



**EMESCAM**

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
Av. Nossa Senhora da Penha 2190 - Bairro Santa Luiza - Cx. Postal 5135 - CEP 29045-402 - Vitória-ES - Tel (0xx)27 3334-3500 - Fax 0(0xx)27 3334-3510



**GUSTAVO DE SOUZA PEREIRA  
THIAGO CROCE DE BRITO RESENDE**

**ARTRITE REATIVA ASSOCIADA AO HIV: UMA REVISÃO**

VITÓRIA  
2009

## **ARTRITE REATIVA ASSOCIADA AO HIV: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCC) apresentado à Banca Examinadora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) do curso de medicina da referida instituição como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valéria Valim Cristo.

VITÓRIA

2009

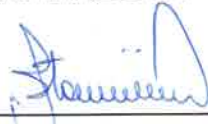
GUSTAVO DE SOUZA PEREIRA  
THIAGO CROCE DE BRITO RESENDE

## ARTRITE REATIVA ASSOCIADA AO HIV: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM do curso de medicina da referida instituição como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 18 de junho de 2009.

### COMISSÃO EXAMINADORA



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Célia Tonini  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dr. Moacir Soprani  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dr. Hadnan Tose  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>FISIOPATOLOGIA</b> .....	7
<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	9
<b>TRATAMENTO</b> .....	9
<b>CONCLUSÃO</b> .....	10
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	10
<b>ANEXO</b> .....	14

## Artrite Reativa Associada ao HIV: Uma Revisão

### *HIV-Associated Reactive Arthritis: A Review*

Gustavo de Souza Pereira<sup>(1)</sup>, Thiago Croce de Brito Resende<sup>(2)</sup>, Valéria Valim Cristo<sup>(3)</sup>

#### RESUMO

**CONTEXTO:** Dramáticas mudanças no curso evolutivo da infecção e doença pelo HIV iniciaram-se com a expansão do arsenal anti-retroviral disponível e a instituição de terapias mais agressivas como a terapia anti-retroviral de combinação. Acresce que um novo espectro de complicações fortemente atribuíveis a essas novas terapias e ao próprio curso da infecção tem surgido, como as manifestações reumatológicas no HIV, que têm sido consideradas um desafio ao manejo clínico. Podem desenvolver-se em qualquer momento do espectro clínico da doença, porém são mais comuns em seu estágio final. Estudos indicam que indivíduos infectados pelo HIV apresentam risco aumentado de acometimento por espondiloartropatias, principalmente pela artrite reativa, cuja associação com a retrovirose será o foco deste estudo.

**OBJETIVO:** Rever os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos da associação entre HIV e artrite reativa e determinar tanto o tratamento padrão quanto os recém descritos.

**FONTE DE DADOS:** Os autores utilizaram a extensa coleção de referências disponíveis no Portal do PubMed para a busca de artigos em Inglês e Português em revistas publicadas entre 1987 e 2009 e livros de Medicina. O principal termo utilizado para a busca foi HIV e os seguintes: artrite, artrite reativa, síndrome de Reiter, fator de necrose tumoral, terapia anti-fator de necrose tumoral, TNF- $\alpha$ , AIDS, manifestações reumáticas.

**SELEÇÃO DOS ESTUDOS:** Todos os documentos identificados na pesquisa bibliográfica focando os aspectos sobre a associação entre HIV e artrite reativa considerados relevantes pelos autores foram revistos.

**CONCLUSÕES:** O reconhecimento dessa relação é importante para o direcionamento do raciocínio clínico, de forma a evitar o uso de terapias imunossupressoras crônicas, que, uma vez instituída no contexto da imunossupressão de base, pode levar a graves conseqüências além de ajudar o paciente identificado precocemente como infectado pelo HIV, para o qual instituição da HAART pode ser essencial para sua sobrevida em longo prazo.

**Palavras-chave:** artrite reativa, HIV, AIDS, manifestações reumáticas, TNF- $\alpha$ .

#### ABSTRACT

**CONTEXT:** Dramatic changes in the evolutive course of HIV infection and disease began with the expansion of antiretroviral arsenal available and the institution of more aggressive therapies such as antiretroviral therapy in combination. Moreover, a new spectrum of complications attributable to the strong new therapies and the course of infection have emerged, such as rheumatic manifestations in HIV that have been considered a challenge to clinical management. They can develop at any time of the clinical spectrum of disease, but are more common in its final stage. Studies indicate that individuals infected with HIV have an increased risk of involvement of spondyloarthropathies, especially reactive arthritis, whose association with the retrovirose will be the focus of this study.

**OBJECTIVE:** To review the epidemiological, clinical and pathologic features of HIV-associated reactive arthritis and to determine both standard and newly described treatments.

**DATA SOURCES:** The authors used the extensive collection of references available at PubMed's Portal for the searches for articles in English-language and Portuguese-language journals published between 1987 and 2009 and textbooks of Medicine. The indexing term HIV and the following coindexing terms were used for searching: arthritis, reactive arthritis, Reiter's syndrome, tumor necrosis factor, anti-tumor necrosis factor therapy, TNF- $\alpha$ , AIDS, rheumatic manifestations.

**STUDY SELECTION:** All the papers identified in the literature search focusing the aspects concerning HIV-associated reactive arthritis considered relevant by the authors were reviewed.

**CONCLUSIONS:** The recognition of this relationship is important for the direction of clinical reasoning, to avoid the use of chronic immunosuppressive therapy, which, once established in the context of immune-based, can lead to serious consequences. In addition, it can help the patient identified as infected early HIV, for which the institution of HAART may be essential for their survival in the long term.

**Keywords:** reactive arthritis; HIV infection; AIDS; rheumatic manifestations; TNF- $\alpha$ .

Recebido em 3/6/2009. Aprovado, após revisão, em 18/6/2009. Declaramos que os autores Gustavo de Souza Pereira, Thiago Croce de Brito Resende e Valéria Valim Cristo não apresentam conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

1. Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

2. Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

3. Médica reumatologista, doutora em Reumatologia, professora assistente de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Clínica Médica. Av. Marechal Campos, número 1355, CEP 29040-715, Vitória, ES, e-mail: vvalim@brnet.com.br.

## INTRODUÇÃO

A prevalência aproximada de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é de 33,2 milhões segundo estimativas mundiais de 2007 feitas pela Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), órgão da Organização Mundial de Saúde (OMS). De acordo com essa instituição aproximadamente 6.800 pessoas tornam-se infectadas pelo vírus por dia e 5.700 óbitos ocorrem por síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) geralmente em virtude do acesso inadequado às políticas de prevenção e tratamento<sup>(1)</sup>.

Na terceira década do conhecimento da epidemia pelo HIV e da AIDS testemunham-se dramáticas mudanças no curso evolutivo da infecção e doença e aumento das taxas de sobrevivência entre aqueles com acesso a um oneroso tratamento<sup>(2,3)</sup>. Tal mudança iniciou-se com a expansão do arsenal anti-retroviral disponível e a instituição de terapias mais agressivas como a terapia anti-retroviral de combinação, culminando em substancial diminuição nas mortes associadas à infecção pelo vírus<sup>(4)</sup>.

Estudos epidemiológicos dos padrões de morbidade e mortalidade na era da terapia anti-retroviral altamente ativa, termo designado pela sigla em inglês HAART (*highly active antiretroviral therapy*), demonstram uma diminuição de mortes por infecções oportunistas e um aumento no número de óbitos por falência orgânica<sup>(5,6)</sup>. Em decorrência desse fato a realidade da infecção no Brasil difere do contexto mundial por ser o líder na oferta ao paciente de um melhor acesso ao início do tratamento, uma vez que os medicamentos são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde – SUS<sup>(1)</sup>.

Acresce que um novo espectro de complicações fortemente atribuíveis a essas novas terapias e ao próprio curso da infecção tem surgido. Entre as complicações mais notáveis podem ser citadas a síndrome metabólica caracterizada pela redistribuição da gordura corporal em graus variados, resistência à insulina, hiperlipidemia e uma síndrome inflamatória observada em pacientes severamente imunocomprometidos logo após o início da instituição da HAART atribuídos à reativação imunológica, direcionada primariamente à patógenos ocultos, sendo chamada de síndrome da reativação imunológica e usada na clínica como preditora de infecções subjacentes não tratadas<sup>(7-14)</sup>.

As manifestações reumatológicas no HIV têm sido consideradas um desafio ao manejo clínico. Podem desenvolver-se em qualquer momento do espectro clínico da doença, mas são mais comuns em seu estágio final<sup>(15-20)</sup>. Um terço dos indivíduos infectados pelo HIV apresenta artralgi-

as, sendo que 5 a 10% são diagnosticados como portadores de alguma forma de espondiloartropatia, como artrite reativa (AREa)<sup>(14)</sup> que será o foco desse estudo.

A AREa é uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção extra-articular, mais tipicamente do trato gastrointestinal ou genitourinário. No primeiro, os patógenos mais envolvidos são *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni*. No último, a *Chlamydia trachomatis* é o agente etiológico mais freqüente. A apresentação clássica da AREa é caracterizada por uma artrite assimétrica, usualmente em membros inferiores, associado com uretrite, conjuntivite, e ocorrência de outras manifestações articulares e extra-articulares. A AREa é classificada como um tipo de espondiloartropatia soronegativa. Aproximadamente 65 a 85% dos pacientes com AREa são positivos para o HLA-B27<sup>(14,21,22)</sup>.

O clássico primeiro relato de associação da AREa com o HIV foi publicado em 1987<sup>(23)</sup>. Desde então, a infecção pelo HIV tem sido ligada a várias manifestações reumatológicas, como: artrite infecciosa; polimiosite; miopatias inflamatórias; artrite psoriásica associada com positividade para o HLA-B27; além das atralgias; oligo e poliartrite indiferenciadas geralmente confinadas aos membros inferiores, não associadas com outras lesões ou não relacionadas a qualquer marcador genético conhecido<sup>(24)</sup>. Síndrome de Sjögren, vasculite necrosante e fibromialgia têm também sido associadas com a infecção pelo HIV<sup>(25)</sup>.

A prevalência mundial dessa espondiloartropatia é de cerca de 15 a 40 por 100.000 indivíduos HIV negativos<sup>(26,27)</sup>, porém os pacientes HIV positivos têm prevalência elevada de AREa<sup>(28-32)</sup>, tendo a sua estimativa aumentada para até 180 por 100.000 soroconvertidos para o HIV, como descreve um grande estudo na população da Zâmbia<sup>(27)</sup>. Tal estudo demonstrou ser a AREa a doença articular inflamatória mais comum em Zambianos negros (272 de 595 pacientes avaliados pela primeira vez) porém esses dados não podem ser extrapolados para a população geral, visto que os fatores de risco e os aspectos imunológicos são diferentes na África, onde a transmissão heterossexual é a causa mais comum de transmissão em relação à transmissão homossexual ou pelo uso de drogas endovenosa, além da falta de associação com o HLA-B27 uma vez que a prevalência de HLA-B27 em negros africanos é 10 vezes menor em relação à populações brancas<sup>(33)</sup>.

Esse antígeno do complexo de histocompatibilidade da classe I é positivo em 80 a 90% naqueles com AREa associada ao HIV, ao menos em caucasianos<sup>(34)</sup>. Es-

TABELA 1 - Agentes etiológicos da artrite reativa

Hospedeiro HLA-B27 positivo	Hospedeiro HLA-B27 negativo
<i>Chlamydia</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Brucella</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	Vírus
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Vacinas (BCG, hepatite A)
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Mycobacterium</i>
	Parasitas intestinais

Fonte: Copeman apud Silva (2006)<sup>(45)</sup>

tudos realizados em negros africanos com ARea associada ao HIV revelaram, entretanto, que estes apresentaram-se negativos para HLA-B27 em sua maioria<sup>(35-38)</sup>, com características clínicas e radiológicas similares àquelas em pacientes brancos HLA-B27 positivos<sup>(33)</sup>. Estudos afirmam que o HLA de classe I desempenha um papel fundamental também no curso do próprio HIV, estando o alelo B27 relacionado ao retardo à progressão para a AIDS<sup>(39,40)</sup>. Apesar das manifestações reumáticas poderem desenvolver-se a qualquer tempo durante o curso clínico da infecção pelo HIV, elas tendem a se manifestar preferencialmente em estágios mais tardios<sup>(41,42)</sup>. Por isso, a prevalência da associação dessas duas doenças em países ocidentais parece estar em declínio recentemente graças à introdução da HAART. Nos países da África subsaariana, onde 67% dos indivíduos são soropositivos para o HIV e de onde surgem vários estudos concernentes a essa associação, contudo, há um aumento exponencial nos últimos 10 anos, apesar do empenho coletivo em melhorar consideravelmente o acesso à HAART<sup>(43)</sup>.

Está claro que estudos epidemiológicos adicionais com um maior número de pacientes, com acompanhamento mais prolongado e melhor análise do perfil imunogenético são necessários para determinar precisamente a natureza dessa relação. Deve ser evidenciado que os dados já existentes apresentam grandes diferenças raciais e geográficas na prevalência e expressão clínica dessa associação de doenças, o que dificulta importá-los de maneira confiável para a realidade brasileira. Esta revisão se faz necessária para que essa relação seja mais bem divulgada e compreendida entre a classe médica de forma a estimular novos estudos que possam avaliar a nossa realidade.

## FISIOPATOLOGIA

Diversos agentes microbianos são passíveis de provocar ARea, sendo o modo como a doença se desenvolve ainda pouco elucidado<sup>(44-48)</sup>. É sabido que em pacientes com ARea e HLA-B27 positivos, os agentes etiológicos mais

frequêntes são patógenos entéricos e urogenitais. Em pacientes HLA-B27 negativos, há uma diversidade maior de agentes (Tabela 1). Nesse grupo, o mecanismo da lesão seria, provavelmente, a deposição de imunocomplexos na membrana sinovial, formados a partir dos antígenos do agente etiológico<sup>(45)</sup>.

O mecanismo da lesão de pacientes HLA-B27 positivos ainda é pouco conhecido, apesar de sua ocorrência variar de 50 a 90% nos pacientes com ARea e ter sido notada uma frequência muito maior de HLA-B27 nas formas crônicas da doença (>90%), quando comparadas àquelas de curta duração<sup>(49)</sup>.

O HLA-B27 é um alelo sorologicamente definido da classe I do MHC e são moléculas cuja função é a ligação a peptídeos específicos, gerados por proteólise, e apresentação desses peptídeos para células T CD8 que expressam receptores apropriados<sup>(50)</sup>. Além disso, sua presença induz seleção tímica positiva de linfócitos T CD8 e apresentação de antígenos para essas mesmas células na periferia. Em consequência disso, há uma depleção de células T CD4, que seriam naturalmente mais efetivas para a eliminação dos patógenos intracelulares, com desregulação da razão de células CD4/CD8 levando ao aumento destas.

Assim sendo, com a ausência de uma resposta imunológica efetiva com eliminação do patógeno, ocorreria uma disseminação sistêmica dos antígenos microbianos, inclusive para tecidos distantes, como a sinóvia, resultando em inflamação articular<sup>(51,52)</sup>, levando ao aparecimento da ARea. Apenas dados limitados sobre a imunopatogenia sinovial, contudo, estão disponíveis. Inflamação sinovial crônica não-específica e alta contagem de linfócitos T ativados no líquido sinovial está presente em alguns pacientes, e parece resultar da resposta local aos antígenos bacterianos presentes nos tecidos sinoviais<sup>(33)</sup>.

Acresce que a presença do HLA-B27 possa prolongar significativamente a sobrevida de microorganismos artríticos como *Y. enterocolitica* e *S. enteritidis*<sup>(53)</sup>, além de

TABELA 2 - HIV e auto-imunidade

Estágio	Descrição do estágio	Contagem de CD4	Carga viral	AIDS	Auto-imunidade
I	Latência clínica	Alta (>500/ $\mu$ l)	Alta	Não	Doença auto-imune
II	Resposta celular	Normal/baixa (200-499/ $\mu$ l)	Alta	Não	Complexo imune, vasculites
III	Deficiência imune	Baixa (<200/ $\mu$ l)	Alta	Sim	Espondiloartropatias
IV	Restauração imune	Alta (>500/ $\mu$ l)	Baixa	Controlada	Doença auto-imune

Doença auto-imune pode ocorrer com o sistema imune preservado pois requer interações entre células B e T (contagem normal de CD4). Portanto, auto-imunidade é possível nos estágios I, II e IV. Com a imunodeficiência severa (baixa contagem de CD4), doenças auto-imunes não são encontradas e a alteração da razão CD4/CD8 permite o surgimento de espondiloartropatias. O estágio IV (alta contagem de CD4) inclui os pacientes com restauração imune, mas possivelmente com imunorregulação alterada permitindo o recrudescimento das doenças auto-imunes. Adaptado de: Zandman-Goddard e Shoenfeld (2002)<sup>(25)</sup>.

aumentarem a reatividade neutrofilica, o que pode exacerbar a reação inflamatória imune inata<sup>(54)</sup>.

Outros mecanismos propostos para a fisiopatogenia específica da ARea são as alterações nos níveis das citocinas e o mimetismo molecular segundo o qual a resposta auto-imune se daria pela reação a um peptídeo do agente etiológico, que é similar a um antígeno articular específico, ocasionando uma reatividade cruzada<sup>(21,45,55,56)</sup>.

Com base nos esclarecimentos da fisiopatogenia da ARea e do HIV, foram propostas hipóteses sobre a associação entre essas duas condições:

- Uma das teorias mais discutidas é a da desregulação imunológica causada pela AIDS que resulta no aumento da população de linfócitos CD8, levando ao surgimento da ARea<sup>(57-59)</sup>. Isso seria explicado pelo fato de a taxa de progressão da doença estar diretamente relacionada com os níveis de ácido ribonucleico (RNA) do HIV: pacientes com altos níveis de RNA mensageiro (RNAm) viral progredem mais rapidamente às infecções oportunistas e à morte em comparação com os pacientes portadores de contagem baixa de RNAm viral. O número de linfócitos T CD4 circulantes diminui gradualmente e progressivamente, com seu declive proporcional ao aumento aos níveis de RNAm do HIV (inversamente proporcional também ao tempo de latência clínica). Os maiores determinantes da extensão deste período incluem fatores genéticos, incluindo os seguintes alelos do complexo HLA:
  - HLA-A29, A23, B8, B22, D35 e C4 nulo, que se associam com progressão mais rápida para a infecção oportunista e morte;
  - HLA-A32, B13, B14, B27, B51, B57, DQB1\*0302 e DQB1\*0303, que tendem

a ser encontrados em pacientes que apresentam maior sobrevida<sup>(60-67)</sup>.

Isso leva à hipótese de que a perturbação na contagem dos linfócitos CD4 e a razão entre CD4 e CD8 possam estar envolvidas na patogênese da ARea, ao menos em indivíduos HIV positivos. Essa teoria explica o motivo pelo qual a ocorrência da ARea nos estágios mais tardios da infecção pelo HIV é mais comum em detrimento de outras manifestações reumatológicas como demonstrado na tabela acima (Tabela 2);

- Comportamento sexual de risco nos pacientes infectados pelo HIV levando à reinfecção com persistência do agente artritegênico. Uma crítica a essa teoria é que o estudo que a originou foi realizado com base em populações nas cidades americanas de São Francisco e Baltimore, onde a transmissão do vírus envolvia predominantemente a promiscuidade em homossexuais, sendo que essa associação foi também relatada na África, onde a transmissão heterossexual predomina<sup>(33)</sup>;
- A imunodeficiência adquirida permite que infecções bacterianas, virais e parasitárias com potencial artritegênico ocasionem a ARea<sup>(68)</sup>;
- O HIV, por si só, pode ser um gatilho para o surgimento da ARea por um papel direto ou reativo do retrovírus<sup>(68-70)</sup>, uma vez que direciona a resposta imunitária de Th1 para Th2<sup>(42,71)</sup>;
- A ativação imune causada pela ARea pode ativar uma infecção latente pelo HIV<sup>(72)</sup>.

A fisiopatologia da ARea associada ao HIV ainda permanece obscura apesar da descrição dessas hipóteses, portanto mais estudos são necessários para melhor entendimento dessa associação.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A associação da ARea relacionada ao HIV apresenta-se tipicamente como uma artrite periférica soronegativa envolvendo predominantemente extremidades inferiores e menos freqüentemente as mãos e punhos<sup>(50)</sup>. É usualmente acompanhada de entesites como o sauseamento digital de quiro/pododáctilos, fasciíte plantar<sup>(24)</sup> e tendinite do tendão de Aquiles<sup>(73)</sup>.

A sacroileíte pode estar presente em até 50% dos casos<sup>(73)</sup>, sendo raras a doença axial e a sacroileíte radiológica<sup>(74)</sup>. Para a maioria, a ARea é auto-limitada; contudo 15 a 20% dos pacientes podem desenvolver sintomas clínicos debilitantes<sup>(73)</sup>.

A conjuntivite e a uretrite compõem, juntamente com a artrite, a tríade clássica da ARea, porém ao contrário do que ocorre com as manifestações articulares, não se alteram em relação à sua freqüência quando associada ao HIV<sup>(24)</sup>.

A conjuntivite é uma manifestação ocular característica e surge precocemente no curso da doença – algumas vezes coincidindo com o início da infecção. As complicações oculares mais graves incluem a uveíte, iriíte, e glaucoma subsequente<sup>(73)</sup>.

Envolvimento da pele e da membrana mucosa são comuns<sup>(24)</sup> e tipicamente apresentam-se como o ceratoderma blenorrágico palmar e principalmente plantar e balanite circinada (discretas placas brancas serpiginosas circundando o meato uretral). Esta usualmente não é observada pelo paciente, reforçando a necessidade de um exame físico rigoroso naqueles com oligoartrite<sup>(24)</sup>. Outras lesões dermatológicas observadas são seborréia, psoríase e lesões psoriasiformes, além do eritema malar que foi descrito como uma pista para o diagnóstico precoce de infecção pelo HIV<sup>(75)</sup>. Não é incomum a ocorrência simultânea de diferentes lesões dermatológicas<sup>(75)</sup>.

O rash cutâneo é comum e pode ser extenso, o que pode torná-lo de difícil distinção com o causado pela artrite psoriática, levando à especulação que elas representem manifestações diferentes de uma mesma doença<sup>(24,34)</sup>.

ARea foi a doença articular inflamatória mais comum em zambianos negros, população cuja prevalência do HLA-B27 é pequena, e foi estreitamente relacionado ao HIV, mas não ao HLA-B27, com características clínicas e radiológicas similares àquelas em pacientes brancos HLA-B27 positivos<sup>(76)</sup>.

O curso clínico é variável, desde um quadro leve, facilmente controlado pelo uso de antiinflamatórios até um quadro severo, progressivo e refratário ao tratamento em relação aos pacientes soronegativos para o HIV, caracteri-

zado por periostite, múltiplas erosões precoces à radiografia e deformidades articulares, com pouca resposta ao tratamento, além de seguir freqüentemente um curso acelerado, com forte tendência a recaídas e cronificação<sup>(57,76,77)</sup>.

## TRATAMENTO

Sabe-se que a ARea ocorre principalmente em estágios mais graves de imunodepressão geralmente associada à baixa contagem de linfócitos T CD4, apesar de poder ocorrer em estágios mais leves e precoces da doença. Esse é o motivo pelo qual o controle da retrovírose pela HAART é a principal conduta preconizada quando da associação com essa manifestação reumatológica, o que é confirmado pelos dados que demonstram a sensível diminuição da prevalência da ARea com o significativo aumento da contagem linfocitária.

O uso da HAART, contudo, não alivia os sintomas da ARea prontamente, visto que o aumento da contagem linfocitária demanda tempo e, em certos casos, não chega a ser iniciada, pois não há indicação clínica/laboratorial. Em razão disso, o uso de sintomáticos como os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) torna-se uma opção como tratamento inicial. Foi descrito que a indometacina, além de contribuir para o alívio da sintomatologia articular, é capaz de inibir a replicação viral *in vitro* e, por essa característica única dentre os AINEs, o uso é preferível<sup>(78)</sup>.

O uso isolado de AINEs freqüentemente não é suficiente para que o alívio sintomático seja alcançado, podendo haver a necessidade da terapia com corticóide ou drogas modificadoras da doença (DMARDs) caso não haja melhora do quadro.

A relação risco/efetividade da corticoterapia empregada para o alívio dos sintomas da ARea dependerá do sintoma que se deseja controlar, da via de administração e da dose empregada. As lesões dermatológicas podem ser tratadas da mesma forma que as lesões da psoríase vulgar<sup>(79)</sup>. Para tanto, pode ser utilizada a triancinolona creme a 0,1%, 3 vezes ao dia para adultos. O uso de corticóide intra-articular pode ser altamente efetivo no controle da artrite severa<sup>(42)</sup> e é considerado seguro, uma vez descartada a artrite séptica<sup>(50)</sup>. Faltam estudos que comprovem a eficácia do uso sistêmico de corticóides, uma vez que podem piorar a doença pelo HIV<sup>(80)</sup>.

A efetividade da sulfasalazina não foi demonstrada universalmente<sup>(81)</sup>, embora seja considerada em alguns estudos efetiva e relativamente não tóxica em doses de 1 a 2 g/dia<sup>(82-84)</sup>. Além disso, um estudo sugere que pode ter um papel na redução da carga viral<sup>(83)</sup>.

Hidroxiquina, em doses de até 600 mg por dia, também foi relatada como sendo eficaz não apenas para o tratamento da ARea associada ao HIV<sup>(85)</sup> como também na redução da replicação viral *in vitro* e na carga viral *in vivo*<sup>(85-87)</sup>. Atua suprimindo a replicação do HIV-1 de forma dose-dependente, porém a dose necessária para tanto é muito superior àquela suficiente para a melhora dos sintomas da artrite, e essa dose elevada implica em risco aumentado de seqüelas características dessa droga<sup>(74)</sup>.

Tanto a artrite quanto as lesões cutâneas da ARea têm se mostrado responsivas ao tratamento com drogas classicamente reconhecidas como antipsoriásicas. O etretinato na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia pode ser efetivo, porém seu uso deve ser reservado aos pacientes que não respondem a outros tratamentos em função de seus efeitos adversos<sup>(88)</sup>. Em um paciente HIV positivo com ARea em atividade apesar da HAART e da carga viral plasmática indetectável, acitretina foi efetiva sem associação com AINEs<sup>(89)</sup>.

Ensaio clínico inicial do metotrexate sugeriram o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* bem como de outras infecções oportunistas em pacientes com ARea associado ao HIV em decorrência de seu efeito imunossupressor<sup>(23,57,90-92)</sup>. Foi demonstrado a partir do tratamento dos pacientes portadores de artrite psoriásica associada ao HIV, contudo, que com o monitoramento cuidadoso das cargas virais e da contagem de CD4 (acima de 200/ $\mu$ l) relacionado ao uso de terapia antiretroviral e quimioprofilaxia para pneumocistose<sup>(74)</sup>, bem como do estado clínico do paciente, o metotrexate pode ser usado de forma segura e efetiva nas mesmas dosagens que as usadas em pacientes com artrite reumatóide<sup>(93)</sup>.

A terapia com imunomoduladores foi, indubitavelmente, uma conquista da medicina no que tange ao controle e tratamento de doenças cujos mecanismos fisiopatológicos envolvem a auto-imunidade. Lançaram-se, no entanto, dúvidas quanto ao uso dessas terapias quando da ocorrência de associação com condições que predisusessem à imunodepressão, tal como ocorreu com a instituição da terapia com metotrexate. A terapia com agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) tem sido proposta como uma alternativa viável para pacientes com infecção por

HIV, sem AIDS, com ARea refratária aos demais DMARDs<sup>(50)</sup>. Estudos com uma população com características bastante peculiares mostram controle dos sintomas de ARea no contexto da infecção retroviral, não devendo esses resultados ser extrapolados para outros grupos de pacientes<sup>(50)</sup>. Admite-se o uso dessa terapia quando houver carga viral abaixo de 60.000 cópias/ $\mu$ l e contagem de linfócitos T CD4 maior que 200/ $\mu$ l<sup>(94-97)</sup>. 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<sup>(98)</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de os vírus serem responsáveis por apenas uma pequena parcela de todos os casos de artrite crônica ou aguda na prática clínica diária, a classe médica, principalmente os reumatologistas e infectologistas, deve estar atenta para os principais aspectos clínicos e epidemiológicos concernentes à associação do HIV com a ARea, de modo a favorecer seu reconhecimento e proporcionar um tratamento adequado ao paciente.

O reconhecimento dessa relação é importante, uma vez que a identificação do HIV como potencial agente responsável pela artrite pode direcionar o raciocínio clínico, além de evitar o uso de terapias imunossupressoras crônicas, que, uma vez instituídas no contexto da imunossupressão de base, podem levar a graves conseqüências. Pode ainda ajudar o paciente identificado precocemente como infectado pelo HIV, para o qual instituição da HAART pode ser essencial para sua sobrevida em longo prazo, além de evitar a reincidência da ARea.

Estudos epidemiológicos adicionais são necessários para estabelecer completamente a prevalência e o espectro clínico da ARea associada ao HIV, principalmente em nosso meio, visto que a os dados já existentes delineados em populações estrangeiras apresentam grandes diferenças raciais e geográficas na prevalência e expressão clínica dessa associação de doenças, o que dificulta importá-los de maneira confiável para a realidade brasileira.

## REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. Addressing societal causes of HIV risk and vulnerability. In: \_\_\_\_\_. 2008 Report on the global AIDS epidemic. Genebra. UNAIDS. 2008: 63-93. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008\\_Global\\_report.asp](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp)
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):853-60.

3. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, Kumar PN, Mintz L, Wallach FR, Nemo GJ; Viral Activation Transfusion Study Investigators. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):17-26.
4. Onen NF, Overton ET, Presti R, Blair C, Powderly WG, Mondy K. Sub-optimal CD4 recovery on long-term suppressive highly active antiretroviral therapy is associated with favourable outcome. *HIV Med.* 2009 May 6.
5. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, Beinker N, Gripshover BM, Salata RA, McComsey G, Weissman SB, Lederman MM. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995–1999. *Clin Infect Dis.* 2001 May 15;32(10):1487-93. Epub 2000 Apr 17.
6. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertoli J, Lindgren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
7. Hofman P, Nelson AM. The pathology induced by highly active antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus: an update. *Curr Med Chem.* 2006;13(26):3121-32.
8. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998 May 7;12(7):F51-8.
9. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1220-34.
10. Wanke CA. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection the fat redistribution syndrome. *AIDS.* 1999 Jul 30;13(11):1287-93.
11. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr, Visnegarwala F, Trautner BW. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002 May;81(3):213-27.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):447-54.
13. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
14. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 May-Jun;74(3):234-7.
15. Rogeaux O, Fassin D, Gentilini M. Prevalence of rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus infection. *Ann Med Interne (Paris).* 1993;144(7):443-8.
16. Fauci AS, Lane HC. Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. In: Kasper DL, et al. *Harrison medicina interna*, 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 2006 (1):1130-96.
17. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol.* 1987 Dec;123(12):1622-32.
18. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):215. Epub 2008 Sep 18.
19. Calabrese LH, Kelley DM, Myers A, O'Connell M, Easley K. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991 Mar;34(3):257-63.
20. Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 May 12.
21. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jan-Feb;119(1-2):60-5.
22. Inman RD. The spondyloarthropathies. In: Goldman L, Ausiello D, et al. *Cecil – Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2008: 2014-21.
23. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med.* 1987 Jan;106(1):19-26.
24. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):147-66.
25. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec;1(6):329-37.
26. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J* 2006;82:443-456.
27. Njobvu P, McGill P, Kerr H, et al. Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998;25:1553-9.
28. Berman A, Reboredo G, Spindler A, et al. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added effect of HIV. *J Rheumatol* 1991;18:1564-7.
29. Calabrese LH. Rheumatic manifestations of HIV infection. *Cleve Clin J Med* 1993;60: 484-5.
30. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:257-66.
31. Rivera J, Garcia-Monforte A. Human immunodeficiency virus infection and arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1322-3.
32. Brantus JF, Meunier PJ. Rheumatic manifestations associated with human immunodeficiency virus infection. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:428-35.
33. Medina F, Pérez-Saleme L, Moreno J. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Dec;20(4):891-912.
34. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum.* 1990 Oct;33(10):1574-8.
35. Bilekoti 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 Oct;65(10):549-54.
36. Stein CM, Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol*. 1996 Mar;23(3):506-11.
  37. Blanche P, Taelman H, Saraux A, Bogaerts J, Clerinx J, Bantugwanayo J, Kagame A, Sicard D, Menkes CJ, Van de Perre P. Acute arthritis and human immunodeficiency virus infection in Rwanda. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2123-7.
  38. Morrison E, McGill PE, Jellis JE. Viral infections: arthritis in the human immunodeficiency virus (HIV) infected patient. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995 Feb;9(1):133-44.
  39. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*. 1996 Apr;2(4):405-11.
  40. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med*. 2003;54:535-51. Epub 2001 Dec 3.
  41. Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Prevalence and characteristics of rheumatic manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Rheumatol* 1997;24:2492.
  42. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:579-93.
  43. UNAIDS. Treatment and care: unprecedented progress, remaining challenges. In: \_\_\_\_\_. 2008 Report on the global AIDS epidemic. Geneva. UNAIDS. 2008: 129-58. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008\\_Global\\_report.asp](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp)
  44. Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Feb;29(1):37-59, vi.
  45. Silva NA. Artrite reativa. In: Lopes AC, Neto VA. *Tratado de clínica médica*, 1ª ed. São Paulo: Roca, 2006 (1):1663-5.
  46. Rich E, Hook EW 3rd, Alarcón GS, Moreland LW. Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted diseases clinic. *Arthritis Rheum*. 1996 Jul;39(7):1172-7.
  47. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Mar;80(2):88-101.
  48. Koçar IH, Calişkaner Z, Pay S, Turan M. *Clostridium difficile* infection in patients with reactive arthritis of undetermined etiology. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(5):357-62.
  49. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:863-883.
  50. Henrique da Mota LM, Carneiro JN, Lima RA, dos Santos Neto LL, Lima FA. Reactive arthritis in HIV-infected patients: immunopathogenic aspects. *Acta Reumatol Port*. 2008 Jul-Sep;33(3):279-87.
  51. 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.
  52. Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:110-116.
  53. Kuon W, Kuhne M, Busch DH et al. Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthritis. *J Immunol* 2004; 173:4859-4866.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2007;34: 2285-2290.
  57. 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.
  58. Fuente C, Vélez A, Martín N, Belinchón I, Sánchez Yus E, Sánchez de Paz F. Reiter's syndrome and human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Cutis*. 1991 Mar;47(3):181-5.
  59. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC. Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome. Data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992 Feb;18(1):267-76.
  60. Cameron PU, Cobain TJ, Zhang WJ, Kay PH, Dawkins RL. Influence of C4 null genes on infection with human immunodeficiency virus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jun 11;296(6637):1627-8.
  61. Cameron PU, Mallal SA, French MA, Dawkins RL. Major histocompatibility complex genes influence the outcome of HIV infection. Ancestral haplotypes with C4 null alleles explain diverse HLA associations. *Hum Immunol*. 1990 Dec;29(4):282-95.
  62. Hentges F, Hoffmann A, Oliveira de Araujo F, Hemmer R. Prolonged clinically asymptomatic evolution after HIV-1 infection is marked by the absence of complement C4 null alleles at the MHC. *Clin Exp Immunol*. 1992 May;88(2):237-42.
  63. Kaslow RA, Duquesnoy R, VanRaden M, Kingsley L, Marrari M, Friedman H, Su S, Saah AJ, Detels R, Phair J, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet*. 1990 Apr 21;335(8695):927-30.
  64. Pollack MS, Gold J, Metroka CE, Safai B, Dupont B. HLA-A,B,C and DR antigen frequencies in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with opportunistic infections. *Hum Immunol*. 1984 Oct;11(2):99-103.
  65. Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, Brancato LJ, Marmor M, Zeleniuch-Jacquotte A, Winchester R. HLA-B35 is asso-

- ciated with accelerated progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(1):37-45.
66. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, Brettle RP, McColl M, Wyld R, Davidson S, Weightman R, Richardson AM, Robertson JR. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM.* 1996 Mar;89(3):177-85.
  67. Hendel H, Caillat-Zucman S, Lebuane H, Carrington M, O'Brien S, Andrieu JM, Schächter F, Zagury D, Rappaport J, Winkler C, Nelson GW, Zagury JF. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. *J Immunol.* 1999 Jun 1;162(11):6942-6.
  68. Medina-Rodríguez F, Guzman C, Jara LJ, et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1880-4.
  69. Calabrese LH, O'Connell M, Kelley DM, et al. A longitudinal study of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The influence of rheumatic symptoms on the natural history of retroviral infections. *Arth Rheum* 1991;34:257-63.
  70. Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-1. *Science* 1991;253:1026-8.
  71. Mills OF, Saradarian KA. Reiter's syndrome and HIV infection. *J Fam Pract* 1991;33:294-296.
  72. Malta JB, Milanelo D, Carvalheiro FA, Silva MV. Reiter's syndrome associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis.* 2002 Feb;6(1):40-4. E-pub 2003 Mar 18.
  73. Ince SA. Agony of the feet. *Am J Med.* 2005 Sep;118(9):974-5.
  74. Medina-Rodríguez F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:145-161.
  75. Buskila D, Langevitz P, Tenenbaum J, et al. Malar rash in a patient with Reiter's syndrome: a clue for the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17:843-5.
  76. Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol* 2005;32:1299-304.
  77. Medina F, Jara LJ, Miranda JM, et al. Successful outcome in HIVp patients with Reiter's syndrome treated with bromocriptine. *Arthritis Rheum* 1993;36:727-8.
  78. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett.* 1995 Feb 20;360(1):85-8.
  79. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* Jul-Aug 2005;71(4):285-6.
  80. Melaku Z, Haga HJ. Rheumatological manifestations in HIV infections. *Tidsskr N Laegeforen.* 2000 Apr 30;120(11):1326-8.
  81. Medina-Rodríguez F, Jara LJ, Miranda JM, Lavalle C, Fraga A. Sulfasalazine treatment in Reiter's syndrome patients may not be sufficient: comment on the article by Youssef et al. *Arthritis Rheum.* 1993 May;36(5):726-7.
  82. Youssef PP, Bertouch JV, Jones PD. Successful treatment of human immunodeficiency virus-associated Reiter's syndrome with sulfasalazine. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):723-4.
  83. Disla E, Rhim HR, Reddy A, Taranta A. Improvement in CD4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol.* 1994 Apr;21(4):662-4.
  84. Njobvu PD, McGill PE. Sulphasalazine in the treatment of HIV-related spondyloarthropathy. *Br J Rheumatol.* 1997 Mar;36(3):403-4.
  85. Ornstein MH, Sperber K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):157-61.
  86. Sperber K, Kalb TH, Stecher VJ, Banerjee R, Mayer L. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993 Jan;9(1):91-8.
  87. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, Chen H, Stecher VJ, Sperber K. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther.* 1996 Nov-Dec;18(6):1080-92.
  88. Louthrenoo W. Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate. Report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1243-6.
  89. Blanche P. Acitretin and AIDS-related Reiter's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:105-6.
  90. De Bandt M, Saveuse H, Rouveix E, Dorra M. Joint manifestations and HIV infections. *Ann Med Interne (Paris).* 1988;139(7):516-22.
  91. Keat A, Rowe I. Reiter's syndrome and associated arthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991 Feb;17(1):25-42.
  92. Saveuse H, Rouveix E, de Bandt M, Struz P, Haettich B, Dorra M. HLA-B27 inflammatory spondylarthropathy, psoriasis and HIV infection. *Presse Med.* 1988 Apr 16;17(14):698-9.
  93. Masson C, Chenebault JM, Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol.* 1995 Nov;22(11):2191.
  94. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):407-11.
  95. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol.* 2006 Jun;45(6):689-92.
  96. Filippi J, Roger PM, Schneider SM, Durant J, Breittmayer JP, Benzaken S, Bernard A, Dellamonica P, Hébuterne X; Groupe d'Etude Niçois Polyvalent en Infectiologie (GENPI). Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1783-4.
  97. Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut.* 2006 Nov;55(11):1670-1.
  98. 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.

## ANEXO

### NORMAS PARA FORMATAÇÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

#### INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

A **Revista Brasileira de Reumatologia**, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, foi fundada em 1957 e é publicada bimestralmente. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, imagens, comunicações breves, relatos de casos, vinheta imagenológica e cartas ao editor.

Trabalhos, notas, notícias, etc. devem ser enviados à:

Secretaria Editorial

Revista Brasileira de Reumatologia

Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.466 – conj. 93-94

01402-000 – São Paulo – SP – Brasil

Tel./fax: (11) 3289-7165 – E-mail: [rbreumatol@terra.com.br](mailto:rbreumatol@terra.com.br)

#### **Apresentação dos manuscritos**

Os manuscritos devem ser concisos, em espaço dois, com margens de 2,5 cm. Devem ser enviados de forma eletrônica para o e-mail [rbreumatol@terra.com.br](mailto:rbreumatol@terra.com.br). Na impossibilidade dos autores dispor de meios para envio eletrônico, um original e uma versão em CD podem ser enviados para o endereço da Secretaria Editorial. No texto não devem ser empregadas abreviaturas não convencionais, gírias médicas ou redação de tipo telegráfico. A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial. Quando necessário, é possível utilizar abreviaturas convencionais, desde que o seu significado apareça por extenso pelo menos na primeira vez em que forem citadas. Uma declaração preenchida nos seguintes termos e assinada pelo autor responsável deve ser enviado a Secretaria Editorial:

**Autorização para Publicação****Revista Brasileira de Reumatologia**

Título: \_\_\_\_\_

Autores: \_\_\_\_\_

Em vista do desejo de ter o meu(nosso) trabalho publicado pela **Revista Brasileira de Reumatologia** (RBR), eu, como autor responsável, submeto esta versão do trabalho, afirmando ter sido feita a verificação do mesmo, conforme as instruções estabelecidas pela RBR.

Afirmo(amos) que se trata de trabalho inédito e que este não foi apresentado simultaneamente a outro periódico. Eu(nós) sou(somos) responsável(eis) pelo conteúdo do texto inédito e, também, pelas conclusões que refletem minha(nossa) posição.

Declaro(amos) ainda que não há conflitos de interesse (caso haja conflito de um dos autores, ou de todos, este parágrafo deve ser retirado e os conflitos existentes devem ser especificados em carta em anexo).

Após aprovado pelo Conselho Editorial, a RBR poderá utilizar o referido trabalho para publicação em todo o território nacional ou mesmo no exterior e em qualquer idioma. Também poderá reproduzi-lo em qualquer formato, a fim de adaptá-lo a qualquer meio de comunicação médica, seja impresso ou eletrônico.

Local, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Autor responsável pelo manuscrito

Assinatura

Nº de Registro no Conselho Regional: \_\_\_\_\_

O prazo de vigência dessa autorização é indeterminado.

### **Estrutura dos manuscritos**

As páginas devem ser numeradas em seqüência a partir da página do título, incluindo as das tabelas e figuras. Os manuscritos devem ser organizados de maneira a conter:

*página do título, página de resumo em português ou espanhol e inglês, com 3 a 5 palavras-chaves, introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras.*

A *página do título* deverá conter: a) título do artigo em português ou espanhol e inglês; b) o nome completo dos autores e sua titulação mais importante; c) nome do(s) departamento(s) e instituição(ões) a partir da qual se originou o trabalho; d) nome, endereço e e-mail do autor responsável, para correspondência; e) se pertinente, agências financiadoras; f) Se há ou não conflitos de interesses; g) um título resumido em português com no máximo 60 caracteres.

### **Artigos originais**

A *página de resumo* deverá conter: a) um sumário em português ou espanhol e inglês com os seguintes itens: objetivo, métodos, resultados e conclusões, não excedendo 250 palavras; b) três a cinco palavras-chave em português ou espanhol e inglês.

*Introdução* – a finalidade desta seção é definir o propósito e as razões para a realização do trabalho, não se recomenda extensa revisão da literatura.

*Pacientes e métodos* ou *material e métodos* – deve incluir informações suficientes que permitam a reprodução do trabalho e, quando pertinente, a aprovação pelo comitê de ética institucional. Os métodos empregados na análise estatística devem ser sempre citados.



*Resultados* – devem ser claros e concisos. Tabelas e gráficos não devem duplicar informações.

*Discussão* – deve ser concisa, interpretando os resultados no contexto da literatura atual. É conveniente não ultrapassar a metade do número de páginas do trabalho completo.

*Agradecimentos* – apenas às pessoas que contribuíram, p.ex., com técnicas, discussão e envio de pacientes. Auxílio financeiro deve ser referido na página do título.

*Referências* – deverão ocupar o fim do trabalho, de acordo com a ordem de citação no texto, no qual aparecerão em números arábicos entre parênteses e sobrescritos, p.ex., <sup>(1)</sup>, <sup>(2)</sup>.

As abreviaturas dos títulos das revistas médicas deverão seguir as recomendações da última edição do Index Medicus. Citar todos os autores em trabalhos com até seis autores; acima disso, citar os três primeiros autores seguidos da expressão et al.

*Exemplos para citação das referências:*

*Artigo de Revista*

1. Jamra H, Vasconcellos E, Cillo DM: Mielose aplástica. Estudo de 25 casos. Resultado da esplenectomia em 15. Rev Assoc Med Brasil 1: 35-40, 1954.

*Capítulo de livro*

2. Couto M: Lições de Clínica Médica, 2.a ed, Rio de Janeiro, Editora Jacintho Ribeiro dos Santos, 1916.

*Tabelas e ilustrações* cada tabela deverá ser apresentada em página individual após as referências, em espaço duplo com cabeçalho e numerada em algarismos romanos. As legendas das ilustrações, também em espaço duplo, deverão ser agrupadas em páginas(s) separada(s) e numeradas na ordem em que aparecerão no texto. Fotomicrografias devem incluir escala apropriada. Se for o caso, poderão ser publicadas fotografias coloridas, mas o autor deverá encarregar-se das despesas a elas atribuídas. Tabelas e ilustrações devem ser auto-explicativas, incluindo informações suficientes para a sua compreensão sem que se tenha de recorrer ao trabalho.

### **Artigos de revisão**

Abordam com profundidade um tema de interesse para o reumatologista e devem incluir pelo menos 30-40 e no máximo 100 referências. Não apresentam estruturação padronizada, prescindindo de introdução ou discussão. Resumo em português ou espanhol e inglês com 3 a 5 palavras chaves sem subdivisões.

### **Relatos de caso**

Conter no máximo 6 autores. Devem incluir resumo e palavras-chave em português ou espanhol e inglês, sem necessidade de subdivisões. O texto, porém, deve apresentar as seguintes seções: introdução, que deve ser concisa, relato de caso, contendo a descrição e evolução do quadro clínico, exames laboratoriais, ilustrações e tabelas (que substitui as seções material e métodos e resultados) e discussão, com no máximo 20 referências.

### **Comunicações breves**

Abordam um ponto ou detalhe específico, não excedendo 3.500 caracteres, uma ou duas figuras e tabelas e 20 referências. Não incluem subdivisões, mas devem apresentar resumos em português ou espanhol e inglês e com no máximo 250 palavras e três a cinco palavras-chave em português ou espanhol.

### **Imagem**

Fotografia de evento reumatológico acompanhada de pequeno texto. Imagem e texto não devem exceder uma página. Fotografia de preferência horizontal, com texto em espaço duplo com no máximo 10-11 linhas.

### **Pausa entre consultas**

Seção aberta, recebendo material considerado de interesse para a rotina do reumatologista.

### **SciELO**

A RBR apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

### **Conflito de interesses**

A RBR, seguindo a nova política para artigos médicos publicados em periódicos científicos, recomenda aos autores declararem em documento anexo aos seus trabalhos a eventual existência de algum tipo de conflito de interesses caso tenha ocorrido nos últimos cinco anos uma das situações abaixo elencadas. Não serão recusados trabalhos meramente pela existência de conflito de interesses, porém, será feita uma declaração sobre isso no final do arquivo.

1. Recebimento de honorários por apresentação, conferência ou palestra.
2. Recebimento de honorários por consultoria.
3. Financiamento para realização de pesquisa, organização de atividade de ensino ou comparecimento a simpósios.
4. Ter exercido cargo em organização que possa se beneficiar ou ser prejudicada pelos resultados de seu estudo.
5. Ter atuado como perito judicial sobre o assunto do artigo.
6. Possuir ações em organização que possa se beneficiar ou ser prejudicada pelos resultados de seu estudo.

Caso exista outro tipo de conflito de interesses que não seja de ordem financeira (pessoal, político-partidária, religiosa, etc.) e que poderia lhe importunar após a publicação, esse também poderá ser declarado.

### **Checklist**

- *Título em português ou espanhol*
- *Título em inglês*
- *Título resumido em português ou espanhol e inglês*
- *Palavras-chave em português ou espanhol (três a cinco)*
- *Palavras-chave em inglês (três a cinco)*
- *Titulação dos autores*
- *Local ou instituição onde o trabalho foi realizado*
- *Endereço para correspondência (código postal, telefone, fax e e-mail)*
- *Resumo em português ou espanhol incluindo objetivo, material, resultados e conclusões*
- *Resumo em inglês com as mesmas subdivisões citadas acima*
- *Trabalho original estruturado apenas com introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão*
- *Referências na forma adequada*



**EMESCAM**

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
Av. Nossa Senhora da Penha 2100 - Bairro Santa Luza - Cx. Postal 5135 - CEP 29045-402 - Vitória-ES - Tel 0xx(27) 3334-2500 - Fax 0xx(27) 3334-3610



**GUSTAVO DE SOUZA PEREIRA  
THIAGO CROCE DE BRITO RESENDE**

**ARTRITE REATIVA ASSOCIADA AO HIV: UMA REVISÃO**

**VITÓRIA  
2009**