Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Efeitos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na patogenia de acidente vascular cerebral

Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Pathogenesis of Stroke

***João Victtor dos Santos Abreu*[1]**
***Vanessa Erika Abrantes Coutinho*[2]**
***Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa*[3]**
***Paulo Antônio Farias Lucena*[4]**

RESUMO: INTRODUÇÃO: A infecção crônica pelo HIV é capaz de causar sequelas sistêmicas e irreversíveis, incluindo o aumento do risco cardiovascular (CV), através de fatores como estresse oxidativo crônico, lesão endotelial e estado pró-trombótico, que parecem favorecer o aparecimento de eventos tromboembólicos, entre eles o acidente vascular cerebral (AVC). Outras condições como o envelhecimento da população infectada, o uso de algumas drogas da terapia antirretroviral (TARV) e as morbidades adquiridas pela infecção crônica colocam o HIV como potencial fator de risco para a ocorrência de AVC. **OBJETIVO:** Analisar os potenciais impactos da infecção pelo HIV na patogenia de AVC. **MÉTODO:** Revisão integrativa da literatura realizada a partir de periódicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados como descritores em ciência da saúde: "Stroke", "AIDS" e "HIV", cruzados pelo operador booleano AND. Foram incluídos artigos publicados no período de 2018 a 2023, disponibilizados de forma integral e gratuita, na língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor e textos incompletos. A avaliação final resultou em 49 estudos, dos quais 12 foram utilizados para elaboração desta revisão. **RESULTADOS:** Pessoas que vivem com HIV (PVHIV) já em tratamento específico apresentam maiores taxas de doença CV causada por hipertensão não controlada e imunossupressão persistente. Aterosclerose foi a causa do AVC em 39% das PVHIV e aquelas com uma contagem mais baixa de CD4 apresentaram uma progressão mais rápida. O AVC isquêmico ocorre, em média, 10 anos antes nas PVHIV em comparação à população HIV negativa, assim como o surgimento de fatores de risco CV tradicionais. A TARV é uma terapia segura e eficaz, mas algumas drogas como o Darunavir e o Abacavir foram relacionadas ao aumento do risco CV em algumas pesquisas. Além disso, o estado pró-trombótico gerado por infecções oportunistas ainda é um importante fator causador de AVC, principalmente na coinfecção com herpes-zóster. **CONCLUSÃO**: A junção de fatores de risco convencionais e as modificações imunológicas e inflamatórias tornam as PVHIV mais vulneráveis a complicações cardiovasculares, incluindo o AVC. A detecção precoce e intervenções direcionadas a esses preditores devem ser incentivadas, a fim de diminuir as taxas de AVC entre essa população.
Palavras-chave: HIV; AIDS; Acidente Vascular Cerebral;

ABSTRACT: INTRODUCTION: Chronic HIV infection can cause systemic and irreversible sequelae, including increased cardiovascular (CV) risk, through factors such as chronic oxidative stress, endothelial injury and pro-thrombotic state, which seem to favor the appearance of thromboembolic events, including stroke. Other conditions such as the aging of the infected population, the use of some antiretroviral therapy (ART) drugs and the morbidities acquired by chronic infection place HIV as a potential risk factor for the occurrence of stroke. **OBJECTIVE:** To analyze the potential impacts of HIV infection on the pathogenesis of stroke. **METHOD:** Integrative literature review carried out from periodicals indexed in the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases. The descriptors in health Science used were: "Stroke", "AIDS" and "HIV", crossed by the boolean operator AND. Articles published between 2018 and 2023, available in full and free of charge, in portuguese or english were included. Theses, dissertations, letters to the editor and incomplete texts were excluded. The final evaluation resulted in 49 studies, of which 12 were used to prepare this review. **RESULTS:** People living with HIV (PLHIV) already on specific treatment have higher rates of CV disease caused by uncontrolled hypertension and persistent

[1] Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Santa Maria (jv-abreu-15@hotmail.com)
[2] Docente do Centro Universitário Santa Maria (vanessaerika.bio@gmail.com)
[3] Docente do Centro Universitário Santa Maria (ankilma@unifsm.edu.br)
[4] Docente do Centro Universitário Santa Maria (paulofl ucena@yahoo.com.br)

immunosuppression. Atherosclerosis was the cause of stroke in 39% of PLWH and those with a lower CD4 count showed faster progression. Ischemic stroke occurs, on average, 10 years earlier in PLHIV compared to the HIV-negative population, as does the emergence of traditional CV risk factors. ART is a safe and effective therapy, but some drugs such as Darunavir and Abacavir have been linked to increased CV risk in some research. Furthermore, the pro-thrombotic state generated by opportunistic infections is still an important factor to causing stroke, especially in co-infection with herpes zoster. **CONCLUSION:** The combination of conventional risk factors and immunological and inflammatory changes make PLHIV more vulnerable to cardiovascular complications, including stroke. Early detection and interventions targeting these predictors should be encouraged in order to decrease stroke rates among this population.
Keywords: HIV; AIDS; Stroke

DOI: 10.61223/coopex.v15i01.773

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente capaz de destruir células de defesa imunológicas e causar sequelas sistêmicas graves e irreversíveis ao organismo. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), no final de 2022, havia cerca de 39 milhões de pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e 1,3 milhão de novas infecções globalmente. Desse total, apenas 29,8 milhões de pessoas estavam recebendo terapia antirretroviral (TARV) e 630 mil morreram por doenças relacionadas à AIDS, o que significa uma taxa de mortalidade de aproximadamente 3,1% (ONU, 2023).

O acidente vascular cerebral (AVC), por sua vez, é uma patologia neurológica isquêmica de maior incidência na população idosa, particularmente devido à maior prevalência de comorbidades existentes nesse grupo (REF, 2000). Estima-se que, no ano de 2019, houve cerca de 12,2 milhões de casos incidentes e 6,5 milhões de óbitos, colocando essa patologia como a 2ª causa global de morte. Os principais fatores de risco envolveram hipertensão arterial sistêmica (HAS), índice de massa corpórea (IMC) elevado e hiperglicemia (GBD, 2021).

As fisiopatologias do HIV e do AVC se tangenciam em vários fatores. Primeiramente, o estresse oxidativo contínuo gerado pela infecção crônica aumenta precocemente o risco cardiovascular (RCV) e a ocorrência de eventos trombóticos. Somado a isso, também se encontram as complicações geradas por infecções oportunistas e os efeitos colaterais de algumas drogas da TARV, que podem levar a estados pró-trombóticos no organismo

(BOGORODSKAYA; CHOW; TRIANT, 2019). Todos esses fatores somados colocam o HIV como potencial fator de risco para a ocorrência de AVC.

Nesse sentido, esta revisão da literatura tem como objetivo principal contribuir para o conhecimento científico existente sobre o impacto da infecção pelo HIV na patogenia de AVC. Ao revisar e analisar os estudos disponíveis, espera-se obter uma visão mais aprofundada sobre essa condição, incluindo perspectivas sobre sua epidemiologia, possíveis etiologias e mecanismos fisiopatológicos.

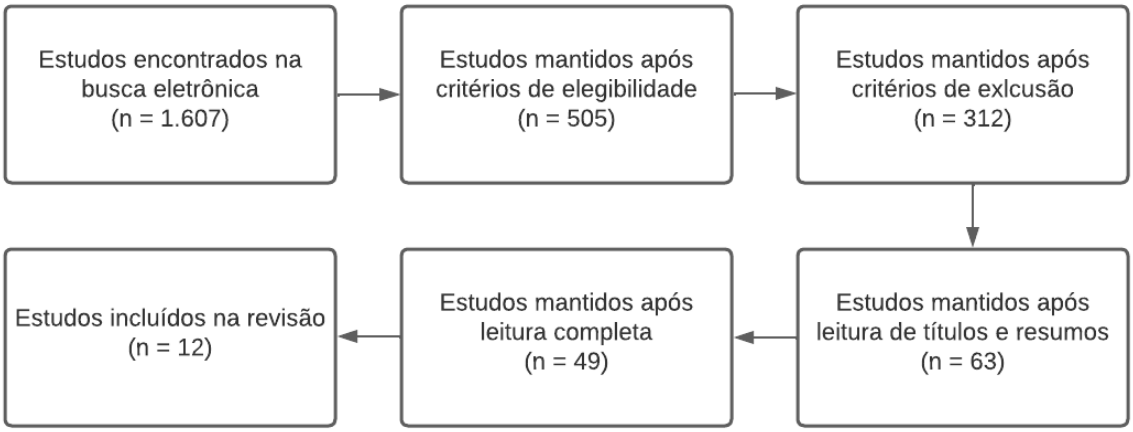
MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de novembro de 2023, a partir de um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nos periódicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A pesquisa foi feita a partir da questão norteadora "Quais são os potenciais efeitos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na incidência de acidente vascular cerebral?". Dessa maneira foram utilizados como descritores em ciência da saúde: "Stroke" e "HIV". O operador booleano AND foi usado para cruzamento entre os termos.

Inicialmente foram encontrados 1.607 estudos por meio da estratégia de busca. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2018 a 2023, disponibilizados de forma integral e gratuita, na língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor e textos incompletos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, a análise dos resultados foi feita, inicialmente, por meio dos títulos e resumos dos artigos. Aqueles selecionados foram, então, submetidos à leitura completa. A avaliação final resultou em 49 estudos, dos quais 12 foram utilizados para elaboração da presente revisão.

A figura 1 a seguir apresenta o fluxograma que caracteriza o processo de seleção dos artigos.

Figura 1: processo de seleção de artigos



Fonte: autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que possui como alvo os linfócitos T CD4+, células do sistema imunológico responsáveis por detectar anormalidades endógenas ou exógenas que sejam nocivas para o organismo. Sua transmissão ocorre através de fluidos corporais, como sangue, fluidos genitais e leite materno, sendo consumada principalmente por relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de agulhas contaminadas e via vertical durante a gravidez, parto ou amamentação (BRASIL, 2018).

A replicação contínua de partículas virais resulta na destruição progressiva dos linfócitos T CD4+, na redução da resposta imunológica do organismo e no desenvolvimento de estresse oxidativo crônico. O último, por sua vez, resulta em inflamação vascular direta, dislipidemia e resistência insulínica, sendo esses alguns dos mecanismos que ligam o HIV ao desenvolvimento de doença cardiovascular, como HAS e diabetes mellitus (OKYERE et al, 2022). No estudo de Sarfo et al, realizada em Gana no ano de 2021, foi observado que PVHIV em TARV de longa data apresentaram maiores taxas de DCV causada por hipertensão não controlada e imunossupressão persistente.

Segundo o estudo de Zhang et al (2022), a contagem de CD4 foi um preditor independente de AVC, visto que o grupo de pessoas com contagem < 200 células/μL apresentou uma taxa de ocorrência de 4%, em comparação a 2% do grupo de pessoas com contagem ≥ 200

células/μL. Além disso, foi observado que outros fatores como hipertensão, diabetes, infecção por sífilis e doenças do sistema nervoso central definidoras de AIDS (infecções oportunistas ou linfoma não-Hodgkin no sistema nervoso central) também foram preditores de AVC na PVHIV.

Além dos fatores supracitados, a lesão endotelial gerada pelo estresse crônico predispõe a formação de placas ateroscleróticas, sendo essa a etiologia mais comum de AVC isquêmico nas PVHIV (BOGORODSKAYA; CHOW; TRIANT, 2019). Gutierrez et al, em seu estudo de 2018, observou que a aterosclerose foi a causa do AVC em 39% da amostra estudada. Também foi observado que pessoas com uma contagem mais baixa de CD4 (< 200 células/$mm^{3)}$ apresentaram uma progressão mais rápida de marcadores de aterosclerose, possivelmente devido a estímulos antigênicos causados pelas proteínas do HV nas paredes arteriais. Portanto, observa-se que a imunossupressão grave pode favorecer, além da disseminação do próprio vírus, a concentração das suas proteínas nas paredes arteriais.

Com isso, é possível afirmar que a população que vive com HIV desenvolve fatores de risco cardiovascular tradicionais mais precocemente que a população não infectada. Como mostra a pesquisa de Baldeh et al, realizada em Serroa Leoa em 2023, o AVC isquêmico ocorreu, em média, 10 anos antes nas PVHIV em comparação à população HIV negativa, sendo a hipertensão o fator de risco mais prevalente em ambos. Também na pesquisa de Corbett et al, de 2022, a idade média de apresentação de AVC nas PVHIV foi de 46 anos em comparação com 55 anos nos indivíduos HIV negativos.

Outro fator que possibilitou a maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais na PVHIV foi o advento da TARV e a progressiva ampliação ao seu acesso. Em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, a expectativa de vida aos 20 anos de idade foi de 43,3 e 28,3 anos adicionais de vida, respectivamente, o que ocorreu principalmente devido à diminuição das mortes por causa infecciosa (DU et al, 2023). Após essa mudança de cenário, as afecções não infecciosas passaram a ser a principal causa de comprometimento funcional e mortalidade na população infectada pelo HIV, sendo a doença cerebrovascular a sua principal causa de morte (ISMAEL et al, 2020).

O arsenal terapêutico antirretroviral para o combate ao HIV consiste em três grupos: inibidores da protease (IPs), inibidores da transcriptase reversa (ITRs) e inibidores da integrasse. Apesar do seu claro benefício no tratamento do HIV, alguns estudos relacionam o uso da TARV com aumento do risco para doenças cardiovasculares. No entanto, é válido lembrar que a maioria desses estudos é enviesada ou estuda medicamentos pouco utilizados na prática e que a TARV é um tratamento comprovadamente seguro e eficaz.

Os IPs Lopinavir e o Indinavir foram associados ao desenvolvimento de dislipidemia e síndrome metabólica, mas se tratam de medicamentos antigos e em desuso. Os mais usados atualmente são o Atazanavir e o Ritonavir, os quais, em nenhum estudo, foram relacionados ao aumento do risco cardiovascular. O único IP usado na atualidade que apresentou tal feito foi o Darunavir, visto que pacientes em uso prolongado (> 6 anos) apresentaram uma maior taxa de IAM e AVC, mesmo após correção de fatores de risco de DCV, como dislipidemia e carga viral (OPSOMER et al, 2018).

Já os ITRs mais comumente prescritos incluem o Tenofovir, a Lamivudina e a Zidovudina, sendo que em nenhuma pesquisa evidenciou-se alguma relação entre o uso dessas drogas com aumento do risco cardiovascular. O único fármaco dessa classe que apresentou essa associação, incluindo com AVC isquêmico, foi o Abacavir, droga menos comum no tratamento do HIV. Porém, existe um possível fator de confusão, visto que o Abacavir costuma ser prescrito para pacientes com doença renal crônica, que, por si só, já constitui um fato de risco para DCV (BOGORODSKAYA; CHOW; TRIANT, 2019).

Embora o acesso à TARV tenha aumentado significativamente em todo o mundo, uma parte substancial das PVHIV ainda tem uma contagem de CD4 inferior a 200 e grandes complicações decorrentes disso, como a alta taxa de infecções oportunistas. As principais patologias infecciosas relacionados a óbito em PVHIV são pneumonias, tuberculose e toxoplasmose. O estado infeccioso causado pela associação entre a infecção pelo HIV e o outro patógeno é capaz de gerar no organismo um estado pró-trombótico e, consequentemente, uma maior probabilidade de eventos isquêmicos (KIM et al, 2020).

Uma das infecções mais comuns associadas ao risco aumentado de AVC é a pelo herpes zóster (HZ), causada pela reativação do herpes vírus latente em gânglios nervosos. Como observado no estudo de Ku et al, o risco geral de AVC foi 1,85 vezes maior nos pacientes com infecção concomitante por HIV e HZ com duração maior que seis meses, sendo os principais fatores de risco o não recebimento de TARV e o sexo masculino. Outros fatores de risco menos significantes foram hipertensão, doença cardíaca, doença renal crônica, hiperlipidemia, hepatite C e tratamento com IPs (KU et al, 2023).

CONCLUSÃO

Apesar de possuir uma fisiopatologia ainda pouco esclarecida, a junção de fatores de risco convencionais e as modificações imunológicas e inflamatórias são os fatores determinantes no surgimento de complicações cardiovasculares na população portadora do HIV. Diante de uma elevada incidência de HIV/AIDS e uma alta prevalência de fatores de risco convencionais nesse grupo, os portadores do vírus encontram-se susceptíveis a eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral.

A detecção precoce e intervenções direcionadas a esses preditores emergem como elementos indispensáveis para diminuir as taxas de AVC entre os portadores de HIV. Portanto, destaca-se a necessidade urgente de estratégias preventivas e de gestão que visem tanto os fatores de risco convencionais quanto as alterações imunológicas causadas pelo HIV, a fim de otimizar a saúde cardiovascular e bem-estar global desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

BALDEH, Mamadu *et al*. Stroke in Sierra Leone. The stroke risk factors for people with HIV: A prospective case-control study. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, [*s. l.*], v. 32, n. 9, 2023. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37523881. Acesso em: 18 nov. 2023.

BOGORODSKAYA, Milana; CHOW, Felicia C.; TRIANT, Virginia A. Stroke in HIV. **Can J Cardiol.**, [*s. l.*], v. 35, n. 3, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400325/#R38. Acesso em: 17 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** [*s. l.*], 2018. Disponível em: http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2019/08/2018-PCDT-MANEJO-DA-INFECCAO-PELO-HIV-EM-ADULTOS.pdf. Acesso em: 10 nov. 2023.

CORBETT, Craig *et al*. Prevalence and Characteristics of HIV-Associated Stroke in a Tertiary Hospital Setting in South Africa. **Neurology**, [*s. l.*], v. 99, n. 9, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9502736/. Acesso em: 20 nov. 2023.

OKYERE, Joshua *et al*. Prevalence and factors associated with hypertension among older people living with HIV in South Africa. **BMC Public Health**, [*s. l.*], v. 22, n. 1684, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9446744/. Acesso em: 11 nov. 2023.

DU, Min *et al*. Prevalence and incidence of stroke among people with HIV. **AIDS**, [*s. l.*], v. 37, n. 11, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10399939/. Acesso em: 21 nov. 2023.

GUTIERREZ, Jose *et al*. Role of pre-stroke immunity in ischemic stroke mechanism among patients with HIV. **AIDS Care**, [*s. l.*], v. 31, n. 2, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289722/. Acesso em: 16 nov. 2023.

ISMAEL, Saifudeen. HIV Associated Risk Factors for Ischemic Stroke and Future Perspectives. **Int J Mol Sci**, [*s. l.*], v. 21, n. 15, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432359/. Acesso em: 22 nov. 2023.

KIM, Yoonjung *et al*. Trends of Cause of Death among Human Immunodeficiency Virus Patients and the Impact of Low CD4 Counts on Diagnosis to Death: a Retrospective Cohort Study. **J Korean Med Sci.**, [*s. l.*], v. 35, n. 41, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590652/. Acesso em: 22 nov. 2023.

KU, Han-Chang *et al*. Herpes zoster associated with stroke incidence in people living with human immunodeficiency virus: a nested case–control study. **BMC Infect Dis.**, [*s. l.*], v. 23, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10536781/. Acesso em: 23 nov. 2023.

OPSOMER, Magda *et al*. Evaluation of Cardiovascular Disease Risk in HIV-1-Infected Patients Treated with Darunavir. **Drugs in R&D**, [*s. l.*], v. 18, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131121/. Acesso em: 23 nov. 2023.

SARFO, Fred S. *et al*. Factors associated with incidence of stroke and heart failure among people living with HIV in Ghana: Evaluating Vascular Event Risk while on Long-Term Antiretroviral Suppressive Therapy (EVERLAST) Study. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, [*s. l.*], v. 23, n. 6, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8678797/. Acesso em: 13 nov. 2023.

ZHANG, Ling *et al*. Stroke among highly active antiretroviral therapy-naive people living with the human immunodeficiency virus in China: a retrospective study of the characteristics, risk factors, and prognosis. **BMC Infect Dis.**, [*s. l.*], v. 22, n. 4, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725276/. Acesso em: 14 nov. 2023.