

Hipertensão pulmonar primária em um paciente HIV+

ALINE ELISA GOULART¹, AGNALDO JOSÉ LOPES², JOSÉ MANOEL JANSEN³,
EDUARDO X. POZOBON⁴, MARA NEGREIROS CARVALHO⁵, DIRCE BONFIM DE LIMA⁶

A hipertensão pulmonar primária (HPP) é uma doença de etiologia desconhecida, rara, caracterizada por elevações na pressão arterial pulmonar e na resistência vascular pulmonar. As lesões vasculares variam de leve, consistindo de neoproliferação da íntima, a grave, caracterizada pela fibrose concêntrica da íntima, lesões plexiformes e arterite necrosante. Desde 1987 há relatos descrevendo a associação entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e HPP, chegando a cerca de 60 casos em 1997.

O papel patogênico do HIV permanece desconhecido. É relatado o caso de uma mulher em que essa associação foi observada. (*J Pneumol* 1998;24(6):375-378)

Primary pulmonary hypertension in an HIV+ patient

Primary pulmonary hypertension (PPH) is a disease of rare, unclear etiology, leading to elevations in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. The vascular lesions range from mild – consisting of neo-intimal proliferation – to severe – characterized by concentric intimal fibrosis, plexiform lesions, and necrotizing arteritis. There have been since 1987 reports describing the association between human immunodeficiency virus (HIV) and PPH, with as many as 60 patients in 1997. The role of HIV in the pathogenesis remains unclear. It is reported a case of a woman in whom this association was observed.

Descritores – Hipertensão pulmonar primária. Vírus da imunodeficiência humana.

Key words – Primary pulmonary hypertension. Human immunodeficiency virus.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

HPP – Hipertensão pulmonar primária
HPS – Hipertensão pulmonar secundária
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
SVD – Sobrecarga de ventrículo direito

RELATO DO CASO

Mulher, 31 anos, parda, casada, doméstica, natural do Rio de Janeiro, HIV positiva há dois anos, em tratamento

1. Pós-Graduada de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense e Médica do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
2. Pós-Graduada de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense.
3. Professor Titular e Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
4. Médico do Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
5. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense e Médica do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
6. Professora Adjunta do Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Endereço para correspondência – Aline Elisa Goulart, Serviço de Pneumologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Av. 28 de Setembro, 77, 2º andar, Vila Isabel – 20551-030 – Rio de Janeiro, RJ. Tels. (021) 587-6348/587-6320/587-6357.

Recebido para publicação em 27/7/98. Reapresentado em 22/10/98. Aprovado, após revisão, em 23/10/98.

para tuberculose pulmonar há dois meses com esquema RIP, sem tratamento anti-retroviral, foi admitida para investigação de dispnéia e síndrome edematosa.

Referia início do quadro atual há duas semanas com edema de membros inferiores, aumento do volume abdominal e dispnéia de caráter progressivo. Não havia relato de febre, produção de escarro, doença cardíaca prévia, nefropatia e/ou hepatopatia. Negava uso de anticoncepcionais orais, drogas ilícitas e anorexígenos.

Ao exame físico: hidratada, hipocorada (+/4+), anictérica, acianótica, turgência jugular a 45°, pulso carotidiano diminuído, *ictus* de ventrículo direito palpável em região epigástrica; FC: 114bpm; FR: 27irpm; PA: 110/80mmHg; Tax: 36,5 C. Ausculta cardíaca: sopro sistólico 5+/6+ em borda esternal esquerda, P2 > A2. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular diminuído em bases, sem ruídos adventícios. Abdome: presença de maciez de decúbito, sem visceromegalias. Membros inferiores: edema 2+/4+, panturrilhas livres.

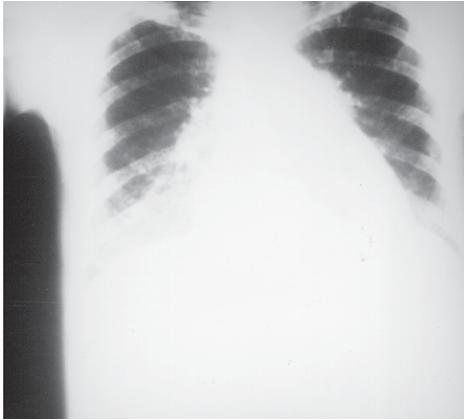


Figura 1
Radiografia de tórax evidenciando cardiomegalia, arco da artéria pulmonar abaulado e discreto infiltrado peribrônquico nas bases pulmonares

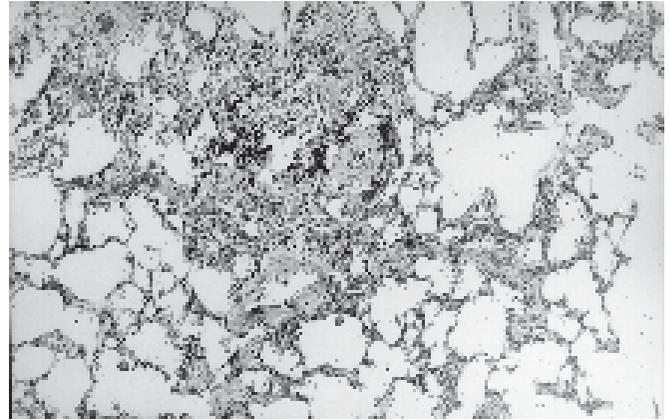


Figura 2 – Artéria pulmonar de pequeno calibre com parede espessada e redução da luz (HE x 20)

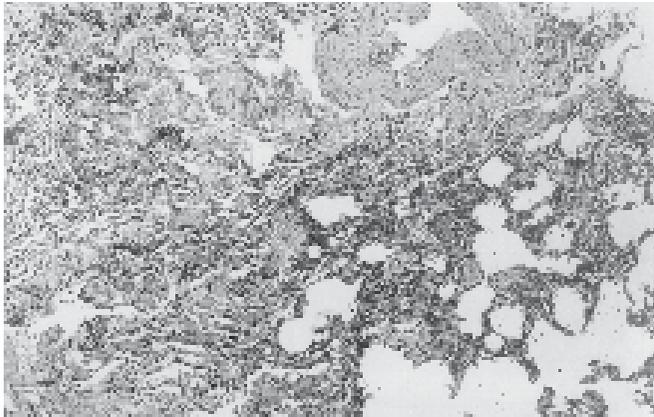


Figura 3 – Hipertrofia das camadas muscular e íntima em grau moderado (HE x 20)

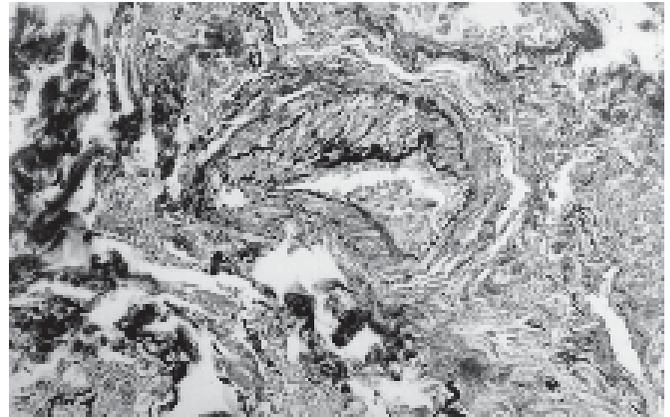


Figura 4 – Camada muscular espessada e hipertrofia irregular da íntima evidenciadas pela coloração para lâminas elásticas (Weigert x 40)

Exames iniciais – Uma telerradiografia de tórax mostrava cardiomegalia, arco da artéria pulmonar abaulado e discreto infiltrado peribrônquico nas bases pulmonares (figura 1). Hemograma completo: Ht 34%; leucócitos $6.100/\text{mm}^3$ sem desvio; plaquetas $106.000/\text{mm}^3$. Bioquímica sérica: uréia 60mg/dL; creatinina 1,2mg/dL; Na^+ 139mEq/L; K^+ 4,3mEq/L; TGO 26UI; TGP 9UI; proteína 9,9mg/dL (A: 2,8 – G: 7,1). Contagem de células CD4: 30 células/ mm^3 . CD8: 190 células/ mm^3 . EAS: normal. Análise de líquido ascítico: aspecto translúcido amarelo citrino, transudato com 300 leucócitos/ mm^3 representado por 65% de monócitos e 35% de polimorfonucleares; a pesquisa direta e cultura para germes piogênicos, fungos e tuberculose foram negativas. Eletroforese de proteína sérica: aumento de gamaglobulina, tendo 32,5% de albumina e 52,2% de gamaglobulina. Marcadores para hepatite viral A, B e C: negativos. VDRL, FAN, fator reumatóide, anti-DNA nativo e anti-SM: negativos. A prova de função respiratória evidenciou CVF de 2,86L (74%); FEV₁ 2,10L (64%); FEV₁/CVF 73% (86%); FEF_{max} 2,67L/s e capacidade de difusão reduzida, com Dsb (adj) 13,60mL/min/mmHg (44%) e D/VA (adj) 3,48 (57%).

A paciente foi submetida a tomografia computadorizada de tórax, que evidenciou infiltrado intersticial reticular difuso e pequeno derrame pleural bilateral. A fibrobroncoscopia foi normal – a análise do lavado broncoalveolar foi negativa para malignidade e microrganismos, assim como as culturas do material, a PCR e imunofluorescência para *P. carinii* e a imunofluorescência para citomegalovírus. O eletrocardiograma mostrava sobrecarga de ventrículo direito (SVD); inversão de onda T em parede inferior; BRD de 1º grau e taquicardia sinusal.

Realizado estudo ecocardiográfico, que evidenciou grande aumento de átrio e ventrículo direitos, regurgitação tricúspide grave e septo interventricular preservado com movimento paradoxal; ausência de doença valvular esquerda, malformação congênita ou miocardiopatia; fração de ejeção: 72%; gradiente VD/AD: 60. A cintigrafia pulmonar ventilação-perfusão foi normal. Em virtude de o ecocardiograma sugerir SVD e haver forte suspeita de hipertensão pulmonar, foi realizada uma arteriografia pulmonar, que não evidenciou lesões tromboembólicas – altas pressões em artéria pulmonar foram encontradas. O cateterismo cardíaco foi

compatível com doença obliterativa difusa dos vasos pré-capilares pulmonares com pressão arterial pulmonar média de 62mmHg.

Devido a tomografia de tórax ter evidenciado infiltrado intersticial, a paciente foi submetida a biópsia pulmonar a céu aberto. *Descrição histopatológica:* Fragmento de pulmão apresentando pleura espessada, à custa de fibrose. Espessamento irregular de septos alveolares, que mostram geralmente celularidade aumentada com focos de infiltrado mononuclear predominantemente linfocitário, que em áreas se estende à pleura. Tal achado é mais proeminente nas porções subpleurais. Os bronquíolos são pouco evidentes, notando-se porém feixes musculares volumosos. As artérias de pequeno calibre têm paredes espessadas, à custa da camada muscular e/ou da íntima, caracterizando esclerose vascular grau II (figuras 2, 3 e 4).

COMENTÁRIOS

Alguns relatos de pacientes com infecção pelo HIV, associada a hipertensão pulmonar primária (HPP), foram recentemente publicados. Desde a primeira descrição em 1987, pouco mais de 60 casos foram relatados em todo o mundo⁽¹⁾.

O diagnóstico de HPP é normalmente estabelecido após a exclusão de causas potenciais de hipertensão pulmonar secundária (HPS), de acordo com o critério diagnóstico do *National Institute of Health Registry on PPH*⁽²⁾. Este inclui a medida da pressão média da artéria pulmonar (maior que 25mmHg em repouso ou maior que 30mmHg com o exercício) e a exclusão de doença valvular cardíaca do lado esquerdo, doença miocárdica, doença cardíaca congênita, doença respiratória clinicamente importante (DPOC), doença do tecido conjuntivo, doença tromboembólica crônica ou doenças que levam a hipertensão portal.

Três elementos são responsáveis pelo aumento da resistência vascular nos pacientes com HPP: vasoconstrição, remodelamento da parede vascular e trombose *in situ*. Doença vascular pulmonar, com achados clínicos e patológicos semelhantes aos da HPP, pode ocorrer em pacientes com hipertensão portal e na infecção pelo HIV. A ingestão ou exposição a uma variedade de substâncias, incluindo anorexígenos e cocaína, também pode acarretar doença vascular pulmonar⁽³⁾.

Segundo Weiss e col.⁽⁴⁾, a descrição inicial da associação entre o HIV e HPP foi feita por Kim e Factor, em 1987. No momento, permanece desconhecido se a própria infecção pelo HIV causa uma forma secundária de hipertensão pulmonar ou se aumenta a incidência de HPP que é observada em pacientes infectados pelo HIV. O papel patogênico direto do HIV é desconhecido, pois nenhum constituinte viral foi detectado no endotélio vascular desses pacientes⁽⁵⁾.

É sugerido que o vínculo patogênico entre a infecção com o HIV e o desenvolvimento de HPP possivelmente é feito pela liberação de mediadores inflamatórios e por mecanismos auto-ímmunes⁽⁶⁾. A infecção pelo HIV induz à estimulação não específica de linfócitos B, levando à hipergamaglobulinemia espontânea, que pode também incluir a produção de auto-anticorpos em baixos títulos. Sua presença é provavelmente um efeito não-específico da infecção pelo HIV, não havendo relação fisiopatológica direta com a hipertensão pulmonar, permanecendo desconhecido o papel do fenômeno auto-ímmune na HPP associada à infecção pelo HIV.

Hipertensão pulmonar primária ocorre em estágios precoces e tardios da infecção pelo HIV e não é observada relação com o grau de imunodeficiência⁽⁷⁾. A HPP é uma doença progressiva para a qual não há cura. Remissão espontânea tem sido relatada, mas é rara⁽⁸⁾.

Nos casos de HPP, durante o cateterismo é importante determinar se há reversibilidade da hipertensão com drogas como prostaciclina ou NO a fim de avaliarmos o tratamento com vasodilatadores. Apenas uma percentagem limitada de pacientes com HPP apresenta redução significativa tanto da hipertensão da artéria pulmonar, quanto do índice de resistência vascular pulmonar; esta resposta é considerada por alguns autores como completa e parece estar relacionada com melhor prognóstico do que aqueles com resposta parcial (redução apenas do índice de resistência vascular periférica)⁽¹⁴⁾. Infelizmente, por motivos técnicos não foi possível determinar se havia componente de reversibilidade da hipertensão com o uso de prostaciclina no caso relatado. Opravil e col. relataram um caso de HIV associado a HPP em que o tratamento com os anti-retrovirais zidovudina ou didanosine pareceram exercer efeito benéfico no curso do gradiente de pressão⁽¹⁾. Embora a infecção direta da musculatura lisa vascular ou do endotélio pelo HIV não seja demonstrada nos pacientes com HPP, a infecção pelo HIV induz um estado inflamatório crônico e persistente ativação imune⁽⁹⁾. A terapêutica anti-retroviral regula a replicação viral em tecido linfóide⁽¹⁰⁾.

No caso relatado, a paciente era sabidamente portadora do HIV há dois anos, tendo sido diagnosticada tuberculose pulmonar dois meses antes do surgimento dos sinais e sintomas de HPP. A tuberculose, embora extensa, raramente é causa de HPP e *cor pulmonale*, a menos que ambos os pulmões sejam extensamente afetados por destruição e fibrose compacta ou ainda por intervenção cirúrgica que tenha desarranjado o funcionamento do fole torácico. Entretanto, é visto como improvável que a fibrose parenquimatosa com obliteração vascular seja responsável pela hipertensão pulmonar⁽¹¹⁾.

Embora testes de função pulmonar geralmente sejam normais, com exceção da queda da capacidade de difusão, anormalidades variáveis da função pulmonar têm sido relatadas⁽¹²⁾. No caso apresentado foi observado distúrbio restritivo leve.

É importante ressaltar que a lesão clássica plexiforme de HPP não foi vista na biópsia pulmonar da paciente, mas hipertrofia da musculatura lisa da média e proliferação da íntima, consistentes com HPP, foram encontradas. Há casos semelhantes na literatura⁽¹³⁾.

O período médio de sobrevida após o diagnóstico é de dois anos e meio, mas ela pode aumentar com medidas terapêuticas. No caso da concomitância da infecção pelo HIV, os anti-retrovirais têm papel primordial. Neste caso a paciente está em acompanhamento ambulatorial em uso irregular de nifedipina e regular de zidovudina, 3 TC e crivivan, evoluindo sem edema ou piora da dispnéia. O último ecocardiograma mostrou PAP de 52mmHg. Em conclusão, infecção por HIV associada a HPP contribui significativamente para aumentar a morbidade e a mortalidade e deve ser incluída no diagnóstico diferencial nos pacientes com sintomas cardiopulmonares, assim como a realização de rotina do teste HIV em pacientes jovens apresentando HPP.

AGRADECIMENTO

À Dr^a Tizuko Miyagui, pela contribuição na investigação diagnóstica deste caso.

REFERÊNCIAS

1. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Bernard H, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
2. Speciale A, Ramundi M, Fabiani F, Fiorucci F, Schmid G. Primary pulmonary hypertension in a HIV+ patient. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:451-452.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336: 111-117.
4. Weiss JR, Pietra GG, Scharf SM. Primary pulmonary hypertension and the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1995;155:2350-2354.
5. Mette AS, Palersky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1196-1200.
6. Letvin NL, King W. Immunologic and pathologic manifestations of the infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus of macaques. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:1023-1040.
7. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-1271.
8. Bourdillon PD, Oakley CM. Regression of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1976;38:264-270.
9. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13:487-512.
10. Cohen OJ, Pantaleo G, Holodniy M, Schnittman M, Niu M, Graziosi GN, Pavlakis GN, Lalezari J, Bartlett JA, Steigbigel RT, Cohn J, Novak R, McMahon D, Fauci AS. Decreased human immunodeficiency virus type 1 plasma viremia during antiretroviral therapy reflects downregulation of viral replication in lymphoid tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:6017-6021.
11. Fishman JA. Primary pulmonary hypertension. In: Fishman's: Pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw, 1998.
12. Gazetopoulos N, Salonikides N, Davies H. Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1974;36:19-28.
13. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NF, Warnock M, Cheitlin MD. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64:1396-1399.
14. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, Guerrero L. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733-1744.