

HIPERTENSÃO PULMONAR NA INFECÇÃO VIH/SIDA: UMA DOENÇA RARA

PULMONARY HYPERTENSION IN AIDS/HIV INFECTION: A RARE DISEASE

¹Catarina Cardoso, ²Diva Trigo, ³Patricia Pacheco

RESUMO

A Hipertensão pulmonar (HTP) é uma patologia rara mas que condiciona elevada morbidade e mortalidade. É conhecida a sua associação com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), mas muitos dos mecanismos implicados na sua patogénese bem como o impacto da terapêutica antiretroviral (TARV) no tratamento e prognóstico desta doença ainda se encontram por definir.

Apresenta-se um caso clínico de uma doente de 62 anos com infecção VIH internada por um quadro interpretado inicialmente como infecção respiratória. A má evolução e os exames adicionais permitiram o diagnóstico de Hipertensão pulmonar grave que viria a determinar o falecimento da doente em poucos dias.

Atendendo à elevada prevalência de doentes com infecção VIH, é expectável o aumento do número de casos de Hipertensão pulmonar, pelo que se chama a atenção para a necessidade de um diagnóstico precoce antes da evolução da mesma.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, Vírus Imunodeficiência Humana, Terapêutica antiretroviral, Diagnóstico

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a rare disease with significant morbidity and mortality. Its association with HIV infection is well known but other viral mechanisms involved are yet to be discovered as well as the impact of antiretroviral therapy (HAART) on the treatment and prognosis.

We report a case of a 62 year-old HIV-infected female that was admitted with symptoms suggestive of a low respiratory tract infection. Diagnostic test and the patient's negative evolution allowed diagnosis of severe pulmonary hypertension which determined her death a few days later.

Considering the rising prevalence of HIV infected patients, it is expected an increase on the number of Pulmonary Hypertension cases, consequently, we raise awareness to the importance of an early diagnosis before its evolution.

Keywords: *Pulmonary hypertension, Human Immunodeficiency Virus, Antiretroviral therapy, Diagnosis*

INTRODUÇÃO

A Hipertensão pulmonar no doente com infecção VIH é rara mas assume uma importância crescente atendendo à longevidade actual destes doentes.

Frequentemente caracteriza-se como sendo uma doença insidiosa/progressiva, com ausência ou valorização de sintomas precoces como cansaço, dispneia ou tosse seca. A inespecificidade destes últimos é igualmente um problema pois a frequente co-existência de outras patologias com clínica semelhante torna difícil o diagnóstico.

No entanto, independentemente das dificuldades na atribuição de uma etiologia específica, a sua identificação e o início precoce de terapêutica vasodilatadora pulmonar em associação à TARV parece apresentar algum benefício no atraso da sua evolução.¹

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 62 anos, previamente autónoma, escriturária, com hábitos tabágicos ligeiros, sem factores

de exposição ocupacional conhecidos ou hábitos toxicofílicos. Apresentava antecedentes de infecção VIH-1/SIDA diagnosticada há cerca de 8 anos com seguimento regular em consulta de Infeciologia no Hospital Professor Fernando Fonseca, sob terapêutica antiretroviral com tenofovir/emtricitabina/efavirenz desde o início, com boa adesão e apresentando situação imunoviológica estável (CD4+ 550 céls/uL e carga viral suprimida).

Internada no Serviço de Infeciologia por quadro clínico com cerca de 2 semanas de evolução caracterizado por tosse produtiva, dispneia e cansaço para pequenos esforços. Ao exame físico destacava-se a identificação de sopro pansistólico audível no foco tricúspide. Encontrava-se hemodinamicamente estável, apirética sendo que gasimetricamente apresentava hipoxémia moderada de 55 mmHg que melhorava discretamente com administração de oxigenoterapia. Não apresentava outras alterações relevantes.

Radiografia do tórax evidenciava aumento do índice cardio-torácico, ingurgitamento hilar direito e hipotransparência

¹ Interna da Formação Específica de Medicina Interna, Unidade Funcional de Medicina Interna, Hospital de Santa Marta, CHLC, Lisboa.

² Interna da Formação Específica de Infeciologia, Serviço de Infeciologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

³ Assistente Hospitalar Graduada de Infeciologia, Serviço de Infeciologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

✉ cardoso41332@gmail.com

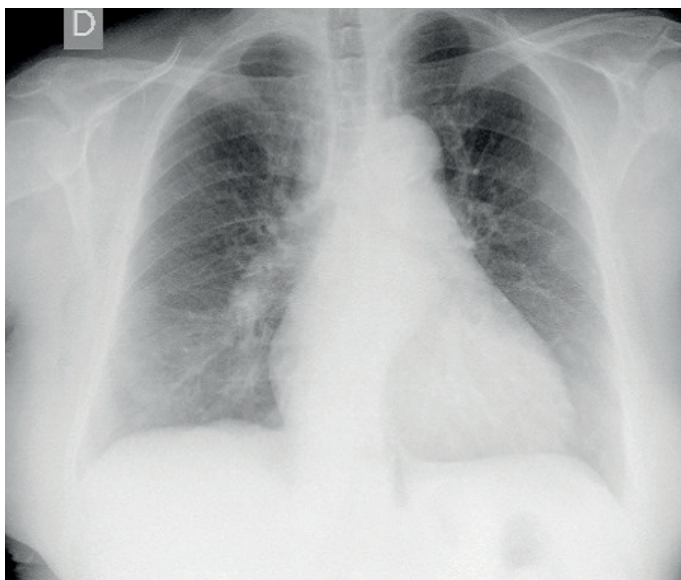


Figura 1: Radiografia tórax com aumento índice cardiorádico, engurgitamento hilar direito e hipotransparência bilateral

bilateral mais acentuada no terço inferior do hemitórax direito (Fig. 1).

Analicamente com ligeira elevação dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente leucocitose de $12,000/\mu\text{L}$ ($4,000-11,000$) sem neutrofilia e aumento da proteína C reactiva $19,9\text{ mg/dL}$ (<0.30).

Foi considerado no diagnóstico diferencial Pneumonia adquirida na comunidade, Tromboembolismo pulmonar ou Doença pulmonar intersticial. Iniciou empiricamente antibioterapia com Ceftriaxone e Azitromicina. Realizou AngioTC torácica que excluiu esta última hipótese mas revelou aumento do calibre da artéria pulmonar e aumento relativo das cavidades cardíacas direitas com parênquima pulmonar com padrão em vidro despolido e ingurgitamento dos vasos periféricos bilateralmente (Fig. 2 e 3). Não foi realizada cintigrafia de ventilação-perfusão.

O estudo foi complementado por ecocardiograma transtorácico que não evidenciou alterações das cavidades esquerdas, mas sim doença do coração direito com ventrículo direito dilatado (diâmetro basal 49 mm), função sistólica comprometida ($\text{TAPSE}=13\text{ mm}$, $\text{Vel S}=0.13\text{ m/s}$) e insuficiência tricúspide moderada a grave com hipertensão pulmonar grave, com PSAP estimada em 72 mmHg ($57+15$).

Restantes exames complementares de diagnóstico incluíram serologias virais nomeadamente Hepatite C que foi negativa, marcadores de autoimunidade também negativos, bem como broncofibroscopia flexível cujo lavado broncoalveolar para exame cultural foi negativo para microorganismos. A doente apresentava Provas de Função Respiratória muito recentes (cerca de 3 meses antes do internamento cujos resultados eram normais). Considerou-se o estudo de eventual doença pulmonar intersticial com métodos invasivos atendendo ao padrão em vidro despolido inicialmente identificado. Em discussão multidisciplinar com as especialidades de Pneumologia e Imagiologia, foi excluída esta última hipótese atendendo à ausência de achados radiológicos sem história progressiva que apoiassem esta entidade, pelo que a doente não necessitou de realizar biópsia pulmonar.

Após 3 dias, verificou-se ausência de melhoria das queixas, apesar da instituição de terapêutica com amlodipina, com agravamento do cansaço, dispneia e hipoxémia pelo



Figura 2: TC tórax com padrão de vidro despolido bilateral.

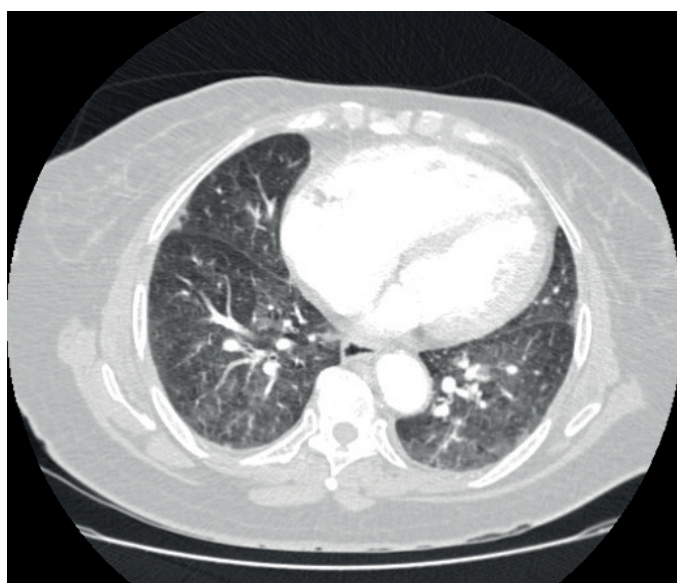


Figura 3: TC tórax com cardiomegália sobretudo devido à dilatação das cavidades direitas e ingurgitamento dos vasos periféricos

que o caso foi discutido com colega da Unidade Cardiologia do Hospital de Santa Maria e a doente foi lá admitida para estudo hemodinâmico por cateterismo direito. A doente viria a falecer na véspera de realização do exame.

DISCUSSÃO

O caso clínico ilustra uma evolução rápida e devastadora de Hipertensão pulmonar grave não detectada previamente e inicialmente confundida com uma entidade infecciosa, causa mais comum de admissão hospitalar em doentes com infecção VIH.

A HTP define-se por uma pressão média elevada na artéria pulmonar igual ou superior a 25 mmHg , parâmetro aferido através do cateterismo direito, em repouso.²

A HTP secundária ao VIH pertence ao grupo 1 do sistema de classificação clínica da Organização Mundial de Saúde.

Os números associados à prevalência da doença em países desenvolvidos têm-se mantido estáveis, contrariamente ao

que se constata em países subdesenvolvidos como África, com elevada incidência de VIH não tratada.

Desconhece-se para já todos os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da doença.

Não existe evidência de infecção directa endotelial por parte do vírus, parecendo sim existir influência das proteínas virais. Destaque para uma breve referência³ sobre as que se pensam estar relacionadas com a patogénese da doença:

- O Factor regulador negativo (Nef) é um dos mais estudados na génese da HTP. Activa mecanismos de transdução a nível das células macrofágicas com consequente produção de citocinas, nomeadamente a proteína inflamatória macrofágica (MIP-1), Interleucina um alfa (IL-1 α), Interleucina seis (IL-6) e Factor de necrose tumoral alfa (TNF α). A produção de citocinas parece ter uma importante influência no *remodeling* vascular pulmonar induzindo lesões que histologicamente são plexiformes, caracterizadas por obliteração luminal, ruptura da íntima, hipertrofia da túnica média e trombose, em tudo semelhantes às encontradas na HTP idiopática.

- A Glicoproteína 120 (Gp120) também apresenta um efeito estimulador nos monócitos e macrófagos com produção de citocinas com efeitos proliferativos nas células do músculo liso vasculares e péptidos vasoconstritores como a endotelina-1, além de reduzir a expressão da sintetase de óxido nítrico, mecanismos que se sabe estarem envolvidos na génese da HTP.

A Proteína transactivadora transcripcional (TAT) encontra-se implicada na activação do endotélio com libertação de factores de crescimento, bem como na produção de espécies reactivas de oxigénio (lesivas para o endotélio). Além disso, parece inibir a expressão do gene Proteína receptora morfo-génica óssea (BMPR-2) cuja quinase actua em mecanismos de transdução inibidores da proliferação celular e indutores apoptóticos. É conhecida a ligação entre as mutações desse mesmo gene e a reduzida expressão do mesmo na génese da HTP idiopática.

A maioria dos doentes é diagnosticada em fase avançada da doença porque os sintomas são inespecíficos e frequentemente presentes em outras doenças coexistentes como por exemplo a Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPCO).

Assim, clinicamente, é necessário um elevado índice de suspeição em doentes que demonstrem sintomas de tosse, cansaço progressivo para esforços de menor grau, dispneia, desconforto torácico e edema periférico que no caso clínico apresentado, apesar do pouco tempo de evolução notado pela doente, provavelmente se encontravam presentes há mais tempo, com desvalorização das queixas, o que acontece em muitos doentes.

A ecocardiografia transtorácica surge como um importante exame complementar diagnóstico em doentes cuja clínica seja sugestiva da doença. Além de poder detectar outras alterações estruturais, permite obter de forma não invasiva uma estimativa da pressão média na artéria pulmonar, bem como quantificar o tempo de aceleração pulmonar e dimensão do tronco da artéria pulmonar. Em termos prognósticos, a avaliação da função ventricular direita, da área da aurícula direita e da presença de derrame pericárdico são fundamentais.

Uma vez identificada a doença a referência e eventual transferência dos doentes para um Centro diferenciado no tratamento da doença é um aspecto importante a considerar. O cateterismo ventricular direito é o procedimento-standard para confirmação e caracterização da doença, mediante

quantificação da pressão média na artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar e pressão capilar pulmonar ou telediastólica do ventrículo esquerdo se medida directamente por cateterismo esquerdo. A aferição da pressão da aurícula direita, saturação venosa medida na artéria pulmonar e índice cardíaco têm ainda valor prognóstico. A discussão sobre a indicação para a realização deste último deve ser efectuada em conjunto com a especialidade de Cardiologia.

Ainda no decurso do diagnóstico, devem-se excluir outras entidades que também causam Hipertensão pulmonar cujo tratamento possa melhorar o prognóstico da doença. São exemplos a Doença tromboembólica crónica, Doenças do tecido conjuntivo como a Esclerose sistémica ou o Lúpus, Doenças pulmonares nomeadamente a DPCO ou Doenças Intersticiais, Doença cardíaca nas cavidades esquerdas nomeadamente as valvulopatias e coronariopatia e ainda a coinfeção a vírus da hepatite C com doença hepática crónica em estadio de cirrose que pode causar Hipertensão porto-pulmonar.

Interessa ainda mencionar a importância da história pregressa de toxicoddependência, sobretudo injectável, cujos doentes são os mais frequentemente representativos das populações VIH com HTP estudadas.

No decurso do estadiamento da doença, quer o teste de marcha de 6 minutos, quer a prova de esforço cardiorespiratória, permitem aferir o grau de tolerância ao exercício correlacionando-se proporcionalmente de forma inversa à classe funcional NYHA, que tem valor prognóstico.² O doseamento dos níveis de BNP ou NT-pro-BNP é também fundamental nestes doentes, sendo igualmente marcadores prognósticos.

A evidência para o tratamento da HTP no VIH é limitada, com base em estudos coorte, caso-controlo e relatos de caso. A ausência de ensaios randomizados neste grupo de doentes deve-se não só ao número reduzido de doentes com esta patologia mas também à exclusão frequente dos mesmos, pois as interacções dos fármacos vasodilatadores e os antiretrovirais constituem um problema, tal como a frequente concomitância de comorbilidades.

O impacto da TARV neste tipo de patologia ainda é matéria de controvérsia devido ao desconhecimento sobre o seu papel na modificação da evolução da doença.

Existem estudos que referem efeitos benéficos da TARV⁴ e outros que não indicam impacto significativo da mesma na evolução da doença.⁵

No geral, as recomendações actuais indicam que todos os doentes devem encontrar-se sob TARV, independentemente do estado imunológico.⁶

Apesar da terapêutica vasodilatadora ter evoluído com o surgimento de novos fármacos, eficazes quer do ponto de vista sintomático quer hemodinâmico, os mesmos apenas permitem um atraso na progressão da doença.

Os fármacos são semelhantes em relação à Hipertensão pulmonar de outros grupos, sendo que actualmente distinguem-se quatro classes de fármacos:

- (1) Análogos da prostaciclina que se podem apresentar sob a forma oral (beraprost e selexipag), endovenosa (epoprostenol, treprostinil e iloprost), subcutânea (treprostinil) ou inalada (iloprost)
- (2) Antagonistas dos receptores da endotelina sob a forma oral como o bosentan, macitentan ou ambrisentan
- (3) Inibidores da 5-fosfodiesterase sob a forma oral como sildenafil ou tadalafil

- (4) Estimulador da guanilato ciclase solúvel sob a forma oral: riociguat.

Destaca-se que o beraprost não é praticamente utilizado uma vez que não demonstrou resultados consistentes a médio prazo. Actualmente em Portugal, existem disponíveis: iloprost, epoprostenol, treprostínil, bosentan, ambrisentan, sildenafil, tadalafil e riociguat.

Destaque para um estudo Araújo et al.⁷ sobre a experiência em Portugal na orientação terapêutica desta doença em doentes VIH. Neste estudo foram analisados 18 doentes e respectivos fármacos utilizados: a maioria encontrava-se sob terapêutica vasodilatadora oral com inibidores de 5'-fosfodiesterase enquanto noutra percentagem significativa de doentes foram utilizados análogos da prostaciclina. Estes últimos representavam a pior classe funcional cujo diagnóstico foi realizado em anos anteriores quando os análogos prostanóides eram o único tratamento disponível. No decorrer do follow-up a maioria modificou a sua terapêutica para fármacos orais por progressiva melhoria, quer hemodinâmica, quer sintomática.

Mais recentemente, ensaios de fármacos novos têm incluído, embora em número reduzido, doentes com VIH. Exemplos incluem o ensaio SERAPHIN no qual foi testado Macitentan com resultados positivos do ponto de vista de morbidade e mortalidade⁸ e o AMBITION que testou a eficácia da associação de dois vasodilatadores (antagonista receptor endotelina e inibidor da 5' fosfodiesterase) com resultados positivos do ponto de vista de redução do número de hospitalizações.⁹

As interações medicamentosas com a TARV é um aspecto fundamental na escolha do tipo de fármaco a utilizar. As doses de Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil e Tadalafil devem ser reduzidas na fase inicial da toma dos mesmos pois a sua concentração sérica tende a aumentar quando utilizados concomitantemente com os inibidores da protease. A via de metabolização comum pelos citocromos CYP3A4 e CYP2C9 parece ser a causa para a ocorrência deste efeito. Em relação aos inibidores não análogos nucleósidos o potencial de interações parece ser menor, embora no caso do sildenafil se verifique a redução da sua concentração sérica com o uso concomitante de etravirina pelo que requer ajuste de dose do primeiro.

No que respeita os inibidores da integrase nomeadamente a associação Elvitegravir/cobicistat, está contraindicado o seu uso com o sildenafil. A associação Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina apresenta um esquema adaptado de início/ajuste de dose quando utilizado com o bosentan. Tem ainda potencial de aumento da concentração sérica de tadalafil.¹⁰

Novos ensaios clínicos de fármacos inovadores que actuem por diferentes vias metabólicas encontram-se em andamento, porém, a inclusão de doentes com infecção a VIH nos mesmos é ainda uma necessidade a ter em conta.

Os reduzidos estudos de avaliação ecocardiográfica da pressão na artéria pulmonar em doentes com infecção a VIH sugerem baixa prevalência de Hipertensão pulmonar, não estando recomendado o despiste desta patologia de uma forma rotineira.

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de fontes de financiamento

BIBLIOGRAFIA

1. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A et al HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era *AIDS* 2010;24:67-75
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension *European Heart Journal* 2009;30(20):2493-537
3. Correale M, Palmiotti GA, LoStorto MM, Montrone D, Barbaro MF, Di Biase M et al HIV-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to the future *Eur J Clin Invest* 2015;4-6
4. Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature *Curr HIV Res* 2009;7(6):589-96
5. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A et al HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era *AIDS* 2010;24:67-75
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [updated 2015 April 8] Available from <http://aidsinfo.nih.gov/>
7. Araújo I, Enjuanes-Grau C, Lopez-Guarch CJ, Narankiewicz D, Ruiz-Cano MJ, Velazquez-Martin T et al Pulmonary arterial hypertension related to human immunodeficiency virus infection: A case series *World Journ Cardio* 2014;6:495-501
8. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA et al Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension *N Engl J Med* 2013; 369:809-19
9. Galia N, The AMBITION study: design and results. Presented at: 2014 European Respiratory Society Annual Meeting. *Eur Respir J* 2014; 44: abstract no 2916
10. Pham P, Flexner C Emerging antiretroviral drug interactions *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (2):235-239