



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - HUPES
SERVIÇO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM REUMATOLOGIA



MONOGRAFIA

**Prevalência de Hepatite B no Lúpus Eritematoso Sistêmico em um
Centro Terciário do Nordeste do Brasil**

Rafaela Fraga Melo

Salvador

2024

RAFAELA FRAGA MELO

**Prevalência de Hepatite B no Lúpus Eritematoso Sistêmico em um
Centro Terciário do Nordeste do Brasil**

Trabalho de conclusão de curso do Serviço
de Residência Médica em Reumatologia –
Hospital Universitário Professor Edgard
Santos (HUPES) – Universidade Federal da
Bahia (UFBA)

Orientadores: Prof. Dr. Mittermayer Barreto
Santiago e Prof. Dra Isabella Vargas de
Souza Lima

Salvador

2024

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, marcada por episódios de recidivas e remissões, frequentemente tratada com imunossuppressores. Esse manejo aumenta a suscetibilidade a complicações infecciosas, como a hepatite B (HBV), cuja evolução pode ser subclínica. A relação entre infecções virais e autoimunidade ainda é pouco compreendida, sendo necessário investigar a prevalência da infecção pelo HBV em populações com LES.

Metodologia: Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), em Salvador, Bahia. Foram incluídos 127 pacientes com diagnóstico de LES, entre setembro de 2021 e setembro de 2022, cujos prontuários continham resultados de rastreamento para hepatite B. As variáveis analisadas incluíram dados demográficos, atividade da doença pelo SLEDAI 2000 e sorologias para HBV. A análise estatística foi conduzida utilizando o software SPSS.

Resultados: Dos pacientes incluídos, 88,3% eram mulheres e a idade média foi de 39,08 anos ($\pm 12,8$). As manifestações mais comuns foram acometimentos articular (97,6%), cutâneo (89,8%) e hematológico (39,4%). A maioria dos pacientes não apresentava atividade de doença (54,3%) no momento da avaliação. Quanto ao rastreamento de HBV, nenhum paciente apresentou positividade para Ag-HBs. O marcador anti-HBs foi detectado em 34,5% dos pacientes, enquanto o anti-HBc total foi positivo em apenas um paciente (0,8%), indicando contato prévio ou estado de cura funcional. Nenhum caso de infecção ativa foi identificado.

Conclusão: O estudo evidenciou baixa prevalência de infecção por HBV entre pacientes com LES, corroborando dados de literatura. A relação entre LES e HBV permanece intrigante, com sugestões de que o ambiente autoimune poderia atuar tanto como fator predisponente quanto protetor contra a infecção. Pesquisas futuras com maior amostra e abordagem prospectiva são necessárias para melhor compreender essa interação complexa.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, hepatite B, imunossupressão, prevalência, doenças autoimunes, infecções virais

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by episodes of relapses and remissions, often treated with immunosuppressants. This management increases susceptibility to infectious complications, such as hepatitis B (HBV), which may have a subclinical course. The relationship between viral infections and autoimmunity is not well understood, making it necessary to investigate the prevalence of HBV infection in populations with SLE.

Methods: A retrospective and descriptive study was conducted in the rheumatology service of Professor Edgard Santos University Hospital (HUPES) in Salvador, Bahia. A total of 127 patients diagnosed with SLE, between September 2021 and September 2022, whose medical records contained HBV screening results, were included. The variables analyzed included demographic data, disease activity assessed by SLEDAI 2000, and HBV serology. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Results: Among the included patients, 88.3% were female, and the mean age was 39.08 years (\pm 12.8). The most common manifestations were articular (97.6%), cutaneous (89.8%), and hematological (39.4%). Most patients had no disease activity (54.3%) at the time of evaluation. Regarding HBV screening, no patient tested positive for HBsAg. The anti-HBs marker was detected in 34.5% of the patients, while total anti-HBc was positive in only one patient (0.8%), indicating previous contact or functional cure. No cases of active infection were identified.

Conclusion: The study demonstrated a low prevalence of HBV infection among SLE patients, corroborating international literature. The relationship between SLE and HBV remains paradoxical, with suggestions that the autoimmune environment could act as both a predisposing and protective factor against infection. Future studies with larger samples and prospective approaches are needed to better understand this complex interaction.

Keywords: Systemic lupus erythematosus (SLE), Hepatitis B (HBV), Autoimmune diseases, Immunosuppression, Viral infections.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR Colégio Americano de Reumatologia

AMN Ambulatório Magalhães Neto

AZA Azatioprina

HBV – vírus da hepatite B

CFA Ciclofosfamida

GC Glicocorticoide

HCQ Hidroxicloroquina

MMF Micofenolato de mofetila

HUPES Hospital Universitário Professor Edgar Santos

IS Imunossupressores

LES Lúpus Eritematoso Sistêmico

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2. JUSTIFICATIVA	9
3. REFERENCIAL TEÓRICO	10
4. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
5. MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
8. CONCLUSÃO	Erro! Indicador não definido.
9. REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e incurável, caracterizada pela produção de autoanticorpos que atacam diversos órgãos, incluindo pele, articulações, rins, sistema nervoso e outros sistemas orgânicos.

Embora a fisiopatologia do LES não esteja bem elucidada, sabemos que ele se desenvolve em várias etapas em indivíduos geneticamente predispostos. Fatores ambientais como: radiação ultravioleta, uso de fármacos que predispõem à doença e exposição a microrganismos como vírus e bactérias, podem levar a desregulação autoimune. Esta, desencadeia a produção de autoanticorpos e citocinas inflamatórias sustentada, culminando em danos aos tecidos e órgãos. ^(7,8,13)

A prevalência do LES é particularmente alta entre mulheres jovens, afetando predominantemente indivíduos em idade fértil. As manifestações clínicas e a gravidade da doença podem variar amplamente entre os pacientes, tornando o tratamento uma tarefa complexa e desafiadora. Os tratamentos utilizados para controlar o LES frequentemente envolvem o uso de imunossuppressores, incluindo corticosteroides e outras drogas como a azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclofosfamida e rituximabe. Embora esses medicamentos sejam eficazes no controle da atividade da doença, eles aumentam significativamente o risco de complicações infecciosas, incluindo a reativação de infecções virais latentes, como a Hepatite B (HBV), uma preocupação crescente na prática clínica ^(2,15).

A HBV é uma das doenças virais mais prevalentes no mundo, podendo evoluir para formas crônicas e graves, como a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. A associação entre o LES e a infecção por HBV tem se tornado um tópico relevante na literatura médica, especialmente em pacientes que recebem tratamento imunossupressor. O uso de medicamentos que modulam a resposta imunológica pode resultar na reativação do vírus em pacientes que já são portadores crônicos do HBV, o que pode desencadear complicações hepáticas graves e até mesmo levar à falência hepática ^(8,4). De acordo com a literatura a imunossupressão aumenta o risco de reativação do HBV, uma situação que pode ser particularmente perigosa em pacientes com LES, dado o impacto potencial das complicações hepáticas sobre o prognóstico geral da doença ⁽¹¹⁾.

Curiosamente, há estudos que sugerem uma menor prevalência de HBV em pacientes com LES e isso pode estar relacionado a fatores imunológicos e hormonais ainda não completamente compreendidos. Uma explicação proposta é a superexpressão de citocinas inflamatórias, como IFN- α , IL-6 e TNF- α , que são características do LES e desempenham papéis críticos na resposta imunológica contra infecções virais. ⁽⁸⁾ O IFN- α , por exemplo, pode induzir a transcrição de genes responsáveis pela resposta imune inata contra patógenos, sendo frequentemente utilizado no tratamento da hepatite B crônica. Por outro lado, a IL-6, além de estar envolvida na patogênese do LES, também exerce um efeito inibitório sobre a replicação do HBV, ajudando a controlar a infecção viral. A produção aumentada de IL-6 em pacientes com LES pode, portanto, reduzir a chance de infecção crônica pelo vírus da hepatite B. ⁽⁸⁾ Esses mecanismos ainda estão em investigação, mas fornecem uma base importante para compreender a interação entre o LES e a infecção pelo HBV.

Além disso, a prevalência de infecção por HBV entre pacientes com LES varia de acordo com a região geográfica, os métodos diagnósticos utilizados e as características sociodemográficas dos pacientes. Em algumas populações, observa-se uma taxa elevada de portadores crônicos do vírus, o que pode ser exacerbado pela utilização de imunossuppressores. Paradoxalmente ao que foi dito acima, alguns estudos revelam que em pacientes com LES, a infecção por HBV pode até mesmo ter um efeito protetor sobre o desenvolvimento do LES, possivelmente devido à modulação do sistema imunológico promovida pelo vírus ^(20, 8). No entanto, essa relação ainda é controversa, e a maioria dos estudos enfatiza os riscos de complicações associadas à infecção crônica, especialmente quando não há monitoramento adequado. ⁽³⁾

O risco de reativação do HBV em pacientes com LES é particularmente relevante em contextos em que os pacientes estão sendo tratados com terapias imunossupressoras agressivas. O tratamento inadequado ou tardio da reativação viral pode levar a complicações hepáticas severas, incluindo cirrose, insuficiência hepática e até carcinoma hepatocelular, condições que agravam o quadro clínico já delicado dos pacientes com LES ^(4,9). Diante disso, a abordagem terapêutica em pacientes com LES e infecção por HBV deve ser cuidadosa e estratégica, incluindo a realização de triagens adequadas para detectar a presença do vírus e o uso de antivirais profiláticos para prevenir a reativação. ⁽¹⁸⁾

Adicionalmente, a combinação de LES e HBV impõe desafios no manejo clínico, exigindo uma abordagem integrada que leve em consideração tanto o controle da atividade autoimune quanto a prevenção de complicações hepáticas. A monitoração da função hepática e a administração de tratamentos antivirais profiláticos são essenciais para minimizar os riscos associados à reativação do HBV, especialmente em pacientes submetidos a terapias imunossupressoras prolongadas ⁽¹⁹⁾. A identificação precoce de infecção por HBV em pacientes com LES, por meio de triagem sistemática antes do início do tratamento imunossupressor, tem se mostrado uma prática importante para reduzir o risco de complicações graves. ⁽²⁴⁾

2. JUSTIFICATIVA

O LES é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pelo acometimento de múltiplos órgãos e sistemas como rins, pulmão, coração, sistema nervoso central e hematológico com uma fisiopatologia complexa e ainda não totalmente definida. Além disso, é uma entidade clínica que se apresenta de forma heterogênea, impactando diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Nesse contexto, os glicocorticóides desempenham papel central no seu tratamento e controle. Outras drogas imunossupressoras como ciclofosfamida, micofenolato de mofetila, azatioprina, etc, são utilizadas concomitantemente para reduzir a exposição continuada a altas doses de corticoides. O regime farmacológico imunossupressor, predispõe a infecções oportunistas e neste contexto, destacamos a infecção pelo vírus da HBV que tem alta morbimortalidade. Desta forma, torna-se relevante a realização de um estudo abordando o perfil sorológico e determinando a prevalência desta infecção nos pacientes portadores de LES em um centro terciário de referência em reumatologia no nordeste do Brasil.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – LES

O LES ocorre predominantemente em mulheres jovens com uma proporção de mulheres para homens de 10:1. No geral, a incidência de LES é maior em populações africanas, americanas e asiáticas do que em caucasianos ⁽⁴⁾.

Entre os diversos mecanismos fisiopatológicos do LES destaca-se que é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, promovendo o desenvolvimento da resposta imune inata e adaptativa anormais que desempenham papel fundamental. A inflamação crônica e sustentada, a produção de autoanticorpos, ativação do complemento e deposição de imunocomplexos, culminam em danos diretos aos tecidos e órgãos e instalação da doença. Isto a torna o LES uma doença complexa e de difícil manejo pela variabilidade da sua progressão ^(8,21).

O LES apresenta-se clinicamente como uma doença crônica e heterogênea, com uma grande variabilidade de manifestações clínicas caracterizadas por: sintomas constitucionais, como fadiga, febre e perda ponderal. Além de sintomas órgão-específicos, como: sintomas cutâneos, que acomete 85% dos indivíduos, dividindo-se em lúpus cutâneo agudo, cutâneo subagudo e cutâneo crônico, além de fotossensibilidade, alopecia, lúpus discóide e lesões vasculíticas dentre outras. No sistema musculoesquelético a manifestação mais comum é a poliartrite inflamatória de caráter migratório, preferencialmente de pequenas articulações. E, quando associado a Artropatia de Jaccoud, predispõe a rotura espontânea de tendões ^(22,26). Dentre os sintomas relacionados aos órgãos mais nobres destacamos: renal com a nefrite lúpica, principalmente por estar associada a um prognóstico ruim; pulmonar sendo mais comum a pleurite e mais raramente a hemorragia alveolar difusa e a síndrome do pulmão encolhido. No sistema cardiovascular observa-se em maior proporção a pericardite e as lesões valvares. Já as disfunções do sistema hematológico apresentam-se classicamente com anemia hemolítica autoimune, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia, sendo que os pacientes podem cursar com trombofilia quando apresentam positividade para os anticorpos antifosfolipídeos. Ademais, os pacientes podem desenvolver sintomas neuropsiquiátricos incapacitantes como: convulsões, doença cerebrovascular isquêmica, psicose, depressão e alterações cognitivas. ⁽²²⁾

O diagnóstico de LES é baseado em três domínios laboratoriais e sete critérios clínicos de classificação propostos pela Liga Europeia de Reumatologia (EULAR)/Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 2019⁽²³⁾, com o objetivo de uniformizar a doença em sua definição para a realização de ensaios clínicos. Esses critérios tem uma sensibilidade de 96,1% e uma especificidade de 93,4% (Figura 1).

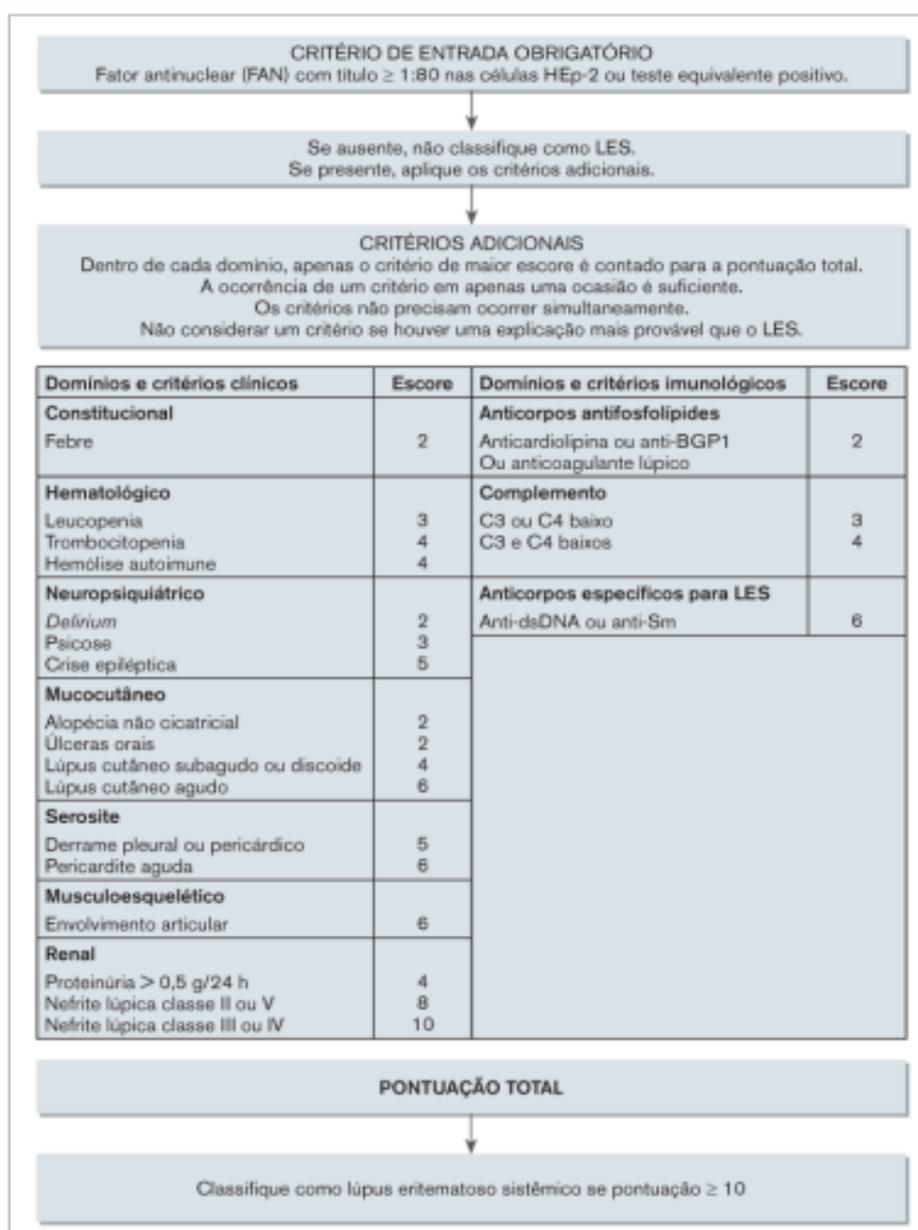
O tratamento do LES tem como objetivo a remissão da doença, a prevenção de danos aos órgãos e sistemas atingidos e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, o manejo do tratamento consiste em medidas não-medicamentosas e medicamentosas. Dentre as medidas não-medicamentosas recomenda-se o uso de protetor solar, exercício físico regular, cessação de tabagismo e controle de comorbidades. Já o tratamento medicamentoso, consiste em fármacos, em sua maioria imunossupressores.

A hidroxicloroquina (HCQ), droga que é o pilar no tratamento LES – exceto para aqueles que possuem contra indicação -, é um antimalárico que exerce função imunomoduladora na resposta imune das células T e a produção de citocinas⁽¹⁴⁾. Os glicocorticóides

podem ser utilizados em regime de pulsoterapia objetivando uma imunossupressão mais rápida e efetiva, a depender do quadro do paciente. Podem ser utilizados ainda, em doses mais baixas para um rápido alívio dos sintomas visto que, os outros agentes imunossupressores podem demorar dias para início do efeito desejado. A azatioprina e metotrexato são os imunossupressores mais utilizados, porém, em situações mais graves os fármacos de escolha são o micofenolato e a ciclofosfamida ⁽²⁵⁾

É nesse contexto, que chama atenção a ocorrência de infecções como complicações durante o tratamento com LES, dentre elas a HBV.

Figura 1 - Critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico propostos pela Liga Europeia de Reumatologia (EULAR)/Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 2019.



2.2 – Hepatite B

Segundo o Ministério da Saúde (MS), a infecção pelo vírus da HBV é muito comum e representa um grave problema de saúde pública, no Brasil e no mundo, devido à sua elevada morbidade e mortalidade. A Organização Mundial de Saúde estimou em 257 milhões (3,5% da população global) o número de pessoas vivendo com infecção crônica pelo HBV. No Brasil, o MS estima que 0,52% da população viva com a infecção crônica pelo HBV, correspondendo a aproximadamente 1,1 milhão de pessoas. ⁽⁴⁾

Muitas pessoas são portadoras assintomáticas, desconhecem o diagnóstico e correm alto risco de desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Além disso, a falta de informação e testagem, impactam diretamente na cadeia de transmissão da doença. ⁽⁸⁾ A reativação do HBV pode ser uma complicação com risco de vida e pode ocorrer em pacientes com doenças reumáticas que recebem terapia imunossupressora. ^(4,8,1) Segundo, Chen M. *et al*, a taxa de reativação do VBV é estimada em cerca de 12-24% em pacientes HBsAg-positivos com doenças reumáticas em terapia imunossupressora. ⁽¹⁾

Os marcadores sorológicos para infecção por VHB incluem HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e anti-HBc nos permitem identificar os perfis dos pacientes no processo de triagem, e, dessa forma, realizar a intervenção necessária.

Figura 2 – Interpretação dos resultados sorológicos para Hepatite B

Condição do caso	HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs ^(a)
Suscetível/sem contato prévio com HBV	-	-	-	-	-	-
Hepatite B aguda	+	+	+	+/-	+/-	-
Hepatite B crônica	+	+	-	+/-	+/-	-
Hepatite B cura funcional	-	+	-	-	+/-	+ ^(a)
Imunizado por vacinação	-	-	-	-	-	+

A identificação de indivíduos infectados permite a avaliação e o seguimento clínico; o aconselhamento sobre a doença e os cuidados para a redução da transmissão; a testagem de familiares e contactantes domiciliares e sexuais; e a decisão de tratamento, acompanhamento ou profilaxia da transmissão ou da reativação viral. ⁽⁴⁾

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a prevalência da infecção por HBV numa amostra de pacientes com LES num centro terciário de referência em reumatologia do nordeste do Brasil.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Estudar as características clínicas dos pacientes com LES infectados pelo vírus da HBV.

5. MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo, realizado no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, que utilizou um banco de dados de pacientes com LES que possuíam rastreio para hepatite B.

5.2 Seleção da população, critérios de inclusão e exclusão

A coleta de dados foi inicialmente realizada através da construção de um banco de dados em entrevista com os pacientes portadores de LES após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no período de setembro de 2021 a setembro de 2022, no Ambulatório Magalhães Neto no serviço de Reumatologia do C-HUPES, após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em 02 de setembro de 2021.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LES baseado nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR) ⁽²³⁾, que concordaram em participar após explicação da pesquisa e de como esta seria realizada. Acometimento por outras enfermidades reumatológicas e idade inferior a dezoito anos, foram critérios de exclusão.

5.3 Coleta de dados e variáveis

Foi avaliado o banco de dados construído de setembro de 2021- setembro 2022 que continham dados quanto ao diagnóstico, atividade de doença através do SLEDAI 2000 (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*), dados demográficos, sorologias para HBV, definindo assim o padrão de apresentação da doença.

5.4 Análise estatística

Os dados foram armazenados e analisados através do software *StatisticalPackage for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para descrição, foram calculadas as proporções das variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão para as medidas contínuas.

5.5 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CAAE: 50817621.4.0000.0049). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi conduzido de acordo com a resolução do CNS 466/12, na ocasião das entrevistas para construção do banco de dados. Os dados de cada participante foram armazenados pelos pesquisadores responsáveis com total sigilo e os dados dos exames realizados serão preservados por um período de cinco anos.

6. RESULTADOS

Foram identificados 137 pacientes portadores de LES e que tinham sorologias para triagem de hepatites, sendo 10 pacientes excluídos por perderem o seguimento com a pesquisa.

Em relação aos dados demográficos, dos 127 paciente incluídos, 121 eram do sexo feminino (88,3%) e 6 eram do sexo masculino (4,4%). A idade média dos pacientes da amostra foi de 39,08 anos +/- 12,8desvio padrão.

Quanto as manifestações clínicas, o acometimento articular foi o mais comum, representado por 124 (97,6%) pacientes, 114 (89,8%) apresentavam acometimento cutâneo e 50 pacientes (39,4%) apresentavam alterações hematológicas. Referente ao acometimento renal, 40 (31,5%) pacientes, 28 (22%) pacientes tinham serosite e, 9 (7,1%) pacientes tinham acometimento neurológico.

Tabela 1- Variáveis epidemiológicas

Variáveis	N=127
Idade	39,08 ± 12,80
Gênero	
Masculino	6 (4,4%)
Feminino	121 (83,3%)
Manifestações articulares	124 (97,6%)
Manifestações cutâneas	114 (89,8%)
Manifestações hematológicas	50 (39,4%)
Manifestações renais	40 (31,5%)
Manifestações serosa	28 (22%)
Manifestações SNC	9 (7,1%)

A maioria dos pacientes, tinham mais de 10 anos de doença, 53 (41,7%); 31(24,40%) pacientes tinha entre 6-10 anos de doença e 43 (33,9%) pacientes tinham menos que 5 anos de doença.

Referente ao uso do corticóide, a maioria dos nossos pacientes 74 (58,3%) não estava em uso de corticoterapia, 53 (41,7%) não estavam fazendo uso da corticoterapia.

Tabela 2 – Uso de glicocorticoides

Uso do Corticoide	
Sim	53 (41,70%)
Não	74 (58,30%)
Dose (2,5-80mg)	7,5 (5-20)

Quanto a de atividade de doença avaliada pelo SLEDAI 2000, a maioria dos nossos pacientes 69 (54,30%) não tinha atividade de doença, 49 (38,6%) dos pacientes tinha atividade leve a moderada e atividade grave da doença, apenas 9 (7,1%) pacientes chegou neste limar da doença.

Tabela 3 – atividade de doença pelo SLEDAI 2000

Atividade <u>Lúpica</u> pelo SLEDAI	
Sem atividade	69 (54,30%)
Leve a moderada	49 (38,60%)
Grave	9 (7,10%)
Total	127 (100%)

Em se tratando das sorologias para HBV, não tivemos pacientes positivos para a infecção aguda, Ag-Hbs, totalizando 124 (100%) pacientes que realizaram o exame e tiveram resultado negativo, sendo que 3 pacientes não tiveram o registro encontrado no prontuário. Já o marcador de soroconversão da doença, expresso por vacinação ou contato com o vírus, o Anti-Hbs, foi positivo em 41 pacientes (34,5%) e negativo em 78 (65,5%) dos pacientes, sendo que 8 pacientes não tinham esse resultado em prontuário. No que tange aos marcadores de infecção crônica ou contato prévio, O anti- HbC total, ou Anti-HbC IgG e IgM, tivemos positividade de apenas 1 paciente, sendo que 122 (99,2%), foram negativos e 4 pacientes não foram encontrados em prontuário.

Tabela 4 – Rastreio sorológico para Hepatite B nos pacientes com LES

Sorologia	<u>HbsAg</u> (n=124)	<u>Anti-HBs</u> (n=119)	<u>Anti-HBC IgM</u> (n=123)	<u>Anti-HBC IgG</u> (n=123)
Positivos	0 (0%)	41 (34,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Negativos	124 (100%)	78 (65,5%)	122 (99,2%)	122 (99,2%)
NIP	3	8	4	4
Total	127	127	127	127

7. DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial dos pacientes com LES em um centro terciário do Nordeste do Brasil, buscando rastrear a infecção pelo vírus da HBV nesta população. No Brasil, não existem estudos epidemiológicos relacionando a HBV e LES. Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo com diversas limitações, contudo, que corrobora com os dados de prevalência mundiais.

A importância de estudarmos este tema é centrada na elevada morbimortalidade do vírus B e na reativação da doença ser uma complicação com elevado risco de vida para pacientes imunossuprimidos. Segundo dados da literatura, estima-se que 12-24% dos pacientes com doença reumática em terapia imunossupressora possam reativar a infecção pelo VHB, com Ag-Hbs positivo ou não e com Anti-HBC total positivo. ⁽¹⁾

Em relação ao gênero encontramos na nossa população de pacientes com LES, uma proporção de 83,3% de pacientes do sexo feminino, o que corrobora com os dados mundiais da literatura. Trabalhos de outros países reforçam essa característica com porcentagens bem próximas às encontradas em nosso estudo, chegando a 82,2% ⁽¹⁾ e 91,3% ⁽⁶⁾. Em relação a idade média encontrada no nosso grupo de pacientes a idade média foi de 39 anos \pm 12,8 desvio padrão, dado que também se assemelha aos dados encontrados na literatura. (1,6,15) Ademais, o dado de faixa etária é concordante com dados do MS da saúde, em que é citado que pacientes abaixo de 40 anos, possuem uma prevalência mais baixa, devido a implementação da vacinação contra VHB ao nascimento. ⁽⁴⁾

Quanto ao tempo de diagnóstico da doença, em nosso grupo populacional, tivemos uma distribuição heterogênea, visto que, prevaleceu pacientes com mais de 10 anos de doença, sendo 53 (41,7%), seguido de paciente com menos de 5 anos de doença 43 (33,9%) e por fim pacientes com diagnóstico entre 6-10 anos de doença, 31 pacientes (24,4%). Os dados da literatura são diferentes da padronização que fizemos no nosso estudo e a maioria deles apenas cita a idade de diagnóstico, não o tempo de doença dos pacientes. Contudo, a heterogeneidade da nossa amostra nos leva a crer equivocadamente que o tempo de doença não influencia quanto a infecção pelo VHB, embora, estudos mostrem que este dado relacionado com os fármacos já utilizados pelos pacientes nos dá um panorama mais fidedigno quanto a reinfecção pelo VHB. ⁽⁶⁾

Quanto ao uso do glicocorticoide, a maioria dos nossos pacientes não estava em uso 78 (58,3%), ao passo que, os pacientes que estão em uso também constituem um número significativo de 41,7%. Este dado é relevante porque os pacientes que têm atraso no diagnóstico e tratamento tendem a ter maior dificuldade no controle da doença, com maior uso de imunossupressores e maior dano acumulado, corroborando com os dados de alguns estudos que descrevem o uso do corticoide como fator de risco independente para infecção por HBV. ^(1,10)

Quanto a análise do rastreio sorológico para HBV o nosso estudo não encontrou pacientes positivos para Ag-Hbs. Foi encontrado apenas 1 paciente que possuía o Anti-HBC total positivo, mas possuía Ag-Hbs negativo e não tinha dosagem de anti-Hbs positiva. Estes dados nos fazem pensar que essa paciente já tinha tido contato com o vírus e estava no chamado estado de cura funcional. ⁽⁴⁾ Não obstante, em revisão de prontuário mais aprofundada não foi tomada nenhuma conduta específica.

A maioria dos estudos que relacionam LES e HBV possuem variáveis heterogêneas e dados conflitantes. Isto, ganha um viés ainda maior quando, nos mesmo estudos percebemos que a relação do HBV com o LES permanece paradoxal, visto que, a

despite da prevalência da infecção pelo HBV ser baixa na maioria dos estudos, ainda não fica claro se o LES predispõe a essa infecção ou atua como fator protetor pelo ambiente pro-inflamatório rico em citocinas que afetariam diretamente o processo de instalação do HBV (1,6,15, 8)

O presente trabalho tem diversas limitações por se tratar de um estudo retrospectivo descritivo com revisão de prontuário e um banco de dados já construído. Existem muitos dados que não são encontrados nestes registros do prontuário e erros podem ser cometidos quanto ao registro. Além disso, o fato de não ser um estudo de follow-up, pode ter influenciado na prevalência encontrada no estudo.

Com os resultados expostos, neste “projeto piloto”, fica evidenciado que o presente estudo corrobora com os dados dos demais estudos realizados no mundo, a despeito do “N” dos outros estudos ser muito maior que o nosso.

O estudo teve como impacto positivo, motivar o estudo deste tema tão intrigante que é a relação do LES com a HBV. Não existe nenhum estudo sobre a prevalência da hepatite B em pacientes com LES no nordeste do Brasil. Desta forma, faz-se necessário um estudo mais aprofundado sobre a complexa relação do LES com a infecção por HBV principalmente na população imunossuprimida, investigando potenciais fatores de proteção e predisposição.

8. CONCLUSÃO

A interação entre o LES e a infecção crônica pelo vírus da HBV representa uma área complexa e desafiadora da prática clínica, especialmente diante do uso de terapias imunossupressoras que são comumente empregadas no manejo do LES. A prevalência de infecção por HBV entre pacientes com LES varia de acordo com a população estudada, e embora a infecção por HBV possa ser encontrada em diversos estágios, a sua reativação em pacientes imunossuprimidos ainda não tem mecanismos bem elucidados.

9. REFERÊNCIAS:

1. Chen, M. H., Wu, C. S., Chen, M. H., Tsai, C. Y., Lee, F. Y., & Huang, Y. H. (2021). **High Risk of Viral Reactivation in Hepatitis B Patients with Systemic Lupus Erythematosus**. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9116. <https://doi.org/10.3390/ijms22179116>
2. McKinney, E. F., Lee, J. C., Jayne, D. R., Lyons, P. A., & Smith, K. G. (2015). **T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection**. *Nature*, 523(7562), 612–616. <https://doi.org/10.1038/nature14468>
3. Li, W., Zhang, H., Ren, A., Fan, W., Qin, Q., Zhao, L., Ma, R., Peng, Q., & Luo, S. (2023). **Systemic lupus erythematosus is associated with lower risk of hepatitis B virus infection: A multivariable Mendelian randomization study in East Asian population**. *Journal of medical virology*, 95(11), e29226. <https://doi.org/10.1002/jmv.29226>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.
5. Makvandi, M., Noormandi Pour, S., Teimoori, A., Shokri, S., Mahmoudvand, S., Biparva Haghighi, S., & Rajaei, E. (2022). **Frequency of Hepatitis B Markers in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Iran**. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 23(6), 1921–1926. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.6.1921>
6. Lo Presti, A., Ceccarelli, F., Dorrucchi, M., Farchi, F., Pirone, C., Garufi, C., Valdarchi, C., Spinelli, F. R., Alessandri, C., Chionne, P., Madonna, E., Pisani, G., Martina, A., Simeoni, M., Bruni, R., Ciccocozzi, M., Iaiani, G., Ciccaglione, A. R., Spada, E., & Conti, F. (2022). **Hepatitis B and C virus infection in patients with Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus**. *The new microbiologica*, 45(4), 296–303.
7. Ramos-Casals M. (2008). **Viruses and lupus: the viral hypothesis**. *Lupus*, 17(3), 163–165. <https://doi.org/10.1177/0961203307086268>
8. Wang, S., Chen, Y., Xu, X., Hu, W., Shen, H., & Chen, J. (2017). **Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis**. *Oncotarget*, 8(60), 102437–102445. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22261>
9. Sumethkul, K., & Srivithidkul, S. (2017). **Prevalence of Chronic Hepatitis B Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Viral Reactivation and Impact on Disease Activity**. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 100 Suppl 1, S124–S130.
10. Tur-Kaspa, R., Burk, R. D., Shaul, Y., & Shafritz, D. A. (1986). **Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(6), 1627–1631. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.6.1627>
11. Chen, X., Hong, L., Zhang, W., Yuan, M., Yang, Q., Mao, H., Chen, W., & Yu, X. (2015). **Hepatitis B Virus Infection Rate and Distribution in Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients**. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 1955–1959. <https://doi.org/10.12659/MSM.893691>

12. Marinchev, L., Antonov, K., Peytcheva, V., & Kolarov, Z. (2010). **Outcome in a patient with systemic lupus erythematosus and concurrent chronic hepatitis B infection.** *BMJ case reports*, 2010, bcr09.2009.2273. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2009.2273>.
13. Hochberg, M. C. et al. *Rheumatology*. 8th. ed. Filadélfia: Elsevier, 2023
14. Yang, J., Yang, X., Yang, J., & Li, M. (2018). **Hydroxychloroquine Inhibits the Differentiation of Th17 Cells in Systemic Lupus Erythematosus.** *The Journal of rheumatology*, 45(6), 818–826. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170737>
15. Wang, R., Ishii, T., Nakamura, K., Shirai, T., Tajima, Y., Fujii, H., & Harigae, H. (2013). **Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.** *Modern rheumatology*, 23(6), 1094–1100. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0797-4>
16. Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2003). **SLE and infections.** *Clinical reviews in allergy & immunology*, 25(1), 29–40. <https://doi.org/10.1385/CRIAI:25:1:29>
17. Gendelman, O., Mahroum, N., Comaneshter, D., Rotman-Pikielny, P., Cohen, A. D., Amital, H., & Sherf, M. (2017). **Hepatitis B carrier state among SLE patients: case-control study.** *Immunologic research*, 65(1), 257–261. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8834-6>
18. Nunes, J., Marinho, R. T., Fonseca, J. E., Pereira da Silva, J. A., & Velosa, J. (2011). **Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases.** Orientations for clinical practice. *Acta reumatologica portuguesa*, 36(2), 110–118.
19. Lin, W. T., Chen, Y. M., Chen, D. Y., Lan, J. L., Chang, C. S., Yeh, H. Z., & Yang, S. S. (2018). **Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study.** *Lupus*, 27(1), 66–75. <https://doi.org/10.1177/0961203317711009>
20. Liu, X., Jiao, Y., Cui, B., Gao, X., Xu, J., & Zhao, Y. (2016). **The potential protective role of hepatitis B virus infection in pristane-induced lupus in mice.** *Lupus*, 25(11), 1180–1189. <https://doi.org/10.1177/0961203316631637>
21. Taraneh Tofighi, Eric F. Morand, Zahi Touma, **Systemic Lupus Erythematosus Outcome Measures for Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials**, Rheumatic Disease Clinics of North America, Volume 47, Issue 3, 2021, Pages 415-426, ISSN 0889-857X, ISBN 9780323835565, <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.007>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889857X21000223>
22. Fortuna G, Brennan MT. **Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management.** *Dent Clin North Am*. 2013 Oct;57(4):631-55. DOI: 10.1016/j.cden.2013.06.003. PMID: 24034070
23. Cheng, S., Ding, H., Xue, H., & Cao, L. (2022). **Evaluation of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and adults.** *Clinical rheumatology*, 41(10), 2995–3003. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06293-x>
24. Watanabe, R., Ishii, T., & Harigae, H. (2015). **Pretreatment Screening for Hepatitis B Virus Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.** *The Tohoku journal of experimental medicine*, 237(1), 9–15. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.9>

25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the **EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus**. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis2019-215089. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926722.
26. Alves, E. M., Macieira, J. C., Borba, E., Chiuchetta, F. A., & Santiago, M. B. (2010). **Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus: association with Jaccoud's arthropathy**. *Lupus*, 19(3), 247–254. <https://doi.org/10.1177/0961203309351729>