

## *Uso de infliximabe em paciente com artrite reumatoide e hepatite B crônica*

Eloisa Doubrawa<sup>1</sup>, Renê Augusto de Mattos Ricca<sup>1</sup>, Tiago Osternack Malucelli<sup>1</sup>,  
Vanessa Irusta Dal Pizzol<sup>1</sup>, Danilo Hamilko de Barros<sup>2</sup>, Eduardo Santos Paiva<sup>3</sup>

### RESUMO

Os agentes anti-TNF- $\alpha$  emergiram como potente tratamento para os pacientes com artrite reumatoide que não respondem às drogas modificadoras de doença convencionais. Por induzir à imunossupressão, essas drogas têm como principal complicação o aumento da suscetibilidade a várias infecções. A reativação do vírus da hepatite B (HBV) é um dos efeitos colaterais mais preocupantes em pacientes recebendo agentes anti-TNF- $\alpha$  com infecção pelo HBV. Descrevemos o caso de um paciente de 56 anos com quadro de hepatite B estável, com boa resposta à associação dos antivirais lamivudina e tenofovir quando iniciou infliximabe. O paciente obteve boa resposta ao anti-TNF- $\alpha$ , atingindo remissão da doença. Durante os 30 meses de tratamento com o biológico, manteve função hepática estável, sem reativação do HBV.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, hepatite B, terapêutica.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### INTRODUÇÃO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é um mediador envolvido na inflamação e na resposta imune celular, desempenhando importante papel no sistema de defesa frente a um processo infeccioso.<sup>1</sup> Na infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), essa citocina promove aumento do *clearance* viral, por meio da inibição da replicação do HBV nos hepatócitos. Já na hepatite C crônica, seu papel no controle da replicação viral não parece ser fundamental, apesar de desempenhar ações diferentes, como a indução de apoptose de hepatócitos, a manutenção da resposta inflamatória e a contribuição na gênese da fibrose hepática.<sup>2</sup>

Os agentes anti-TNF- $\alpha$ , utilizados no tratamento de artrite reumatoide (AR) e de outras doenças autoimunes, têm como principal complicação o aumento da suscetibilidade a várias infecções. O risco torna-se maior em indivíduos infectados cronicamente, e a imunossupressão induzida pela medicação pode promover reativação do processo infeccioso.

O infliximabe (IFX) é um dos agentes biológicos mais utilizados no tratamento de pacientes com AR. De acordo

com a literatura, sua segurança e eficácia ainda não estão bem-estabelecidas quando utilizado em pacientes com AR em vigência de infecção pelo HBV.

Descrevemos o caso de um paciente do gênero masculino portador de AR e de hepatite B crônica, em uso de lamivudina e tenofovir, utilizando IFX por 30 meses sem reativação do HBV durante todo o tratamento.

### RELATO DE CASO

Paciente masculino, 56 anos, com AR e fator reumatoide positivo iniciada há 11 anos. Há cinco anos, quando iniciou acompanhamento reumatológico, descobriu ser portador de hepatite B crônica.

Em sua primeira consulta em nosso serviço, apresentava doença ativa, com rigidez matinal de 30 minutos, tendo ao exame físico sinovite em punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, além de velocidade de hemossedimentação (VHS) 12 mm/h, proteína C-reativa (PCR) 0,5 mg/dL (<0,33) e DAS28 (*Disease Activity Score* 28) 5,63. Nos achados radiográficos havia presença de erosões na quinta articulação

Recebido em 21/02/2011. Aprovado, após revisão, em 08/05/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC/UFPR.

1. Residente em Reumatologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC/UFPR

2. Residente em Clínica Médica, HC/UFPR

3. Professor-Assistente de Reumatologia, HC/UFPR

Correspondência para: Eloisa Doubrawa. Rua Nilo Cairo, 36/105 – Centro. Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80060-050. E-mail: eloisadoubrawa@yahoo.com.br

metatarsofalangeana esquerda, segunda metacarpofalangeana direita e segunda interfalangeana proximal direita. O paciente encontrava-se sem medicação para tratamento da AR, mas já havia feito uso de difosfato de cloroquina 250 mg por seis meses. Quanto ao quadro de hepatite B, estava fazendo uso de lamivudina (150 mg/dia) e apresentava, naquela ocasião, HBeAg negativo, carga viral com menos de 20.000 cópias e fibrose grau II em biópsia hepática. Optou-se pela introdução de hidroxicloroquina 400 mg/dia para controle do quadro articular.

No primeiro retorno, em dois meses, constatou-se presença de sinovite em mãos, punho direito e pé direito. Realizou-se infiltração com corticoide intra-articular em quinta metatarsofalangeana direita e punho direito, e acrescentou-se sulfassalazina (1 g/dia) ao tratamento.

Após seis meses da introdução da segunda droga antirreumática modificadora de doença (DMARD) o paciente obteve melhora dos sintomas, sem queixas de rigidez matinal, tendo ao exame físico apenas acometimento de terceira metacarpofalangeana. Decidiu-se por aumentar a dose de sulfassalazina (2 g/dia) e manter a hidroxicloroquina.

No início do tratamento o paciente apresentava-se com quadro de hepatite B controlado (transaminases normais e carga viral descendente), com boa resposta ao uso da lamivudina (150 mg/dia) e do tenofovir (300 mg/dia). Nos meses seguintes, evoluiu com piora da atividade da doença, quando aumentou-se a dose de sulfassalazina (3 g/dia). Devido a não resposta à mudança de tratamento, optou-se pela introdução de um imunobiológico.

Iniciou-se IFX na dose de 200 mg a cada oito semanas. Naquele momento o paciente apresentava marcadores de atividade de doença elevados: VHS 40 mm/h, PCR 2,40 mg/dL (< 0,33), DAS28 5,68 e Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) 0,75. Três meses depois, já havia respondido moderadamente ao tratamento, com queda de 0,79 no DAS28 (de 5,68 para 4,89), além de HAQ de 0,315 e VHS de 31. Quatorze meses depois, apresentava sinovite apenas de ombro esquerdo, DAS28 de 2,36 e VHS de 4 mm/h.

Durante todo o período de uso do anti-TNF- $\alpha$  o paciente manteve função hepática estável, sem oscilações das transaminases, além de negatização do HBV-DNA. Atualmente, 30 meses após a introdução do IFX, ele mantém boa resposta ao tratamento, com acometimento apenas de ombro esquerdo.

## DISCUSSÃO

Os agentes anti-TNF- $\alpha$  emergiram como potente tratamento para pacientes com AR que não respondem às DMARDs convencionais. Apesar da comprovação da eficácia dos

imunobiológicos para o tratamento de inúmeras doenças autoimunes, o risco de infecção associada a esses agentes é bem documentado.<sup>3,4</sup> A reativação do HBV é um dos efeitos colaterais bem conhecidos em pacientes com infecção pelo HBV recebendo drogas citotóxicas ou tratamento imunossupressor.<sup>5</sup>

Informações de modelos animais indicam que as citocinas TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  poderiam agir sinergicamente na inibição da expressão e da replicação de genes do HBV, levando à redução da transcrição intracelular do vírus. Além disso, o TNF- $\alpha$  induzido por antígenos HBV parece ser benéfico para o *clearance* viral.<sup>6</sup> Assim, a ação anti-TNF- $\alpha$  poderia induzir à perda do mecanismo antiviral, reativando a doença ou impulsionando o surgimento de HBV resistente.

A segurança e a eficácia do uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com infecção pelo HBV não são bem estabelecidas. Devido à baixa frequência de positividade para sorologias infecciosas em pacientes em uso de terapia anti-TNF,<sup>7</sup> não há estudos randomizados controlados e há poucas evidências restritas a séries de casos mostrando uma relativa segurança dos imunobiológicos nesses pacientes. Uma das complicações mais graves já descritas em relatos foi a indução de hepatite fulminante pelo IFX em um paciente com doença de Still e hepatite B crônica sem tratamento prévio antiviral, para o qual foi sugerida a reativação de um mutante pré-core do HBV promovida pelo agente anti-TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup>

Evidência de infecção por HBV ou HCV deve ser procurada em todos os pacientes candidatos à terapia com anti-TNF, por meio de testes sorológicos (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBC e anti-HCV). Nos casos de infecção ativa por HBV, a carga viral deve ser mensurada.<sup>2</sup>

Há descrições de hepatite autoimune induzida por IFX, devendo ser considerada como diagnóstico diferencial de reativação da hepatite B. Nesses casos, o dano hepático é predominantemente hepatocelular, e o diagnóstico é feito por suspeita clínica, com uma relação temporal em relação à exposição à droga, sorologia viral negativa e surgimento de autoanticorpos.<sup>9</sup>

Alguns estudos preconizam, ainda, o uso de terapia antiviral profilática com lamivudina ou tenofovir em pacientes com hepatite B, além de tratamento concomitante com agentes anti-TNF- $\alpha$ .<sup>1</sup> Essa prática, no entanto, tem sido questionada por vários autores, que argumentam que a relação risco-benefício da terapia profilática antiviral em pacientes recebendo um longo curso de imunossupressão é indeterminada, e que o tratamento prolongado com lamivudina pode estar relacionado ao desenvolvimento de cepas resistentes de HBV.<sup>10</sup> Dessa forma, o uso profilático de antiviral em pacientes candidatos

à terapia com imunobiológicos deve ser criterioso, não sendo recomendado de rotina.<sup>11</sup>

Muitas questões ainda não foram respondidas em relação aos agentes anti-TNF- $\alpha$  e à hepatite B devido à falta de estudos controlados. Não se conhece qual dos agentes é mais eficaz nesses casos, assim como desconhecemos o risco após a interrupção do tratamento imunossupressor quando a resposta de reconstituição imune ocorre. Finalmente, é preciso avaliar os riscos e os benefícios dos agentes anti-TNF- $\alpha$  nesses pacientes, facilitando assim a decisão terapêutica mais adequada nesse grupo de alto risco.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1294-7.
2. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(9):1366-71.
3. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-602.
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-104.
5. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS *et al.* Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62(3):299-307.
6. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. 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(7):686-7.
7. Silva BSP, Endo AC, Medeiros AC, Gonçalves C, Moraes JCB, Bonfã E *et al.* 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 (TNF). *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(5):590-8.
8. Kuwabara H, Fukuda A, Tsuda Y, Shibayama Y. Precore mutant hepatitis B virus-associated fulminant hepatitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010. Available from: <http://www.springerlink.com/content/k443180g1n860u03/fulltext.pdf>. [Accessed on 9th April, 2010].
9. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(3):139-50.
10. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):983-9.
11. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL *et al.* Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40(4):883-91.