

ARTRITE REACTIVA EM PACIENTES INFECTADOS
PELO HIV: ASPECTOS IMUNOPATOGÊNICOS

Licia Maria Henrique da Mota,* Jamille Nascimento Carneiro,* Rodrigo Aires Corrêa Lima**

Leopoldo Luiz dos Santos Neto*** Francisco Aires Corrêa Lima*

Resumo

A artrite reactiva (ARe) é uma doença reumática cuja imunopatogenia envolve uma série de mecanismos, ainda incompletamente compreendidos. Existe uma associação mais frequente com antígenos de histocompatibilidade da classe I-HLA-B27 e história de infecções gastrointestinais ou genitourinárias prévias. O mimetismo molecular entre antígenos bacterianos e próprios sugere a possibilidade de reação cruzada como mecanismo da doença. A pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) alterou o perfil de ocorrência de uma série de doenças reumáticas, entre elas a ARe, que parece ser mais frequente, mais grave e refratária ao tratamento habitual nos pacientes infectados pelo retrovírus. A intensidade das manifestações articulares e extra-articulares da ARe torna muitas vezes necessária a utilização de drogas imunossupressoras nesses pacientes. O tratamento, diante da imunodepressão decorrente da própria retrovirose, torna-se um dilema para o reumatologista. O HIV parece ter um papel nos principais mecanismos da imunopatogênese da ARe, seja atuando como agente artrítogênico direto, seja ocasionando uma disfunção imunitária na relação linfócitos T CD4 / T CD8, levando à desregulação na produção de citocinas ou, nos estágios de imunodepressão avançada, predispondo à infecção por outros patógenos artrítogênicos. A utilização de terapias anti-retrovirais altamente ativas (HAART) modificou o perfil de manifestações reumáticas e a imunopatogenia da associação HIV/ARe. A compreensão dos mecanismos imunopatogênicos básicos da ARe em pacientes infectados pelo HIV é

ponto primordial para a tentativa de elucidação das muitas dúvidas ainda existentes.

Palavras-chave: Artrite Reactiva; HIV; AIDS; Imunologia; Imunopatogenia

Abstract

Reactive arthritis (ReA) is still an incompletely understood rheumatic disorder whose immunopathogeny involves several mechanisms. There is an association with Class-I histocompatibility antigens HLA-B27 and history of previous gastrointestinal or genitourinary infections. The molecular mimicry between bacterial and self antigens suggests the possibility of cross reactivity as a disease mechanism. The infection pandemics by the human immunodeficiency virus (HIV) changed the profile of the occurrence of a number of rheumatic diseases, including ReA, which appears to be more frequent, more severe and refractory to the usual treatment for retrovirus-infected patients. The intensity of articular and extra-articular manifestations of ReA often makes the use of immunosuppressant drugs in these patients necessary. Due to the immunosuppression resulting from the retrovirose itself, the treatment becomes a dilemma for rheumatologists. HIV seems to play a role in the main ReA immunopathogenesis mechanisms, either acting as direct arthritogenic agent or causing an immune dysfunction in the CD4 T lymphocytes / T CD8 relationship, leading to the deregulation in the production of cytokines or, in advanced immunosuppression stages, predisposing to infection by other arthritogenic pathogens. The use of highly active anti-retroviral therapy (HAART) has changed the profile of rheumatic events and the immunopathogeny of the HIV/ReA association. The understanding of the basic ReA immunopathogenic mechanisms in HIV-infected patients is vital in the

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (UnB)

** Serviço de Reumatologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF)

***Clínica Médica do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

Quadro I. Manifestações reumáticas associadas à infecção pelo HIV e terapia anti-retroviral

Manifestação	Prevalência (%)
Artralgia	3,9-40
Miopatias <i>Polimiosite, dermatomiosite, miopatia da caquexia, piomiosite, miosite do HIV, miosite do HTLV-I, miopatia da zidovudina (AZT), rabdomiólise</i>	5-40
Espondiloartropatias <i>Artrite reactiva, artrite psoriásica, espondiloartropatia indiferenciada</i>	1,0-15,0
Vasculites <i>Poliarterite nodosa, Churg-Strauss, poliangeíte microscópica, púrpura de Henoch-Schonlein, angeíte linfocítica benigna, granulomatose linfomatóide, linfoma angiocêntrico, angeíte primária de sistema nervoso central</i>	1,0-40,0
Síndrome sicca <i>Síndrome de Sjögren, síndrome sicca secundária ao uso de medicações</i>	0,5-38
Fibromialgia	2,0-35
Fenômeno de Raynaud	1,0-17,0
Artrite <i>Artrite associada ao HIV, artrite associada ao Indinavir</i>	5,0-12
Síndrome dolorosa articular	4,1-10
Tendinite associada ao HIV	2,0-5,0
Artrite séptica	0,2- 3,5
Discite infecciosa	0,3-1,0
Outras infecções músculo-esqueléticas <i>Tuberculose, micobacterioses atípicas, angiomatose bacilar</i>	< 1,0
Processos neoplásicos <i>Linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi</i>	< 1,0
Outras manifestações <i>Síndrome lúpus-like, síndrome de Sweet, doença de Behçet, síndrome da infiltração linfocítica difusa, necrose avascular, osteoporose, gota, osteoartropatia hipertrófica, síndrome da reconstituição imunitária</i>	< 1,0

Adaptado das referências 6,12-15.

attempt of elucidating many still existing questions.

Keywords: Reactive Arthritis; HIV; AIDS; Immunology; Immunopathogeny.

Introdução

A artrite reactiva (ARe), classificada entre as espondiloartropatias, pode ser definida como uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada primordialmente por sinovite asséptica que ocorre, em geral, em indivíduos geneticamente predispostos, duas a quatro semanas após uma infecção à distância, mais comumente envolvendo os tratos gastro-intestinal e genitourinário.¹ Via de regra se apresenta como uma oligoartrite assimétrica, afetando as grandes articulações de membros inferiores. Ma-

nifestações extra-articulares, como conjuntivite, uveíte, entesopatia, uretrite, balanite e ceratodermia blenorragica podem acontecer.²

A ARe predomina no sexo masculino e acomete principalmente adultos jovens com vida sexual ativa. Sua incidência anual estimada é de 30-40 por 100.000 habitantes,³ sendo variável de acordo com a população analisada.⁴ A presença do antígeno de histocompatibilidade da classe I HLA-B27 e a história de infecção prévia, de etiologia principalmente entérica e urogenital⁵ têm sido associados com o desenvolvimento da ARe.

Existem vários agentes infecciosos associados à ARe. A partir de 1987, uma série de publicações têm descrito a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes com espondiloartropatias.⁶ Além do aumento na prevalência da ARe nos pacientes com infecção pelo HIV, têm-

-se observado um pior prognóstico da espondiloartropatia – nos indivíduos infectados pelo HIV, a ARe parece ter um curso mais grave, progressivo e refratário ao tratamento convencional.⁶⁻⁸

Embora alguns dos fatores envolvidos no desencadeamento da ARe sejam conhecidos, diversos aspectos de sua imunopatogenia, como a participação de fatores indutores, protetores ou moduladores da progressão da doença estão pouco estudados. Existem ainda vários questionamentos sobre a associação da ARe e infecção pelo HIV.

Nesse artigo, são revistos conceitos da associação entre a infecção pelo HIV e o curso da ARe, princípios da imunopatogenia da ARe e da co-existência das duas condições. O estudo da imunopatogenia dessa associação é ponto primordial para a tentativa de elucidação das muitas dúvidas ainda existentes.

Artrite Reactiva e Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV tornou-se uma pandemia, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas.⁹ Dentre essas manifestações, um grande número de sintomas reumáticos e fenômenos imunológicos têm sido descritos.^{8,10}

Estudos prospectivos com pacientes infectados pelo HIV, sobretudo aqueles relativos a indivíduos do continente africano, forneceram uma evidência do papel direto da infecção pelo HIV no desencadeamento de uma série de manifestações articulares, conforme observado no Quadro I.^{5,11-14}

Embora algumas séries reportem que manifestações reumáticas ocorrem em até 40% dos pacientes HIV positivos,¹⁵ esse valor varia amplamente conforme a população estudada. Em Congo-Brazzaville a infecção pelo HIV foi relatada como a principal causa de internação e de sintomas articulares.¹⁶ Esses sintomas podem se manifestar em qualquer momento da evolução da doença, mas parecem ser mais frequentes nos estágios tardios da infecção (AIDS).⁹ A espondiloartropatia chega a ser diagnosticada em até 10% dos pacientes infectados pelo HIV.⁵ Segundo Njobvu, a ARe é a desordem inflamatória mais comum na população negra da Zâmbia, apresentando forte associação com a infecção pelo HIV.¹⁷ Um estudo prospectivo de 5 anos, que acompanhou 170 pacientes que preencheram critérios para ARe, concluiu que a ARe associada ao HIV, na Zâmbia negra, segue frequentemente um curso acelerado, com forte ten-

dência a recaídas, ocorrência precoce de erosões, deformidades articulares e cronificação do quadro. As características clínicas e radiográficas foram, em geral, semelhantes aos dos pacientes HLA B27 positivos não infectados pelo HIV, embora os pacientes HIV-positivos tenham tido uma maior frequência de uveíte, ceratodermia e onicólise.¹⁸ Na série de Buskila,¹⁹ manifestações cutâneas foram frequentes, incluindo seborréia, ceratodermia blenorragica, psoríase e lesões psoriasiformes, além de eritema malar, não sendo incomum a ocorrência simultâneas de diferentes lesões.

As manifestações articulares da ARe são semelhantes aquelas observadas nos indivíduos sem infecção pelo HIV, exceto pela menor frequência de acometimento de mãos, punhos e dactilite multidigital, entre os pacientes infectados pela retrovírose. A doença axial e a sacroileíte radiológica são raras.¹² O curso clínico é variável, desde um quadro leve, facilmente controlado pelo uso de anti-inflamatórios até um quadro severo, caracterizado por periostite e múltiplas erosões à radiografia, com pouca resposta ao tratamento.²⁰ Embora haja controvérsias, o diagnóstico da ARe também parece alterar a evolução natural da AIDS, sendo o prognóstico pior naqueles com doença articular de base.²¹

O tratamento da ARe associada à infecção pelo HIV ainda é controverso, especialmente devido à potencial exacerbação da infecção viral pelo uso de drogas imunossupressoras. No entanto, se o paciente não responde à terapia sintomática convencional, deve-se empregar corticosteróides e drogas modificadoras da doença (DMARDs), particularmente nos casos de evolução persistente e progressiva.¹² Quanto à corticoterapia, embora faltem estudos controlados, doses altas de esteróides, utilizadas por períodos relativamente curtos, parecem controlar as manifestações articulares, sem toxicidade significativa. Extrapolações dos resultados do uso de corticóides para tratamento adjuvante da pneumocistose pulmonar e do próprio HIV sugerem uma margem de segurança para esse tratamento.¹² O uso do corticóide intra-articular é considerado seguro, desde que se descarte a possibilidade de artrite séptica.⁹ Entre os DMARDs, a hidroxicloroquina é considerada eficaz e segura, sugerindo-se possíveis propriedades anti-retrovirais para essa droga. A sulfassalazina e a ciclosporina são consideradas seguras e eficazes, mas a experiência com a segunda é limitada.⁹ Embora existam relatos de elevação rápida da carga viral em

pacientes em uso de metotrexato (7,5 a 15 mg/semana)²² em geral se considera que a droga pode ser utilizada em pacientes infectados pelo HIV, mesmo com AIDS, desde que estejam em uso de terapia antiretroviral e quimioprofilaxia para pneumocistose.¹²

Existem controvérsias quanto à associação entre os níveis de TNF e de HIV-RNA entre os pacientes infectados pela retrovirose.²³ A terapia com agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) tem sido proposta como uma alternativa viável para pacientes com infecção por HIV, sem AIDS, com ARe refratária aos demais DMARD. Um estudo retrospectivo não observou efeitos adversos significativos atribuídos a esse tipo de terapia, sendo que as contagens de linfócitos T CD4 e os níveis de carga viral permaneceram estáveis durante o tratamento.²⁴ A população estudada, no entanto, tinha características bastante particulares quanto ao controlo da infecção retroviral, não devendo esses resultados ser extrapolados para outros grupos de pacientes.

Há relatos de pacientes que apresentam deterioração do quadro articular, a despeito da terapia com DMARD, mas que melhoram marcadamente com o uso das novas terapias anti-retrovirais altamente ativas (HAART), o que é acompanhado por aumento significativo da contagem linfocitária.²⁵ A utilização dos esquemas HAART vem provocando uma alteração marcante no perfil das doenças reumáticas associadas à infecção pelo HIV. A análise longitudinal de uma coorte de 395 pacientes infectados, acompanhados entre os anos de 1989 a 2000, mostrou um declínio significativo na ocorrência de ARe e outras espondiloartropatias. Outras doenças reumáticas foram descritas, incluindo casos de sarcoidose, artrite associada à doença auto-imune tireoideana e doenças do colágeno diversas. Essa mudança do padrão de manifestações reumáticas da doença, atribuída em grande parte ao uso dos esquemas HAART, seria decorrente do aumento da sobrevida dos pacientes, das alterações no perfil da resposta imunitária e das mudanças metabólicas que acompanham o uso das novas drogas.²⁶

Imunopatogenia da Artrite Reactiva

O entendimento da imunopatogenia da ARe e sua associação com a infecção pelo HIV é dependente, primeiramente, da compreensão dos agentes desencadeantes e dos mecanismos envolvidos na

resposta imunitária natural nessa espondiloartropatia.

Aspectos genéticos

Os antígenos de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) têm forte relação com a ARe. São moléculas de 44 kDa associadas a uma proteína monomórfica de 12 kDa, a $\beta 2$ microglobulina, expressadas por um heterodímero na superfície de muitos tipos celulares. A função dessas moléculas é a ligação a peptídeos específicos, gerados por proteólise, e apresentação desses peptídeos para células T CD8+ que expressem receptores apropriados.²⁷ O HLA-B27 é um alelo sorologicamente definido do locus-B de classe I do MHC. Tem vários subtipos que variam de HLA-B*2701 a HLA-B*2712.²⁸ Há uma associação entre esses subtipos do HLA-B27 e espondiloartropatias. Na ARe a ocorrência do HLA-B27 varia de uma forma geral entre 50-90% e tem sido notada uma frequência muito maior de HLA-B27 nas formas crônicas da doença (>90%), quando comparadas com aquelas de curta duração.²⁹ Na presença do HLA-B27, há um importante papel das células T CD8+, já que as moléculas de MHC de classe I levam a uma indução de seleção tímica positiva de linfócitos T CD8+ e apresentação de antígenos para essas mesmas células na periferia. Por essa razão, uma depleção de células T CD4+ com desregulação da razão de células CD4+/CD8+, levando ao aumento dessas últimas, é capaz de induzir o aparecimento da ARe.²⁷

Outros genes, além daqueles que codificam o HLA-B27, estão associados ao surgimento de casos de espondiloartropatias. Um polimorfismo nos alelos da TAP1 e TAP2, independente do HLA-B27, foi correlacionado a uma maior susceptibilidade à ARe.³⁰ Em Taiwan, os alelos SLC 11A1 274T e 823C são associados à susceptibilidade à ARe, independente do HLAB27.³¹

Papel dos agentes infecciosos

Uma das hipóteses para explicar a imunopatogenia da ARe é a de que uma infecção, geralmente gastrointestinal ou genitourinária, causada por patógenos intracelulares, desencadearia, no caso da ARe, uma resposta imunitária T CD8+. Esses microorganismos são patógenos intracelulares, e a resposta naturalmente mais efetiva seria mediada por linfócitos T CD4+, e não por T CD8+. A resposta artritogênica poderia envolver peptídeos bacterianos que se ligariam ao HLA-B27 e seriam apre-

sentados às células T CD8+. Paralelamente à indução dessa resposta imunitária, na ausência de uma resposta imunológica efetiva, com eliminação do patógeno, ocorreria uma disseminação sistêmica dos antígenos microbianos, inclusive para tecidos distantes, como a sinóvia. Nesse modelo, a inflamação articular poderia resultar da persistente reatividade e de uma baixa eliminação dos produtos microbianos dentro da sinóvia.^{32,33} O papel exato do HLA-B27 na imunopatogenia da ARe permanece ainda pouco conhecido, mas sua presença parece prolongar significativamente a sobrevida de microorganismos artrtrógenos como *Y. enterocolitica* e *S. enteritidis*.³⁴ Pacientes com diagnóstico ARe e HLA-B27 positivo apresentam reatividade neutrofílica aumentada, o que pode exacerbar a reação inflamatória imune inata.³⁵ Existem evidências consideráveis que uma infecção bacteriana antecede e está envolvida no desencadeamento da ARe. Geralmente as infecções envolvidas são de origem entérica³⁶ ou urogenital² com um grande número de microorganismos intracelulares obrigatórios e facultativos envolvidos, incluindo *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* ou *Salmonella typhimurium*. Outros microorganismos, como *Clostridium difficile*³⁷ e parvovírus humano B19³⁸ também são relatados como agentes menos comumente relacionados à ARe.

Dentro da membrana e líquido sinoviais são encontrados linfócitos T ativados em maior número, e esse achado parece resultar da resposta local aos antígenos bacterianos presentes nos tecidos sinoviais. A persistência desses produtos dos microorganismos permite a perpetuação da resposta inflamatória.³³ Os componentes bacterianos específicos responsáveis pelo desencadeamento da resposta imunitária não são conhecidos. A determinação desses componentes poderia trazer grandes contribuições para o esclarecimento da imunopatogenia da ARe e para a determinação de um teste sorológico diagnóstico, até ao momento inexistente. Lacoste e colaboradores recentemente sugeriram que proteínas da membrana externa (PME), contra as quais anticorpos foram encontrados tanto no soro quanto no fluido sinovial de uma paciente com ARe, poderiam ser um dos antígenos bacterianos específicos responsáveis pelo desencadeamento da ARe.³⁹ A persistência da bactéria desencadeante, bem como a presença de outras bactérias no foco da infecção, pode ser importante na cronificação da ARe. Duas formas de persis-

tência bacteriana, relacionadas à deficiência de parede celular bacteriana ou presença de biofilmes bacterianos são descritas, sendo ambas importantes para a compreensão da imunopatogenia da ARe e para a possível elaboração de esquemas antibioticoterápicos para o tratamento.⁴⁰

A ocorrência de ARe em um paciente com diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X, desencadeada por infecção por *Campylobacter coli*, corrobora a hipótese de que a ARe possa ser induzida de forma independente da imunidade humoral, já que os níveis de imunoglobulinas são extremamente baixos nessa deficiência grave de linfócitos B.⁴¹

Mimetismo molecular

O mimetismo molecular, ou seja, a presença de pequenas regiões de antígenos humanos idênticos a sequências de proteínas expressas pelo microorganismo infectante, levando a uma reatividade cruzada, é uma outra hipótese levantada para explicar a imunopatogenia da ARe.³³

Outros mecanismos

Alterações nos níveis de citocinas também parecem ser importantes na imunopatogenia dessa espondiloartropatia. As células T de pacientes com ARe apresentam um perfil de secreção de citocinas típica de células T regulatórias, com elevados níveis de IL-10.⁴² Tem-se também relatado maiores concentrações de IL-17, IL-6 e TGF- β e IFN γ no fluido sinovial dos pacientes com ARe, em relação aqueles com artrite reumatóide, sugerindo que células Th1 e Th17 possam ser os principais agentes inflamatórios na ARe.⁴³

A Figura 1 mostra de forma esquemática os fatores envolvidos na imunopatogenia da ARe.

Artrite Reactiva e Infecção Pelo HIV – Aspectos Imunopatogênicos

A participação do HIV nos mecanismos anteriormente propostos para explicar a imunopatogênese da ARe é ainda controversa,⁶ a começar pelo papel do HLA-B27 na associação das duas condições. Alguns autores relatam associação entre o HLA-B27 e a ocorrência de ARe em indivíduos infectados pelo HIV, independente do número de células T CD4 circulantes. Segundo essa teoria, indivíduos geneticamente predispostos desenvolveriam ARe quando infectados pelo HIV, e o retrovírus pode-

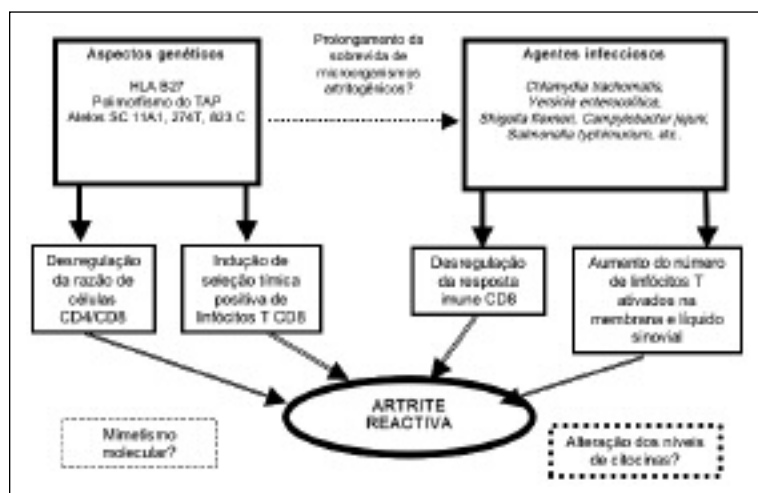


Figura 1. Representação esquemática dos fatores envolvidos na imunopatogenia da ARe.

ria ser um estímulo direto ou indireto para o desencadeamento do quadro.⁴⁴ Por outro lado, há publicações indicando que, entre os pacientes africanos infectados pelo HIV, não há associação entre a ARe e o HLA-B27.¹⁷ Várias hipóteses têm sido aventadas para tentar explicar a imunopatogenia da associação entre ARe e infecção pelo HIV. No estudo de Malta⁴⁵ uma das teorias propostas é a de que a AIDS predisporia o indivíduo a infecções bacterianas, virais e parasitárias, causadas por microorganismos artríticos, que favoreceriam a ocorrência da ARe. Uma outra possibilidade seria a de que a disfunção imunológica causada pela AIDS resultaria em um aumento do número de células T CD8+, com redução das células T CD4+, o que resultaria em modificação da regulação imunitária, com possível indução da ARe.⁴⁶ Uma terceira hipótese, menos aceita, é a de que a ativação imunitária causada pela ARe poderia ativar uma infecção latente por HIV.⁴⁵

Deve-se levar em consideração alguns possíveis confundidores nesses estudos: a re-infecção com persistência do agente artrítico devido à promiscuidade sexual, diferentes desenhos de estudos, grupos diversos de pacientes estudados (como, por exemplo, homossexuais e usuários de droga intra-venosa), diferentes estágios da infecção pelo HIV e possíveis divergências regionais na epidemiologia do vírus. Os trabalhos de Mills⁴⁷ e Cuellar⁹ sugerem que a desregulação na produção de citocinas decorrente da infecção pelo HIV promoveria um direcionamento da resposta imunitária de Th1 para Th2. A ativação imunitária pode-

ria ser decorrente da ação direta e do potencial artrítico do HIV, mesmo em estágios precoces da infecção. A Figura 2 mostra de forma esquemática o mecanismo proposto para a imunopatogenia da ARe em pacientes infectados pelo HIV.

O tratamento imunossupressor eventualmente empregado para o tratamento da ARe teria também um papel importante nas modificações do padrão de resposta imunológica em pacientes infectados pelo HIV. Sugere-se que uma resposta dos linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTL) intensa possa ser a causa do controle eficiente do HIV-1 em pacientes infectados

pelo vírus que não desenvolvem sintomas clínicos da doença, mesmo após longo período de exposição. Harrer T e col⁴⁸ relataram o caso de um paciente infectado pelo HIV, HLA-B27 positivo, com contagem de linfócitos T CD4 normal e carga viral inferior a 200 cópias/mL, sem terapia antiretroviral, que demonstrava uma resposta CTL HIV específica muito intensa. Esse paciente desenvolveu um quadro de ARe desencadeada por uma infecção aguda por *Chlamydia trachomatis*, necessitando de tratamento com esteróides, anti-inflamatórios e hidroxiquina. A análise das células T HIV-1 específicas revelou uma alta frequência de antígenos CTL HIV-1 gag específicos no sangue e fluido sinovial, enquanto as células CD4 anti-gag somente foram detectadas no sangue periférico. Análise complementar demonstrou que as células T gag específicas tinham predominantemente como alvo o epítipo CTL restrito ao HLA B27 KRWI-ILGLNK (KK10). A terapia imunossupressora com prednisona associou-se à moderada elevação da viremia pelo HIV-1 e redução tanto no número quanto na produção de CTL KK10 específico, indicando que a inibição da função CTL contribui para o aumento da carga viral.⁴⁸

A utilização da terapia HAART nos pacientes infectados pelo HIV associou-se à diminuição da replicação viral e aumento na contagem periférica dos linfócitos T CD4. A restauração do sistema imune, além de controlar e prevenir infecções oportunistas, pode desencadear uma resposta inflamatória a patógenos ocultos (por exemplo, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*,

cytomegalovírus e hepatites B e C. Essa condição é conhecida como «síndrome da reconstituição imunitária» ou «síndrome da restauração imunitária», muitas vezes associada a sintomas musculoesqueléticos. Da mesma forma, o aparecimento *de novo* de doenças auto-imunes possivelmente ocultas como sarcoidose, tireoidite e artrite inflamatória auto-imunes, também têm sido descritas após introdução da terapia HAART. Paralelamente, estudos prospectivos e transversais têm demonstrado uma significativa queda da incidência das espondiloartropatias, especialmente ARe e artrite psoriásica, após o início da terapia HAART.²⁶

A infecção pelo HIV parece ter um papel direto no desencadeamento de uma série de manifestações

A compreensão dos aspectos imunopatogênicos da associação entre a ARe e a infecção pelo HIV

é essencial para o manejo adequado desses pacientes. Os reumatologistas precisam estar atentos às mudanças nos padrões de ocorrência das manifestações reumáticas decorrentes dos esquemas HAART, a fim de prover o diagnóstico e tratamento adequados para os pacientes infectados pelo HIV que apresentem doenças reumáticas.

Correspondência para:

Licia Maria Henrique da Mota
SHIS QI 23 conjunto 02 casa 09, Lago Sul
CEP: 71660020,
Brasília- DF- Brasil
Email: licia@unb.br

Referências:

1. Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:21-36
2. Butrimiene I, Ranceva J, Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:459-462
3. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J* 2006;82:443-456
4. Collantes E, Zarco P, Muñoz E et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONER) extended report. *Rheumatology* 2007;46:1309-1315
5. Cuellar ML. HIV Infection-Associated Inflammatory Musculoskeletal Disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:403-421
6. Altman EM, Centeno LV, Mahal M, Bielory L. AIDS-associated Reiter's syndrome 1994;72:307-316
7. Keat A. HIV and overlap with Reiter's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:363-377
8. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:147-166
9. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:579-593
10. Biviji AA, Paiement GD, Steinbach LS. Musculoskeletal manifestations of human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:312-320
11. Wegrzyn J, Livrozet JM, Touraine JL, Miossec P. Rheumatoid arthritis after 9 years of human immunodeficiency virus infection: possible contribution of tri-therapy. *J Rheumatol* 2002;29:2232-2234
12. Medina-Rodríguez F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:145-161
13. Simms RW, Zerbin CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;92:368-374
14. Libman BS, Quismorio FP Jr, Stimmmer MM. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1995;22:351-355
15. Medina F, Pérez-Saleme L, Moreno J. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:891-912
16. Bileckot R, Mouaya A, Makuwa M. Prevalence and clinical presentations of arthritis in HIV-positive patients seen at a rheumatology department in Congo-Brazzaville. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:549-554
17. Njobvu P, McGill P, Kerr H, Jellis J, Pabee J. Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998;25:1553-1559
18. Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol* 2005;32:1299-1304
19. Buskila D, Langevitz P, Tenenbaum J, Gladman DD. Malar rash in a patient with Reiter's syndrome-a clue for the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17:843-845
20. Winchester R, Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol* 1988;74:89-93
21. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatol Int* 1989;9:137-141
22. Naides SJ. Viral arthritis including HIV. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:337-342
23. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:407-411
24. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-Tumor Necrosis Factor therapy in HIV positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-712
25. McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H et al. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:696-698
26. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:166-174
27. Abbas AK, Lichtman AH. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. In: Abul KA, Andrew HL, Jordan SP. *Cellular and Molecular Immunology*. Boston,; Editor Elsevier Health Sciences, 2005:96-114
28. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007;6:183-189
29. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:863-883
30. Barron KS, Reveille JD, Carrington M, Mann DL, Robinson MA. Susceptibility to Reiter's syndrome is as-

- sociated with alleles of TAP genes. *Arthritis Rheum* 1995;38:684-689
31. Chen YJ, Lin CH, Ou TT et al. Solute carrier family 11 member A1 gene polymorphisms in reactive arthritis. *J Clin Immunol* 2007;27:46-52
 32. Thiel A, Wu P, Lanowska M, Dong J, Radbruch A, Sieper J. Identification of immunodominant CD4+ T cell epitopes in patients with Yersinia-induced reactive arthritis by cytometric cytokine secretion assay. *Arthritis Rheum* 2006;54:3583-3590
 33. Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:110-116
 34. Kuon W, Kuhne M, Busch DH et al. Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathy. *J Immunol* 2004; 173:4859-4866
 35. Kuuliala K, Orpana A, Leirisalo-Repo M, Repo H. Neutrophils of healthy subjects with a history of reactive arthritis show enhanced responsiveness, as defined by CD11b expression in adherent and non-adherent whole blood cultures. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:934-947
 36. Garg AX, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Clark WF, Ouimet J. Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis. *J Rheumatology (Oxford)* 2008;47:200-204
 37. Putterman C, Rubinow A. Reactive arthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:420-426
 38. Hannu T, Hedman K, Hedman L, Leirisalo-Repo M. Frequency of recent parvovirus infection in patients examined for acute reactive arthritis. A study with combinatorial parvovirus serodiagnostics. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:297-300
 39. Lacoste MG, Cargnelli DE, Tamashiro H, Di Genaro MS. Study of predominant bacterial antigens triggering antibody response in *Salmonella* reactive arthritis: apropos of a case. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:220-224
 40. Astrauskiene D, Bernotiene E. New insights into bacterial persistence in reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:470-479
 41. Arai A, Kitano A, Sawabe E, Kanegane H, Miyawaki T, Miura O. Relapsing *Campylobacter coli* bacteremia with reactive arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Intern Med* 2007;46:605-609
 42. Appel H, Neure L, Kuhne M, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. An elevated level of IL-10- and TGFbeta-secreting T cells, B cells and macrophages in the synovial membrane of patients with reactive arthritis compared to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:435-440
 43. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2007;34: 2285-2290
 44. Medina-Rodríguez F. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1880-1884
 45. Malta JBNS, Milanelo D, Carvalheiro FAR, Silva MV. Reiter's syndrome associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis* 2002;6:40-46
 46. de Mello e Silva AC, Boulous M. Reiter's syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998;53:202-204
 47. Mills OF, Saradarian KA. Reiter's syndrome and HIV infection. *J Fam Pract* 1991;33:294-296
 48. Harrer T, Beuerle M, Bergmann S, Eismann K, Harrer EG. Inhibition of HIV-1-specific T-cells and increase of viral load during immunosuppressive treatment in an HIV-1 infected patient with *Chlamydia trachomatis* induced arthritis. *J Clin Virol* 2005;34:224-230

XI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica

Hotel Tivoli Tejo, Lisboa
2-3 de Outubro de 2008