

## Inflamação e coagulação em pacientes infectados pelo HIV-1

Carlos Brites

### Introdução

Após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada de alta potência, observamos uma mudança progressiva nos desfechos clínicos de pacientes infectados pelo HIV-1. Se, inicialmente, as principais causas de morbimortalidade eram basicamente problemas relacionados a infecções, esse panorama começou a mudar à medida que a supressão virológica estável passou a ser mais frequente. Nesse contexto, observamos a elevação progressiva das causas não infecciosas como principais problemas de saúde nessa população.<sup>1-3</sup> Na atualidade, problemas como doenças metabólicas, cardiovasculares e neoplásicas passaram a liderar as causas de morte em pacientes com HIV-AIDS.<sup>4</sup>

Some-se a esses fatos o progressivo envelhecimento dessa população, secundário tanto à maior sobrevivência propiciada pelos avanços na terapia quanto à aquisição da infecção por pessoas mais velhas, e teremos um cenário nosológico completamente modificado quando comparado ao observado nos primórdios da pandemia de AIDS.

Nesse contexto, vários estudos buscaram entender as razões para essas mudanças, tentando esclarecer os principais fatores responsáveis por esse novo cenário epidemiológico. Nas páginas seguintes tentaremos resumir as principais evidências disponíveis a esse respeito.

### Um divisor de águas: o estudo SMART

Após a introdução da TARV combinada de alta potência, tornou-se claro que a erradicação do HIV não era possível com a tecnologia disponível, e o surgimento de problemas metabólicos secundários ao uso das drogas antirretrovirais levantou preocupações sobre os efeitos do uso crônico desses medicamentos, já que a impossibilidade de cura da infecção exigia uso ininterrupto dessas drogas para garantia da supressão viral. O estudo SMART buscou avaliar se a interrupção temporária do tratamento, em pacientes estáveis, com supressão virológica e contagem de células CD4 superior a 500/mm<sup>3</sup>, era capaz de reduzir a incidência de efeitos colaterais para pacientes em tratamento.<sup>5</sup>

O estudo foi interrompido antes de sua conclusão devido às conclusões de uma análise interina de segurança, que revelou uma elevação da mortalidade por qualquer causa em pacientes que interrompiam a terapia, quando comparados aos que mantinham supressão virológica. A tabela 1 resume esses achados.

Quando avaliadas as razões para essas alterações, ficou claro que elevações nos níveis de algumas citocinas (especialmente IL-6) e de D-Dímeros eram os principais responsáveis pelos problemas detectados, e que essas alterações provavelmente

**Tabela 1** Estratégia de interrupção da TARV foi associada a maior progressão da doença ou morte do que a supressão viral contínua.

Evento CV	DC	VS	HR	IC 95%	p
IAM, cateterismo/ponte, óbito por DCV	48	31	1,57	1,00-1,46	0,05
+ ICC, angina necessitando medicação	76	52	1,49	1,04-2,11	0,03
+ óbito não observado, causa desconhecida	84	54	1,58	1,12-2,22	0,00

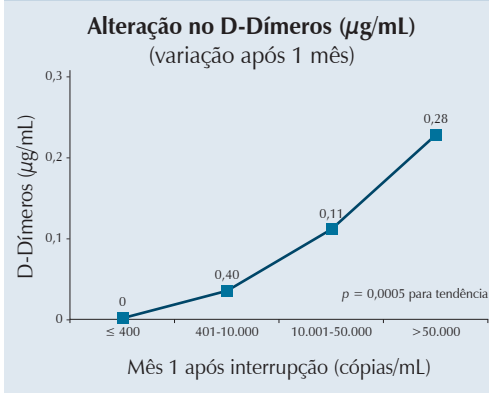
RR 2,6 (IC 95% 1,9-3,7,  $p < 0,001$ ). Adaptado de El-Sadr et al., NEJM 2006;355:2283-96.

eram secundárias à replicação viral persistente em pacientes sem TARV, levando a danos do endotélio vascular, como resumido na figura 1.

## Ativação imune persistente e inflamação

Vários estudos têm associado inflamação persistente em pacientes infectados pelo

- IL-6 e D-dímeros aumentam no grupo que interrompeu o tratamento ( $p < 0,0001$ ).
  - IL-6 e D-dímeros associados com qualquer causa de mortalidade e DCV.
  - IL-6: qualquer causa de mortalidade (OR de 12,6;  $p < 0,0001$ ); DCV (razão de chance 2,8;  $p = 0,003$ ).
  - D-dímeros: qualquer causa de mortalidade (OR de 13,3;  $p < 0,00001$ ); DCV (razão de chance 2,0;  $p = 0,06$ ).
- Mecanismo possível: aumento na viremia poder estar associado com estímulo na cascata de coagulação no endotélio vascular.



**Figura 1** Estudo SMART: interrupção do tratamento associada com aumento nos D-dímeros e IL-6.l.

HIV-1 a fatores como ativação imune, secundária a várias causas. Dentre eles, citamos a replicação viral persistente, mesmo de baixa magnitude, coinfeções e translocação microbiana. Em pacientes sem TARV, observa-se uma rápida proliferação de células T CD38+HLA-DR+, fenótipo claramente associado à ativação imune dessas subpopulações celulares.<sup>7</sup> Em outro estudo, Hunt observou que a intensidade da ativação de células T CD8+ após seis meses de TARV predizia de modo consistente a mortalidade de pacientes Ugandenses.<sup>8</sup> As razões potencialmente envolvidas na ativação imune persistente parecem derivar de várias condições, como:

- Replicação residual do HIV;
- CMV (e outras coinfeções prevalentes);
- Translocação microbiana;
- Ausência de resposta imunorregulatória;
- Disfunção tímica e defeitos residuais na resposta imune adaptativa;
- Fibrose linfóide;
- Comorbidades (síndrome metabólica, adiposidade central).

Tentativas de intensificação da TARV com raltegravir, com o objetivo de reduzir os marcadores de ativação imune por meio da supressão da replicação viral residual, apresentaram resultados contrastantes, com um deles sugerindo que a replicação viral de baixa intensidade não era relacionada à ativação imune persistente, enquanto o segundo mostrava impacto da intensificação com raltegravir,

Vários estudos têm associado inflamação persistente em pacientes infectados pelo HIV-1 a fatores como ativação imune, secundária a várias causas.

## Coinfecções crônicas, como por CMV, também se mostraram potentes indutores de ativação imune persistente.

com redução da replicação viral e dos níveis dos marcadores de ativação imune.<sup>8,9</sup>

A maioria dos estudos, por outro lado, implica a translocação bacteriana como um dos fatores responsáveis pela ativação imune persistente. Brenchley, em 2006, demonstrou que os níveis de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) eram significativamente aumentados em pacientes sem TARV, comparados aos com supressão virológica.<sup>10</sup> Mesmo pacientes com supressão viral apresentavam níveis de LPS significativamente maiores que controles soronegativos. O maior nível sérico de LPS seria decorrente do dano à mucosa intestinal causado pelo HIV, com subsequente translocação bacteriana e inflamação. Mais recentemente, outro estudo mostrou que os níveis de sCD14 (marcador de LPS e de ativação de monócitos e macrófagos) era preditor independente de mortalidade.<sup>11</sup>

Coinfecções crônicas, como por CMV, também se mostraram potentes indutores de ativação imune persistente. A resposta imune celular específica a esse vírus era cinco vezes mais intensa em pacientes infectados pelo HIV-1 com supressão viral, em comparação a controles soronegativos para o HIV.<sup>12</sup>

Por outro lado, a ativação imune persistente seria responsável por aumentar os níveis de indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO), que por sua vez induziria ativação

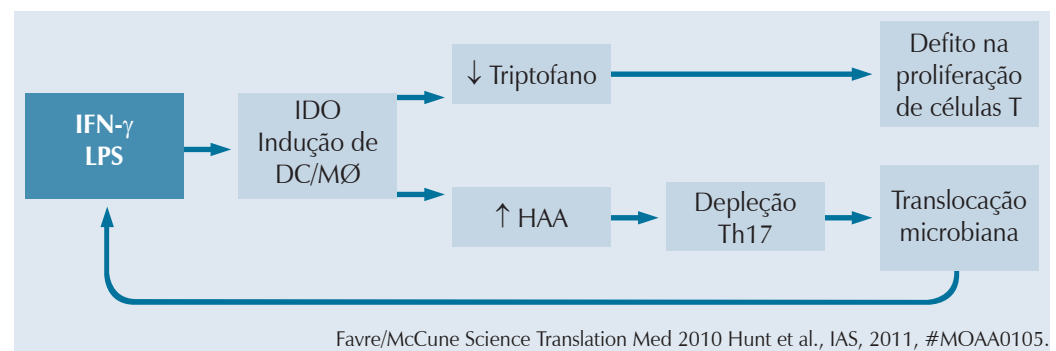
de células dendríticas e macrófagos, resultando em redução dos níveis de triptofano e elevação de seu catabólito, ácido 3-hidroxi-antranílico (HAA). Essas mudanças causam depleção de células Th17, defeitos de proliferação de células T e mais translocação microbiana, que realimentaria o círculo vicioso.<sup>13,14</sup> A figura 2 resume essa cadeia de eventos.

Finalmente, a inibição da telomerase, enzima essencial para manutenção e restauração dos telômeros, pode ser inibida por infecção com algumas das drogas antirretrovirais, como os análogos timidínicos (zidovudina e estavudina) e o tenofovir, contribuindo para doenças não associadas ao HIV que acometem pacientes sob TARV estável.

### Coagulação e eventos não relacionados à AIDS

Vários biomarcadores têm sido propostos para avaliar a inflamação e sua relação com eventos não relacionados à AIDS em pacientes infectados pelo HIV-1. Dentre eles, destacamos alguns relacionados aos processos biológicos, como marcadores de ativação imune, de inflamação do endotélio vascular, plaquetas e da coagulação. A seguir, listamos alguns desses marcadores e suas principais características.

Estudos como ESPRIT e SMART (REF) demonstraram claramente a relação entre níveis elevados de D-Dímero e



**Figura 2** Inflamação aumenta produção de IDO, levando a depleção de Th17, translocação microbiana e mais inflamação.

mortalidade. Pacientes com essas alterações apresentavam risco de mortalidade 4,5 (ESPRIT) a 6,0 (SMART) vezes maior que aqueles com níveis normais de D-Dímeros. Essas taxas permaneciam significativamente mais elevadas (risco de 2,3 e 2,6, respectivamente) quando consideradas apenas as mortes não relacionadas à AIDS. Além disso, observou-se que após o início da TARV (estudo SMART), ocorria uma redução importante dos níveis deste marcador, evidenciando de modo claro a relação entre viremia e alterações imunes, e a elevação de D-Dímeros.<sup>15</sup>

Alguns fatores foram significativamente associados a níveis elevados de D-Dímeros no estudo START, como idade, sexo e raça. Pacientes negros, com maior idade e de sexo feminino apresentavam maior elevação desse marcador. Além disso, menor CD4 e maior carga viral também foram positivamente associado à elevação de D-Dímeros, assim como maior nadir de CD4.<sup>16</sup>

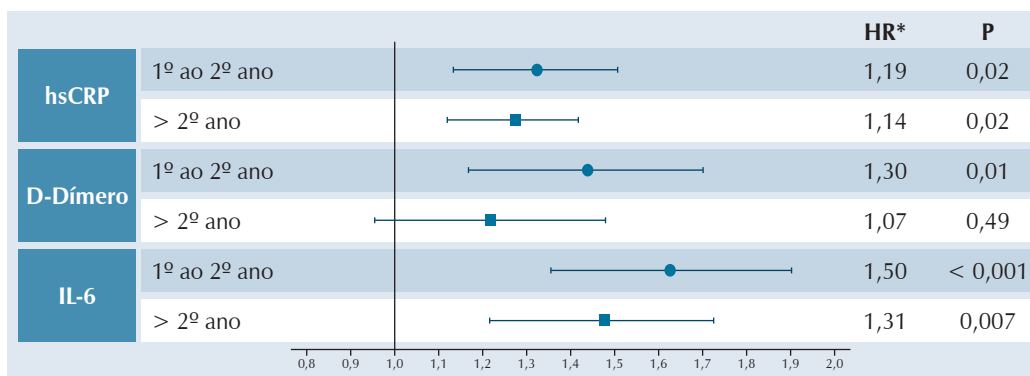
Neste estudo, a elevação nos níveis séricos de IL-6 e PCR-us também foram associados a maiores níveis de D-Dímeros nesse estudo. Não se observou associação entre o tipo de ARV utilizado e níveis de D-Dímeros. Outros fatores associados a essas alterações foram coinfeções por hepatites A, B ou C, níveis de fibrose hepática mais avançados e redução da taxa de filtração glomerular. No estudo

SILCAAT, foi detectada uma associação significativa entre anemia e elevação de D-Dímeros.<sup>17</sup>

Em outro interessante artigo, Borges et al. mostraram uma associação significativa entre plaquetopenia e eventos associados ou não à AIDS, que persistia ao longo do tempo. Essa alteração foi independentemente associada a neoplasias, e permaneceu significativa mesmo após análise apenas de pacientes sob supressão virológica, e após exclusão de coinfeções pelos HBV e HCV.<sup>18</sup> Por outro lado, também foi observada associação entre plaquetopenia, níveis de D-Dímeros, IL-6 e PCR-us e surgimento de neoplasias. Níveis de IL-6 foram preditivos de câncer apenas nos dois primeiros anos de seguimento. A figura 3 mostra estes dados.

Em conjunto, esses dados sugerem que níveis elevados de D-Dímeros são importantes preditores de eventos adversos e mortalidade na população de pacientes vivendo com HIV-AIDS. A presença de replicação viral persistente parece ser um dos desencadeadores desse processo, assim como a inflamação resultante das alterações observadas nesses pacientes que contribuiriam para ocorrência de doença arterial, uma das principais causas reconhecidas de elevação de D-Dímeros. Isso ocorreria independentemente da idade do paciente, ou de comorbidades preexistentes, mas em estreita associação com os

Estudos como  
ESPRIT e  
SMART (REF)  
demonstraram  
claramente a  
relação entre  
níveis elevados  
de D-Dímero e  
mortalidade.



**Figura 3** HRs e IC 95% para cada tipo de câncer por intervalo de seguimento.

A identificação e validação de marcadores biológicos pode ser uma importante ferramenta no manejo dessas comorbidades, facilitando o desenho de estratégias para seu manejo adequado.

**Tabela 2** Marcadores solúveis de inflamação e coagulação em HIV.

Processo biológico	Marcador	Função do marcador
Células imunes, plaquetas, coagulação, endotélio	Interleucina-6	Linfócitos Reagente de fase aguda
	PCR – US	
	sCD14	Macrófagos/monócitos
	D-Dímero	Fibrinólise
	Selectina P	Plaquetas + endotélio
Disfunção orgânica	Ligante sCD40	Plaquetas + endotélio + linfócitos
	Ác. Hialurônico, FIB-4, NT-ProBNP, ADMA, estimativa da taxa de filtração glomerular, proteinúria	Fígado Coração Endotélio Rim

fenômenos inflamatórios observados nesses estudos.

Por outro lado, as evidências disponíveis ainda falham em demonstrar uma clara relação de causalidade entre esses marcadores e os eventos associados. Embora estudos recentes tenham abordado esses problemas de modo mais objetivo, casuísticas limitadas e diferentes abordagens metodológicas limitam o alcance dessas conclusões. A identificação e validação de marcadores biológicos pode ser uma importante ferramenta no manejo dessas comorbidades, facilitando o desenho de estratégias para seu manejo adequado. Estudos mostrando intervenções capazes de modificar esses desfechos, por meio da inibição da inflamação sistêmica, podem ajudar a definir o verdadeiro papel desses marcadores na prática clínica (tabela 2).

## Referências

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
2. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One*. 2011;6:e22698.
3. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012;41:433-45.
4. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AID*. 2013;27:973-9.
5. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
6. Srinivasula S, Lempicki RA, Adelsberger JW, et al. Differential effects of HIV viral load and CD4 count on proliferation of naive and memory CD4 and CD8 T lymphocytes. *Blood*. 2011;118:262-70.
7. Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:2123-31.
8. Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis*. 2011;203:960-8.
9. Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther*. 2012;17:355-64.
10. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365-71.

11. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011;203:780-90.
12. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One.* 2010;5:e8886.
13. Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med.* 2010;2:32-36.
14. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:139-47.
15. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56:36-43.
16. Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2014;9:e90978.
17. Borges AH, Weitz JI, Collins G, et al. Markers of inflammation and activation of coagulation are associated with anaemia in antiretroviral-treated HIV disease. *AIDS.* 2014;28:1791-6.
18. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:34-40.