

Frequência de anticorpos aos agentes etiológicos da síndrome da imunodeficiência adquirida, sífilis, hepatites virais B e C e doença de Chagas em pacientes reumatológicos em tratamento com antifator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor* - TNF)

Bárbara Santos Pires da Silva¹, Ana Cristina Endo², Ana Cristina de Medeiros³, Carla Gonçalves³, Júlio César Bertacini de Moraes³, Eloísa Bonfá⁴, Jozélio Freire de Carvalho⁵

RESUMO

Introdução: Os pacientes reumatológicos em terapia com antifator de necrose tumoral (anti-TNF, *Tumor Necrosis Factor*) são considerados imunodeprimidos. Neste sentido, a pesquisa de doenças infecciosas nesta população é imperiosa devido à alta morbidade e, por vezes, mortalidade associada a este quadro. **Objetivos:** O presente trabalho teve por objetivo avaliar a frequência de soropositividade para os seguintes agentes infecciosos: *Treponema pallidum* (sífilis), *Trypanosoma cruzii* (doença de Chagas), vírus da imunodeficiência humana adquirida (*Human immunodeficiency Virus* - HIV) e hepatites B e C (HBV e HCV, respectivamente) em pacientes recebendo terapia anti-TNF. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 143 pacientes reumatológicos em um estudo observacional, com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e outras doenças, em uso de terapia anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) no período de setembro de 2007 a novembro de 2008. Foram coletados dados clínicos e demográficos, bem como uma amostra de sangue para a análise da presença de anticorpos contra os agentes infecciosos HIV (Aids), HBV e HCV (hepatites B e C, respectivamente), *Treponema pallidum* (sífilis) e *Trypanosoma cruzii* (doença de Chagas). **Resultados:** A média de idade da população estudada foi de $45,78 \pm 12,7$ anos, sendo 60,1% do sexo feminino e 76,9% de cor branca. Treze (9%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma sorologia positiva. Nenhum dos pacientes apresentou sorologia positiva para o *Trypanosoma cruzii* (doença de Chagas), bem como para HIV. Somente dois (1,4%) indivíduos apresentaram positividade para o *Treponema pallidum* (sífilis) (ELISA positivo e VDRL negativo). A frequência de anti-HBc total foi de 5% (7/140), sendo que todos estes foram positivos também para anti-HBs. O HBsAg foi negativo em todos os pacientes. Quatro pacientes tiveram HCV positivo, sendo que dois deles tinham PCR negativo para o vírus e os outros dois foram positivos e estavam estáveis. **Conclusão:** A frequência de soropositividade para certas doenças infecciosas em pacientes em terapia com anti-TNF é baixa. Os indivíduos que merecem maior atenção são aqueles com sorologia positiva para o HCV.

Palavras-chave: infecções; HIV; fator de necrose tumoral; antifator de necrose tumoral; sífilis; doença de Chagas; hepatites virais.

Recebido em 16/12/2008. Aprovado, após revisão, em 8/05/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Trabalho realizado no Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1. Acadêmica de Biomedicina da Universidade Cidade de São Paulo

2. Enfermeira-chefe do CEDMAC

3. Médico-assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

4. Professora Titular da Disciplina de e Reumatologia da FMUSP

5. Professor Colaborador da FMUSP

Endereço para correspondência: Jozélio Freire de Carvalho. Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP. Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar, sala 3.190, Cerqueira César, São Paulo-SP, CEP: 01246-903. Tel./Fax: (11) 30617490. E-mail: jotafc@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) têm um papel importante no tratamento das doenças reumatológicas. Atualmente, no mercado brasileiro existem três medicamentos disponíveis: o etanercepte que é um análogo do receptor de TNF- α , não age diretamente na molécula do TNF- α , mas bloqueia sua ação a partir da sua ligação com os seus receptores; o infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico contra o TNF; e o adalimumabe que se diferencia do último por ser um anticorpo humanizado.¹

O uso do anti-TNF, segundo Calabrese *et al.*,² pode aumentar a suscetibilidade a patógenos intracelulares em pacientes com infecções virais crônicas. Porém, na literatura, há evidências que mostram que essa terapia pode ser segura para pacientes com hepatite C, o que não acontece com pacientes portadores da hepatite B se não houver uma associação à terapia antiviral, além de haver, também, o risco de reativação de algumas doenças granulomatosas como a tuberculose.^{3,4} As doenças reumáticas, como a artrite reumatoide, apresentam maior risco de infecção que a população geral,⁵ pois o protótipo de tratamento com os medicamentos convencionais também trazem em si maior risco de infecções.² O uso de agentes anti-TNF podem representar um acréscimo no risco de doenças infecciosas.²

Na literatura, existem pouquíssimos estudos sobre a influência da terapia com anti-TNF em pacientes com doença de Chagas e nenhum em sífilis. Na doença de Chagas, é observada uma alta concentração de TNF- α no infiltrado inflamatório associado à lesão cardíaca, levando à conclusão de que ele pode estar associado à patogênese da doença.⁶

Este estudo tem o objetivo de mostrar a frequência de anticorpos contra algumas doenças infecciosas (Aids, hepatites por vírus B e C, doença de Chagas e sífilis) em uma população de doenças reumáticas (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e outras) em terapia com anti-TNF.

PACIENTES E MÉTODOS

Esse é um estudo observacional de 143 pacientes reumatológicos apresentando artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil e outras (doença de Behçet, doença de Still), em acompanhamento no Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que estavam em terapia com anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) no período de agosto de 2007 a novembro de 2008. Dados clínicos e demográficos

foram coletados por meio da revisão dos prontuários eletrônicos (ProntMed – Prontuário Eletrônico 3.0, ProntMed, São Paulo, SP, Brasil). Foi coletada amostra de sangue para a análise de anticorpos contra as doenças infecciosas aqui estudadas.

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa e um termo de consentimento livre e esclarecido (aprovação número #1186/07) foi assinado por todos os participantes.

Testes diagnósticos: Todos os testes sorológicos foram realizados através de kits comerciais discriminados a seguir: *Sorologia para Doença de Chagas* (Biomérieux, Marcy l'Etoile, França) foi realizada pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA). A *sorologia para sífilis* foi realizada por ELISA com o uso de *Treponema* como antígeno, bem como o teste de flocculação – *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) (Symbiosys, São Paulo, Brasil). A *sorologia para HIV 1 e 2* (Vitros, EUA), bem como para o vírus da hepatite C (Vitros, EUA) foram feitas por quimioluminescência amplificada e a detecção qualitativa do RNA do vírus da hepatite C, nos casos positivos, foi realizada por reação de polimerase em cadeia (PCR). A *sorologia para o vírus da hepatite B* (Anti-HBc total, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe e Anti-HBc IgM) foi realizada pela técnica de MEIA (ELISA de micropartículas, AxSym, Illinois, EUA). A triagem inicial foi feita com anti-HBc total e anti-HBs, este último para detectar os pacientes previamente vacinados. Os exames de HIV, hepatites B e C foram todos realizados antes da exposição à terapia anti-TNF. As sorologias de sífilis e doença de Chagas foram obtidas na vigência dessa terapia.

Análise estatística: os dados foram apresentados em médias, desvios-padrão ou percentual. Foi utilizada estatística descritiva para a apresentação dos dados.

RESULTADOS

Os pacientes incluídos neste estudo apresentaram média de idade de $45,78 \pm 12,7$ anos, sendo 76,9% da cor branca e 60,1% do sexo feminino. A média de duração de doença foi de $15,2 \pm 9,4$ anos (Tabela 1).

As doenças reumatológicas aqui avaliadas foram a artrite reumatoide ($n = 63$), a espondilite anquilosante ($n = 39$), a artrite psoriásica ($n = 9$), a artrite idiopática juvenil ($n = 7$) e outras (síndrome de Reiter, doença de Still) ($n = 15$) (Figura 1).

Nenhum dos pacientes estudados apresentou sorologia positiva para a doença de Chagas, sendo todos eles assintomáticos com relação a manifestações cardíacas ou gastrointestinais. A sorologia para HIV foi também negativa em todos os participantes. Somente dois (1,4%) pacientes apresentaram

Tabela 1

Dados demográficos e duração da doença dos 143 pacientes com enfermidades reumatológicas submetidos à terapia com anti-TNF e pesquisados para doenças infecciosas

n = 143	
Média de idade, anos	45,78 ± 12,7
Sexo feminino, %	60,1%
Cor branca, %	76,9%
Duração de doença, anos	15,2 ± 9,4

Os dados são apresentados como média ± desvios-padrão ou percentual.

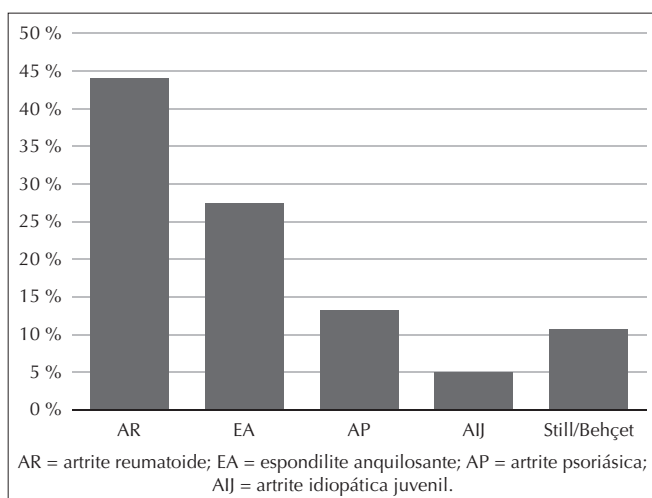


Figura 1. Distribuição das doenças reumatológicas entre 143 pacientes submetidos à terapia com anti-TNF.

positividade para sífilis. Estes dois pacientes foram positivos por ELISA e tiveram VDRL negativo. Um deles estava em uso de adalimumabe e o outro de etanercepte.

Com relação à hepatite C, quatro (2,8%) pacientes foram positivos para essa doença viral. A PCR foi realizada em todos esses pacientes, sendo negativa em dois deles e positiva nos outros dois. Os dois pacientes com PCR de vírus C negativos eram assintomáticos, relacionados com essa alteração. Entre os outros dois positivos, um deles tinha artrite psoriásica, o diagnóstico de hepatite C foi feito em 1996, sendo confirmado por histopatologia hepática que mostrou hepatite crônica ativa, com valores de aminotransferases de AST 41 U/L e ALT 62 U/L, o paciente recebeu tratamento com interferon e ribavirina com negatificação da carga viral. Estava em uso de adalimumabe. O segundo paciente com PCR positivo para hepatite C tem artrite reumatoide. Está em acompanhamento com a Hepatologia e, até o momento, não foi indicada biópsia ou tratamento. Estava em uso de adalimumabe. Esses dois pacientes estão com enzimas hepáticas normais e carga viral estável.

A soropositividade para anti-HBc total foi de 5% (7/140) e todos estes pacientes foram positivos também para o anti-HBs e negativos para o HBsAg. Todos os pacientes estavam em uso de infliximabe.

DISCUSSÃO

O presente estudo detectou baixa frequência de positividade para sorologias infecciosas em pacientes em uso de terapia anti-TNF.

Na literatura, existe apenas um estudo que mostra a associação da doença de Chagas e doenças reumáticas em pacientes em terapia com anti-TNF. O bloqueio do TNF em pacientes chagásticos pode levar a uma disfunção ventricular, o que sugere que a ausência dessa citocina pode ser deletéria ao coração, segundo Bilate *et al.*⁷ Já os estudos de Andrade *et al.*⁸ revelam que o TNF pode ser importante para a diminuição da parasitemia e também destruição do parasita. Porém, paradoxalmente, o TNF pode contribuir para a alta mortalidade em modelos experimentais, pela indução de fatores inflamatórios da fase aguda, como moléculas de adesão endotelial, mediadores químicos (citocinas e quimiocinas), fatores de crescimento, entre outros.⁹ A terapia anti-TNF poderia, teoricamente, contribuir para controlar estes efeitos do TNF.⁸

Na infecção pelo HIV, o TNF está enormemente relacionado com a patogênese dessa doença, contribuindo para a propagação do vírus, deleção de linfócitos e, também, agravamento das manifestações clínicas.^{10,11} O TNF também é capaz de aumentar a apoptose de células CD4, contribuindo para o estado imunocomprometido do paciente. O uso de medicações anti-TNF pode comprometer ainda mais o sistema imunológico do indivíduo com HIV, principalmente contra patógenos intracelulares.² No presente estudo, não houve pacientes soropositivos para HIV, sugerindo, talvez, que os indivíduos já foram previamente triados quando do recebimento dessas medicações ou, talvez, que na população reumatológica existe uma baixa frequência de indivíduos infectados pelo HIV. Entretanto, não existe na literatura trabalhos de prevalência do HIV na população com doença reumática. Adicionalmente, queixas reumatológicas podem ser um dos primeiros sinais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, ocorrendo em maior proporção dessas queixas nos indivíduos com HIV do que na população em geral.¹²⁻¹⁴

Segundo Negussie,¹⁵ citocinas que surgem no processo inflamatório, tais como TNF, interleucina-6 e 8, poderiam ser responsáveis pelos sintomas graves vistos na sífilis, como a reação de Jarisch-Herxheimer, bem como estar presente na fisiopatologia da sífilis. As lipoproteínas (LPS) produzidas pelo

agente etiológico da sífilis induzem a produção de TNF pelos macrófagos, e poderiam desempenhar um papel importante no desenvolvimento da inflamação local e das manifestações sistêmicas que caracterizam a sífilis.¹⁶ Os pacientes aqui estudados, que apresentaram positividade para sífilis, não tiveram nenhuma relação com a terapia anti-TNF, pois eram todos casos de cicatriz sorológica caracterizada por ELISA para sífilis positiva e VDRL negativo.

Os efeitos do bloqueio do TNF sobre o vírus da hepatite C já foram estudados na literatura. O anti-TNF suprime elementos do sistema imunológico, tais como citocinas e mediadores químicos (Interleucina-1, interleucina-6 e TNF), ao mesmo tempo em que estimula aspectos do mecanismo de defesa antimicrobiano, ativando as células T periféricas dirigidas contra determinados antígenos específicos.¹⁷ Outros trabalhos demonstraram que o TNF também pode causar lesão hepática, sugerindo que talvez a terapia anti-TNF possa ser benéfica^{18,19} sozinha ou associada a algum outro tratamento para hepatite C, como o emprego do interferon (INF).² Na literatura, há relatos de casos onde o paciente foi diagnosticado previamente com hepatite C, tendo sido tratado satisfatoriamente com ribavirina e interferon, obtendo controle da hepatite. Após nove anos, o paciente foi diagnosticado com artrite psoriásica e começou a receber infusões de infliximabe, tendo ocorrido diminuição da detecção quantitativa do RNA por PCR e também dos sintomas da doença reumatológica.¹⁸ Este caso é bastante semelhante a um dos casos aqui descritos.

Existem relatos quando o tratamento com infliximabe levou a uma reativação da hepatite crônica por vírus C; entretanto, ao se associar terapia antiviral como a lamivudina, houve estabilização da atividade da doença.³ Até a atualidade, cerca de 50 casos de pacientes com hepatite C foram tratados com infliximabe ou etanercepte e nenhum dos pacientes apresentou reativação do

vírus.²⁰⁻²⁴ O consenso atual é que o uso de anti-TNF em pacientes com hepatite C crônica parece ser seguro.^{3,25} A recomendação atual, devido as informações serem baseadas em relatos de casos, com insuficientes estudos prospectivos e randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, é a de realizar a monitoração seriada das aminotransferases e, talvez, da carga viral, já que existem poucos trabalhos na literatura acerca do uso dos biológicos em pacientes com hepatite por vírus C.²

Na literatura, até 2006 havia cerca de 11 casos de pacientes com hepatite B que foram tratados com anti-TNF.³ Em um desses casos, houve desaparecimento do DNA viral do soro, em dois outros onde o infliximabe foi administrado com metotrexato houve reativação da infecção viral, sendo que o tratamento com lamivudina foi capaz de inibir a replicação viral.²⁶ Em todos os casos, o uso de lamivudina pareceu prevenir ou tratar a infecção pelo vírus B.^{2,3,27} Por outro lado, existem relatos de reativação do vírus B de hepatite após o uso de anti-TNF, incluindo casos com provável associação à hepatite fulminante.³ Como mostram os nossos resultados, 7 de 140 pacientes apresentaram anti-HBc e anti-HBs positivo, sugerindo que esses pacientes já tiveram contato prévio com o vírus; entretanto, já apresentam cura sorológica da doença antes mesmo da administração do anti-TNF.

Em conclusão, é possível notar uma baixa frequência de sorologia positiva para doenças infecciosas em pacientes em terapia com anti-TNF. Nenhum paciente apresentou positividade para HIV e doença de Chagas. Uma minoria apresentava cicatriz sorológica para sífilis e hepatite B, o que não implica em dificuldades no acompanhamento desses pacientes. Dois pacientes apresentavam hepatite pelo vírus C, um deles já previamente tratado com antiviral; entretanto, a infusão de anti-TNF não trouxe nenhuma alteração clínico-laboratorial para nenhum desses indivíduos.

REFERÊNCIAS REFERENCES

1. Martin P, Medeiros AC, Goldenstein-Schainberg C. O papel dos inibidores do fator de necrose tumoral no tratamento da artrite idiopática juvenil – revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46:126-33.
2. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:ii18-ii24.
3. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20:757-90.
4. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:619-25.
5. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46:2287-93.
6. <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=170>
7. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ. TNF blockade aggravates experimental chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Microbes and Infection* 2007; 9:1104-13.
8. Andrade SG, Magalhães A, Pessina DH. Importance of TNF-alpha in the course of acute infection with *Trypanosoma cruzi*: influence of its inhibition by pentoxifylline treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103:21-6.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins e Conran. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. In: Kumar, Abbas, Fausto. *Inflamação aguda e Crônica*. São Paulo: Elsevier, 2005, p.73.
10. Lane BR, Markovitz DM, Woodford NL. TNF-alpha inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression. *J Immunol* 1999; 163:3653-61.
11. Herbein G, Khan KA. Is HIV infection a TNF receptor signalling-driven disease?. *Trends Immunol.* 2008; 29:61-7.
12. Oliveira RL, Salgado MC, Dancour MA. Síndromes e manifestações reumáticas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *An. Acad. Nac. Med* 2002; 162:18-22.
13. Batista RS, Gomes AP, Nacif MS. Manifestações reumáticas da síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44:339-46.
14. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20:92-9.
15. Negussie Y, Remick DG, DeForge LE. Detection of Plasma Tumor Necrosis Factor, Interleukins 6, and 8 during the Jarisch-Herxheimer Reaction of Relapsing Fever. *J. Exp. Med* 1992; 175:1207-12.
16. JD Radolf, MV Norgard, ME Brandt. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. Analysis using a CAT reporter construct. *J. Immunol.* 1991; 147:1968-74.
17. Cravo AR, Tavares V, Silva JC. Terapia anti-TNF alfa na espondilite anquilosante. *Acta Med Port* 2006; 19:141-150.
18. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pырpasopoulou A. Inhibition of TNF α does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26:261-64.
19. Marotte H, Fontanges E, Bailly F. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatol.* 2007; 46:97-9.
20. Galeazzi M, Giannitti C, Manganeli S. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmunity Reviews* 2008; 8:100-03.
21. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51:800-4.

22. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1078–82.
23. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004; 31:107-9.
24. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26:1127–9.
25. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D *et al.* Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic C virus infection. *Rheumatology* 2008;35:1944-9.
26. Ostuni P, Botsios C, Punzi L. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann. Rheum Dis.* 2003; 62:686-7.
27. Roux CH, Brocq O, Breuil V. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatol.* 2006; 45:1294-97.