ou bacteriana do trato respiratório inferior) estão relacionados com a progressão da DPOC ⁽⁵⁾.

Associada à limitação ao fluxo ventilatório na DPOC verifica-se uma anormal resposta inflamatória. Outros fenótipos de doença obstrutiva crónica que estão relacionados com a DPOC são: anormalidades das pequenas vias aéreas e bronquiolite; aumento da obstrução da via aérea e hiperinsuflação; bronquite crónica; défices na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de

carbono (DLco); e enfisema anatómico e radiográfico. Todos estes fenótipos foram observados em indivíduos infetados pelo VIH ⁽¹⁰⁾.

A *highly active antiretroviral therapy (HAART)* consiste na combinação de três fármacos anti-retrovíricos administrados simultaneamente e regularmente com o objetivo de reduzir ao máximo a carga viral ⁽⁵⁾. Anteriormente ao seu uso, a maioria das mortes em pacientes infetados pelo VIH ocorriam por infeções oportunistas. Desde a instituição da *HAART*, a esperança de vida dos indivíduos infetados pelo VIH tem vindo a aumentar, porém, mantêm uma diminuição significativa da sua qualidade de vida quando comparados com a população geral. Verifica-se então, diagnósticos mais frequentes de co-morbilidades que podem ter impacto negativo na qualidade de vida destes doentes ^(2, 11). Verificou-se ainda, que a causa de morte em grande parte dos infetados pelo VIH são doenças não relacionadas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ⁽³⁾. Na Europa, tem-se assistido a um aumento do número de infeções pelo VIH, contraídas por contato sexual, em indivíduos mais velhos. Mais de 10% das infeções pelo VIH de novo são diagnosticadas em indivíduos com mais de 50 anos ⁽¹²⁾.

O objetivo desta monografia é analisar a existência de uma predisposição para o desenvolvimento de DPOC em indivíduos infetados pelo VIH e os seus possíveis mecanismos causais: tabagismo, *HAART*, infeção pulmonar e fenómenos celulares.

MATERIAL E MÉTODOS:

Realizou-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados, Pubmed, Scopus, ScienceDirect, ISI-Web of knowledge de artigos de revisão, originais, editoriais e estudos clínicos, referentes às palavras-chave, nos últimos cinco anos. Foram utilizados como critérios de inclusão: 1) língua Inglesa ou Portuguesa, 2) o período referente aos últimos 5 anos, 3) textos completos de disponibilidade gratuita. Como resultado inicial da pesquisa obtivemos cerca de sessenta artigos que após a leitura do resumo passou a uma base de dados de vinte que foram lidos integralmente, com posterior inclusão de artigos relevantes citados nessas publicações.

RESULTADOS/DISCUSSÃO:

Vários estudos sugerem que a infecção por VIH é um fator de risco independente para a DPOC e respetivo desenvolvimento precoce de enfisema ⁽¹⁾. Observa-se ainda, uma alta prevalência de sintomas respiratórios, padrão obstrutivo na espirometria, diminuição da DLco e alterações enfisematosas na tomografia computadorizada (TC) na população de infetados pelo VIH ^(13, 14).

Era pré-HAART

Na era *pré-HAART*, nos indivíduos infetados pelo VIH sem história prévia de SIDA associada a complicações pulmonares, verificou-se que apresentavam sintomas respiratórios nomeadamente: dispneia (o mais frequente), tosse e expetoração, numa proporção significativamente superior quando comparados com indivíduos saudáveis. O tabaco surge como o principal fator preditor para a existência destes sintomas respiratórios e os indivíduos infetados pelo VIH são, provavelmente, mais susceptíveis às consequências nefastas do tabaco. Em indivíduos com infecção VIH, os sintomas respiratórios são mais frequentes em fumadores, consumidores de drogas endovenosas (caracteristicamente com maior prevalência de tosse e expectoração) e história de asma ^(5, 14).

Os indivíduos infetados pelo VIH têm um valor absoluto diminuído da DLco em comparação com os indivíduos não infetados pelo VIH, apresentando valores ainda mais diminuídos nos indivíduos com sintomas respiratórios, fumadores e/ou consumidores de drogas endovenosas. A DLco também surge diminuída em indivíduos com uma contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³ que se relaciona com progressão mais rápida para SIDA, em indivíduos com sarcoma de Kaposi ou com pneumocistose. A recuperação após a pneumocistose é mais rápida em indivíduos não fumadores ^(5, 10).

Na TC, encontrou-se evidência de hiperinsuflação em indivíduos com infecção pelo VIH num número muito superior ao encontrado em indivíduos sem a infecção, apresentando alterações obstrutivas mais acentuadas nas provas funcionais respiratórias com valores mais baixos de volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e DLco ⁽¹⁵⁾.

As infecções pulmonares, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e pneumonia bacteriana, estão associadas a alterações da função respiratória de pacientes infetados pelo VIH, com diminuição permanente do FEV1, capacidade vital forçada (CVF) e *ratio* FEV1/CVF após resolução de um episódio agudo de infecção⁽⁵⁾. No entanto, o declínio da função pulmonar após episódio de tuberculose pulmonar não foi acelerado pela co-infecção pelo VIH⁽¹⁶⁾.

Os indivíduos fumadores infetados pelo VIH, sem história de infecções pulmonares, apresentam maior prevalência de enfisema; no entanto, anormalidades da função pulmonar e enfisema também se verificam em doentes com infecção pelo VIH não fumadores. A infecção pelo VIH parece ser um fator de risco independente para a DPOC e capaz de interagir com outros fatores de risco promovendo o desenvolvimento de DPOC^(10, 17).

Era HAART

Contrariamente aos múltiplos casos de infecções oportunistas relacionados com a SIDA, o enfisema e a DPOC associados à infecção pelo VIH passam a ser mais comuns nesta era. A DPOC é frequentemente reportada em indivíduos infetados pelo VIH, sem antecedentes de doença pulmonar associada a SIDA. O aumento da sobrevida e decorrente envelhecimento contribuem para o aumento do tempo de exposição, quer ao tabaco, quer ao VIH que pode explicar o aumento da incidência de DPOC em pacientes infetados pelo VIH. Por outro lado, a HAART ao inibir a replicação viral pode precaver a DPOC devido a patogenezidade que o VIH tem sobre o parênquima pulmonar, reduzindo também as infecções oportunistas e as suas consequências a longo prazo⁽¹⁸⁾.

A proporção de sintomas respiratórios, dispneia e tosse, é significativamente maior em indivíduos infetados pelo VIH quando comparados com indivíduos saudáveis⁽¹⁹⁾. A nível de provas funcionais respiratórias os doentes infetados pelo VIH apresentam valores inferiores para o FEV1 e *ratio* FEV1/CVF, enquanto que, a capacidade pulmonar total (CPT) encontra-se significativamente aumentada. Os indivíduos fumadores portadores de infecção pelo VIH em comparação com não fumadores, apresentam valores de base de FEV1 e *ratio* FEV1/CVF inferiores embora a evolução seja semelhante⁽²⁰⁾. Salienta-se ainda, que a proporção de indivíduos diagnosticados com DPOC segundo

os critérios de *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* foi significativamente superior nos indivíduos com a infecção pelo VIH em relação aos controlos ⁽³⁾.

Na espirometria, observa-se que a prevalência de padrão obstrutivo em doentes infetados pelo VIH sem hábitos tabágicos é superior à verificada em indivíduos saudáveis, apresentando um risco aumentado de desenvolver DPOC em relação a população geral ^(14, 18).

A infecção por VIH associa-se a um maior risco de desenvolvimento de DPOC, no entanto, os doentes infetados pelo VIH que se encontram sob *HAART* e com níveis de *RNA-HIV* <400 cópias/ml apresentam menor incidência de DPOC ^(5, 21).

Mecanismos de associação da DPOC e VIH

Múltiplas hipóteses têm sido propostas para explicar a patogénese da DPOC na infecção pelo VIH, incluindo a alta prevalência de comportamentos de risco (tabagismo e uso de drogas intravenosas) na população infectada pelo VIH. Algumas causas estão directamente relacionadas com a infecção pelo VIH, outras relacionadas com as suas complicações (colonização pelo *Pneumocystis Jirovecii*, pneumocistose, pneumonia bacteriana) e seu tratamento. Muitas destas causas, provavelmente têm um comportamento complementar ou aditivo, ocorrendo de forma simultânea.

Fatores de risco

Na população de infetados pelo VIH existe uma grande prevalência de hábitos tabágicos e consumo de marijuana bem como, consumo de drogas intravenosas. Estima-se que aproximadamente 75% dos infetados pelo VIH fumaram pelo menos, 100 cigarros durante a sua vida ^(14, 22). Os hábitos tabágicos em indivíduos VIH infetados, associam-se ao aumento de sintomas respiratórios, diagnósticos clínicos de DPOC, de pneumonia bacteriana e a mortalidade mais elevada ^(23, 24). Curiosamente, a marijuana fumada e o tabaco parecem ter efeitos sinérgicos na função pulmonar, apesar do efeito da marijuana isolada ser controverso ⁽²⁵⁾.

Estes hábitos por si só, não explicam o desenvolvimento de DPOC pois verifica-se o aparecimento de DPOC em indivíduos infetados pelo VIH não fumadores.

É provável que estes comportamentos interajam com os efeitos do VIH e aumentem o risco de desenvolver DPOC, particularmente em indivíduos com exposição longa ao VIH, ao tabaco e ao consumo de drogas ilícitas.

Infeção

Em indivíduos saudáveis, o tabagismo conduz a uma remodelação estrutural, que resulta num risco acrescido de colonização microbiana e diminuição da capacidade para eliminar infeções subclínicas. Em doentes infetados pelo VIH, existe um defeito da resposta imune contra a infeção o que também contribui, isoladamente ou em conjunto com o tabaco, para aumentar a propensão do indivíduo para desenvolver uma colonização. Assim que a colonização microbiana está estabelecida, o organismo recruta leucócitos aos pulmões que são estimulados a libertar citocinas, quimiocinas e proteases. A incapacidade de eliminar o patogéneo perpetua a resposta que acaba por resultar em destruição tecidual e estreitamento da via aérea, ou seja, clinicamente em DPOC. Em indivíduos com infeção pelo VIH, este ciclo vicioso pode agravar-se pela sobre-regulação do VIH num pulmão estimulado pela colonização. Vários estudos verificaram que as infeções pulmonares aumentam os níveis pulmonares de VIH tipo 1 ⁽¹⁰⁾.

Uma interação intrigante ocorre na associação da DPOC e do VIH com a infeção pelo *Pneumocystis*. A frequência com que se deteta colonização pelo *Pneumocystis* aumenta com a severidade da obstrução da via aérea na DPOC ⁽²⁶⁾. Assim, o *Pneumocystis* é um importante patogéneo relacionado com o desenvolvimento da DPOC e epidemiologicamente, verificou-se uma alta prevalência de colonização pelo *Pneumocystis* na DPOC quando comparada com outras doenças pulmonares ⁽¹⁵⁾.

Em indivíduos infetados pelo VIH tratados com *HAART*, a prevalência de colonização pelo *Pneumocystis* é elevada e ocorre mesmo na presença de uma contagem de células T CD4+ alta. Recentemente verificou-se que na obstrução da via aérea em infetados pelo VIH, os que apresentavam colonização pelo *Pneumocystis* tinham resultados significativamente inferiores na espirometria,

revelando uma diminuição global da sua função pulmonar relativamente aos indivíduos sem a colonização, independentemente dos hábitos tabágicos ^(15, 27).

A colonização pelo *Pneumocystis* não apresenta uma distribuição característica, contudo, a zona que é mais frequentemente afetada são os lobos inferiores ⁽²⁸⁾.

Níveis aumentados de metaloproteases (*MMP*) na expetoração foram detetados em indivíduos com colonização pelo *Pneumocystis*, sugerindo um possível mecanismo pelo qual o *Pneumocystis* induz alterações do tipo DPOC ⁽²⁷⁾.

Enfisema e alterações do tipo da DPOC foram observadas na pneumonia causada pelo *Pneumocystis* associada a diminuições da DLco, do FEV1 e do fluxo máximo durante o período agudo da pneumonia e com manutenção dos parâmetros até 3 meses após a infeção. Estas alterações podem ser permanentes pois a pneumonia pelo *Pneumocystis* acelera o declínio da função pulmonar (diminui FEV1, FEV1/FVC *ratio* e DLco), para além, do expectável para a idade e história tabágica ⁽¹⁰⁾.

Por outro lado, vários estudos sugerem que os anticorpos contra a protease Kexin-like do *Pneumocystis* têm uma importante função na resposta imune. Os seus níveis quando aumentados, estão associados ao controlo da infeção por este patógeno em modelos imunossuprimidos.

Assim, experimentalmente, desenvolveu-se um fragmento recombinante de um derivado proteico do *Pneumocystis* (KEX1) e respectivos anticorpos. Quando os níveis basais dos anticorpos contra KEX1 estão elevados relacionam-se com atraso e prevenção da colonização pelo *Pneumocystis* em macacos imunossuprimidos e expostos ao microrganismo. Níveis indetetáveis ou baixos estão associados a maior probabilidade de desenvolver colonização pelo *Pneumocystis* com posterior, infeção e desenvolvimento de doença obstrutiva pulmonar. Os títulos de anticorpos aumentam após a pneumonia por *Pneumocystis* mas níveis baixos de base estão relacionados com o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis* e são um preditor independente para uma obstrução mais severa da via aérea. Por fim, níveis plasmáticos de anticorpos contra KEX1 baixos são um marcador precoce da colonização pelo *Pneumocystis* associado a um risco aumentado de desenvolvimento de DPOC ⁽¹⁵⁾.

Os indivíduos infetados pelo VIH têm um risco aumentado de desenvolver pneumonia bacteriana. Este risco aumenta, marcadamente, quando a contagem de células T CD4+ é inferior a 200 células/mm³ e em casos de consumo de drogas endovenosas. Salienta-se ainda, que a história de pneumonia bacteriana em infetados pelo VIH é um fator de risco para obstrução da via aérea. A pneumonia bacteriana pode ter um efeito deletério originando um declínio da função pulmonar nestes indivíduos através do aumento da resposta pulmonar oxidante e nitrosactiva às endotoxinas (verificado experimentalmente em modelos transgênicos de ratos) ^(5, 29).

Inflamação

A inflamação é importante na patogénese da DPOC porque, embora o tabaco induza uma resposta inflamatória nos pulmões, verificou-se que os fumadores com DPOC têm uma resposta inflamatória aumentada (quando comparados com fumadores sem DPOC) bem como, infiltrados inflamatórios que se correlacionam com o grau de obstrução da via aérea ⁽¹⁵⁾.

A inflamação origina então, uma limitação ao fluxo ventilatório em indivíduos com DPOC sem infeção pelo VIH que é progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal nos pulmões. A inflamação tecidual na DPOC é caracterizada por predomínio de neutrófilos, linfócitos T CD8+ e macrófagos infiltrativos. O mecanismo de lesão do tecido envolve o recrutamento e ativação de células inflamatórias, com concomitante sobre-regulação de proteases celulares e citocinas.

A infeção pelo VIH por si só associa-se a alveolite linfocítica, particularmente em indivíduos com contagem de células T CD4+ entre 200-500 células/mm³, o que sugere que o vírus estimula independentemente a inflamação pulmonar, aumentando os linfócitos T CD8+. Os linfócitos T CD8+ secretam interferão-*gamma* que induz o enfisema que também é estimulado pela interleucina 8, leucotrieno B4 e fator de necrose tumoral *alfa*. Os macrófagos desempenham um papel crucial na patogénese da DPOC, nomeadamente os macrófagos alveolares que estão ativos em indivíduos VIH infetados e expressam *MMP* que são sobre-reguladas em indivíduos infetados pelo VIH fumadores com enfisema precoce. A *MMP-9* é uma das *MMP* sobre-regulada em áreas de enfisema pulmonar nesta população ^(10, 15).

Balanço oxidante/anti-oxidante

O *stress* oxidativo aumentado é outro potencial mecanismo que parece associar a infecção pelo VIH e a DPOC. Indivíduos com DPOC sem infecção pelo VIH apresentam um aumento dos marcadores de *stress* oxidativo sistémicos e nos pulmões. Fenómenos que aumentam a oxidação resultam na inativação de antiproteases, ativação de *MMP* e lesão direta da matriz do pulmão com diminuição da sua capacidade de reparação ⁽³⁰⁾.

Indivíduos infetados pelo VIH têm alteração do equilíbrio oxidação/antioxição quer sistémica quer pulmonar, com diminuição dos níveis de antioxidantes (como a superóxido dismutase e glutatona) e aumento da oxidação resultante das proteínas do VIH (*Tat* e *gp 120*) que induzem, igualmente, a redução da expressão alveolar de junções apertadas epiteliais ⁽³¹⁾. O tabaco parece também exacerbar este balanço em indivíduos infetados pelo VIH. Os níveis de glutatona nos pulmões e no plasma são inferiores em infetados pelo VIH fumadores em comparação com não fumadores. O impacto da *HAART* no *stress* oxidativo ainda permanece por esclarecer ⁽¹⁰⁾.

Apoptose

Recentemente foi descrito que a apoptose das células do endotélio e epitélio pulmonar são passos críticos no desenvolvimento de DPOC em indivíduos sem infecção pelo VIH. Os indivíduos com infecção pelo VIH podem ter maior susceptibilidade para a apoptose porque as proteínas *Tat* e *Nef* do VIH podem induzir a apoptose das células endoteliais, sendo também possível que o VIH cause diretamente apoptose ⁽¹⁰⁾. O tabagismo associado ao VIH exacerba a senescência celular ⁽²¹⁾.

Tem sido proposto que a apoptose, o *stress* oxidativo e a inflamação promovem a DPOC, e isto tem-se verificado em indivíduos infetados pelo VIH.

Efeitos da HAART

Embora a HAART diminua as complicações infecciosas e não infecciosas do VIH, acaba também por se tornar um fator de risco para o desenvolvimento de patologias crónicas, como doença cardiovascular, síndrome metabólica e osteoporose. Estas condições podem estar diretamente relacionadas com a HAART, particularmente com inibidores da protease ou com a exposição prolongada ao VIH. Estudos que relacionam a HAART e a obstrução da via aérea sugerem que esta seja uma consequência final numa série de condições crónicas associadas à HAART^(32, 33).

O mecanismo que associa a HAART e a obstrução da via aérea ainda não é conhecido, mas potenciais explicações têm sido propostas incluindo: efeitos diretos da HAART e a restauração do sistema imune com resposta inflamatória exacerbada após início da HAART, conduzindo ao desenvolvimento de autoimunidade.

Na doença cardiovascular, inibidores da protease têm efeitos “destrutivos” sobre o endotélio. No entanto, não há estudos que reportem um efeito direto da HAART na obstrução da via aérea, mas é possível que tenham efeitos similares sobre o endotélio da vasculatura pulmonar. A lesão endotelial dos capilares pulmonares ou a sua destruição podem reduzir o volume efetivo de sangue para trocas gasosas, reduzindo então a DLco⁽³⁴⁾.

A iniciação da HAART pode levar a uma síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). Acredita-se que a restauração das células T, quando combinada com um estímulo antigénico específico inicia uma cascata inflamatória produzindo esta síndrome. Foi então proposto uma SIRI modificada que pode estar envolvida na patogénese da DPOC em indivíduos infetados pelo VIH. Nesta SIRI modificada, a reconstituição imune não produziria os sintomas óbvios e promovia uma resposta inflamatória crónica. Esta resposta pode ser iniciada ou propagada através de colonização por microrganismos ou autoantigénios⁽¹⁰⁾.

A autoimunidade tem sido associada à DPOC em indivíduos não infectados pelo VIH e pode ocorrer em resposta a agentes infecciosos ou a outros desencadeantes. Tem sido proposto que a resposta imune adquirida para auto-epítomos contribui para a inflamação e lesão pulmonar observada na DPOC ⁽³⁵⁾. Nos indivíduos com DPOC não infectados pelo VIH existe um aumento de anticorpos antielastina e antiepitéliais, podendo estar envolvidos na patogénese da doença.

Autoimunidade específica para órgão foi sugerida como uma complicação da *HAART* embora pareça ocorrer posteriormente à SIRS associada a uma infecção. Um aumento da autoimunidade, bem como da deteção de níveis aumentados de anticorpos antitiroideos, foi verificada em indivíduos VIH infectados após o início da *HAART*. A doença tiroideia está associada a níveis baixos de linfócitos T CD4+ anteriores ao início da *HAART* ^(36, 37).

O desenvolvimento de autoimunidade durante a restauração do sistema imune envolve, provavelmente, a libertação de células T *naive* que ocorre 6 meses após a iniciação de *HAART*. As células T autorreactivas são provavelmente mais ativadas no contexto de infeções, disfunção tímica, alteração do perfil de citocinas associadas à infecção pelo VIH e *HAART* ⁽¹⁰⁾.

A suscetibilidade de indivíduos infectados pelo VIH sob *HAART* para o desenvolvimento de autoimunidade em consequência da restauração imune, combinado com os dados que corroboram a patologia autoimune na patogénese da DPOC, sugerem então, que a autoimunidade é um mecanismo importante na relação entre o VIH e a DPOC.

CONCLUSÃO:

A prevalência de DPOC em indivíduos infetados pelo VIH é superior à verificada na população geral. Antes da era *HAART*, as infeções do trato respiratório eram um fator de risco importante na morbilidade e mortalidade nestes doentes. A introdução da *HAART* melhorou o controlo da infeção pelo VIH e aumentou a sobrevida nestes doentes conduzindo a uma alteração do padrão de doenças pulmonares relacionadas com o VIH. A DPOC é então uma nova fonte de comorbilidade em indivíduos infetados pelo VIH com uma interação deletéria sinérgica entre o vírus, o tabaco, a *HAART* e a DPOC.

Deste modo, a prevenção primária e secundária de hábitos tabágicos nos doentes infetados pelo VIH é uma medida fundamental na redução do risco de desenvolvimento de DPOC. Igual atenção deve ser dirigida aos sintomas respiratórios (crónicos), os quais devem ser avaliados através de provas funcionais respiratórias e imagiologia pulmonar nesta população, com o intuito de promover o controlo da doença e respectiva melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS:

1. Crothers K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(3):575-87, vi.
2. Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, Marshall MM, Ricketts EP, Mehta SH, et al. HIV and COPD: impact of risk behaviors and diseases on quality of life. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2010;19(9):1295-302.
3. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013;41(2):347-53.
4. Janice K. Louie LCH, Dennis H. Osmond, Mitchell H. Katz, Sandra K. Schwarcz. Trends in Causes of Death among Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy, San Francisco, 1994–1998. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186:1023-7.
5. Raynaud C, Roche N, Chouaid C. Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects. *Respiratory research*. 2011;12:117.
6. Cui Q, Carruthers S, McIvor A, Smaill F, Thabane L, Smieja M. Effect of smoking on lung function, respiratory symptoms and respiratory diseases amongst HIV-positive subjects: a cross-sectional study. *AIDS research and therapy*. 2010;7:6.
7. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *The European respiratory journal*. 2010;35(1):27-33.
8. Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2009;18(114):198-212.
9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of

chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(5):693-718.

10. Morris A, George MP, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, et al. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: is it worse and why? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(3):320-5.

11. Gingo MR, Morris A. Pathogenesis of HIV and the lung. *Current HIV/AIDS reports*. 2013;10(1):42-50.

12. Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV medicine*. 2010;11(7):479-81.

13. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, Mas J, de la Bellacasa JP, Sued O, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-1-infected patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;68(1):60-5.

14. Miriam Estebanez-Munoz CS-A, Juan Ríos-Blanco, Jose Arribas. Updating Our Understanding of Pulmonary Disease Associated With HIV Infection. *Archivos de Bronconeumologia*. 2012;48(4):126-32.

15. Norris KA, Morris A. *Pneumocystis* infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunologic research*. 2011;50(2-3):175-80.

16. Eva Hnizdo TS, Gavin Churchyard. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55:32-8.

17. Gingo MR, Balasubramani GK, Kingsley L, Rinaldo CR, Jr., Alden CB, Detels R, et al. The impact of HAART on the respiratory complications of HIV infection: longitudinal trends in the MACS and WIHS cohorts. *PloS one*. 2013;8(3):e58812.

18. Kling HM, Shipley TW, Patil SP, Kristoff J, Bryan M, Montelaro RC, et al. Relationship of *Pneumocystis jiroveci* humoral immunity to prevention of colonization and chronic obstructive pulmonary disease in a primate model of HIV infection. *Infection and immunity*. 2010;78(10):4320-30.

19. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-33.
20. Kristoffersen US, Lebech AM, Mortensen J, Gerstoft J, Gutte H, Kjaer A. Changes in lung function of HIV-infected patients: a 4.5-year follow-up study. *Clinical physiology and functional imaging*. 2012;32(4):288-95.
21. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):388-95.
22. Raymond Niaura WGS, Kathleen Morrow, Karen Tashima, Timothy Flanigan, David B. Abrams. Human Immunodeficiency Virus Infection, AIDS, and Smoking Cessation: The Time is Now. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31:808-12.
23. van Zyl-Smit RN, Brunet L, Pai M, Yew WW. The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics. *Infectious disease clinics of North America*. 2010;24(3):693-703.
24. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(6):630-6.
25. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(8):814-20.
26. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1209-15.
27. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Scieurba FC, Kolls JK, et al. Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(11):3773-6.

28. Sivam S, Scirba FC, Lucht LA, Zhang Y, Duncan SR, Norris KA, et al. Distribution of *Pneumocystis jirovecii* in lungs from colonized COPD patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;71(1):24-8.
29. Barbara A. Jacob KMP, Shawn C. Elms, Po-Yung Cheng, Dean P. Jones, Roy L. Sutliff. HIV-1-induced pulmonary oxidative and nitrosative stress: exacerbated response to endotoxin administration in HIV-1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:811-9.
30. MacNee W, Tuder RM. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(6):527-31.
31. Lassiter C, Fan X, Joshi PC, Jacob BA, Sutliff RL, Jones DP, et al. HIV-1 transgene expression in rats causes oxidant stress and alveolar epithelial barrier dysfunction. *AIDS research and therapy*. 2009;6:1.
32. George MP, Kannass M, Huang L, Scirba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PloS one*. 2009;4(7):e6328.
33. Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(6):790-6.
34. Philip T. Diaz P, Eric R. Pacht, Mark D. Wewers, James E. Gadek, David Neal, Haikady N. Nagaraja et al. The Pathophysiology of Pulmonary Diffusion Impairment in Human Immunodeficiency Virus Infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160:272-7.
35. A. Agustí WM, K. Donaldson, M. Cosío. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003;58:832-4.
36. Gisele Zandman-Goddard YS. HIV and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2002;1:329-37.
37. Jessica R. Grubba ACM, Rose K. Bakerd, Henry Masurb. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:1095-107.