

*O reumatologista revisita a:*

## **Introdução básica ao conhecimento das artrites virais**

A ocorrência de manifestações articulares em pacientes infectados por vírus tem sido largamente observada. Vários vírus têm sido implicados como fator patogênico no desenvolvimento de artrites, especialmente na doença reumatóide (DRe), porém o diagnóstico da infecção aguda raramente é confirmado por sorologia e/ou isolamento do vírus. Geralmente, as artrites virais se caracterizam por início agudo e curta duração, porém várias viroses podem produzir sintomas articulares de evolução crônica, às vezes mimetizando DRe<sup>(1)</sup>. Em muitas ocasiões torna-se extremamente difícil saber se a infecção viral identificada em um paciente com quadro clínico compatível com DRe representa infecção concomitante ou se a infecção causou a artropatia crônica inflamatória. Uma anamnese minuciosa, com dados epidemiológicos, torna-se imperativa nessa situação. Quando artrite e título positivo de anticorpo (no soro ou na articulação afetada), especialmente da classe IgM, contra determinado vírus são encontrados juntos em um paciente, a possibilidade do diagnóstico de artrite associada ao vírus deve ser considerado. O diagnóstico definitivo, entretanto, ainda depende da detecção de partículas virais ou produtos de genes integrados à articulação inflamada<sup>(2)</sup>.

### **MECANISMOS PATOGENÉTICOS DAS ARTRITES VIRAIS**

A fisiopatogenia das artrites virais não está completamente elucidada. E é importante ressaltar que os efeitos da infecção viral em um determinado hospedeiro pode depender de fatores próprios do hospedeiro que incluem, idade, sexo, genética, história infecciosa prévia e resposta imune, bem como fatores próprios do vírus, a saber, tropismo tissular, estratégia de replicação, efeitos citopatológicos, capacidade para estabelecer infecção persistente e habilidade para alterar antígenos do hospedeiro<sup>(2)</sup>.

O dano tecidual pode resultar diretamente da infecção viral. Estudos *in vitro* mostram que várias infecções virais associadas com artrite, como rubéola, caxumba e adenovirose, podem replicar em tecido articular humano<sup>(3)</sup>. A infecção local pode levar à lise das células infec-

### **Nafice Costa Araújo**

*Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".  
Mestra em Reumatologia pela UNIFESP.*

tadas ou a infecção persistente pode levar à perda da função especializada celular sem lise<sup>(4)</sup>. As artrites virais também podem resultar de efeitos da resposta imune normal do hospedeiro<sup>(5)</sup>. Células infectadas por vírus podem ser lisadas por células T citotóxicas, células natural killer ou anticorpo associado à complemento. Além disso, citocinas e outros mediadores humorais podem exercer efeitos patológicos distante do sítio da infecção. Imunocomplexos constituído por vírus e anticorpo antiviral podem depositar em certos tecidos, causando doença. Finalmente, infecção viral pode alterar o sistema imune do hospedeiro e causar doença. Algumas viroses causam supressão imune por afetar células do sistema imune ou por alterar suas funções. Outras viroses induzem formação de auto-anticorpos por uma variedade de mecanismos que incluem, geração de novos antígenos, exposição de antígenos, formação de anticorpos que tem reação cruzada com antígenos do hospedeiro como resultado de mimetismo molecular, estimulação policlonal de células B ou geração de anticorpos antiidiotipos<sup>(6)</sup>.

### **PRINCIPAIS INFECÇÕES VIRAIS ASSOCIADAS ÀS ARTRITES**

#### **Parvovírus B19**

Parvovírus humano B19 é um membro da família *Parvoviridae*, subfamília *Parvoviridae*, classificado como eritrovírus. Consiste de um DNA de única hélice que se replica nos precursores eritróides. A infecção por parvovírus B19 é comum e ocorre em qualquer parte do planeta. É tipicamente transmitida através de secreção respiratória, porém também pode ser transmitida através de transfusão sanguínea. Ocorre mais freqüentemente no

final do inverno e na primavera. Adultos susceptíveis com exposição infantil, como professores de escola e enfermeiras pediátricas, são de maior risco<sup>(7,8,9)</sup>.

É uma infecção conhecida como causa de eritema infeccioso (ou quinta doença) e anemia aplásica transitória na criança<sup>(10,11)</sup>. Em adultos, as manifestações clínicas mais comuns incluem poliartralgia periférica simétrica de início súbito, erupção evanescente, mialgia e febre. Artralgia e/ou artrites ocorrem em até 80% dos casos e acometem principalmente punhos, mãos, joelhos e tornozelos, usualmente de maneira simétrica<sup>(12,13)</sup>. Em alguns casos, são preenchidos os critérios para DRe pela persistência do quadro, presença de fator reumatóide e alterações radiológicas<sup>(14,15)</sup>. Estudos demonstraram presença de B19 DNA e proteínas específicas de B19 no tecido sinovial de pacientes com DRe<sup>(16)</sup>. Além disso, tem sido sugerido que artrites prolongadas após infecção por B19 são associadas com haplótipo HLA-DR4, que também é reconhecidamente associado à DRe<sup>(17)</sup>. Portanto, infecção persistente por parvovírus B19 pode ser uma possível causa em um subtipo de pacientes com DRe.

### Vírus da hepatite C (VHC)

É um vírus RNA, que pertence à família *Flaviviridae*. Causa hepatite aguda e crônica. Acima de 50% dos pacientes com hepatite C aguda desenvolvem subsequentemente hepatite C crônica. Em 10 anos, aproximadamente 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvem cirrose, o que é sugerido ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular<sup>(18)</sup>.

O VHC é hepatotrópico e linfotrópico, podendo infectar linfócitos periféricos, tecido linfóide e células da medula óssea, sendo associado a várias manifestações extra-hepáticas, tais como: crioglobulinemia mista, linfoma, tireoidite auto-imune, síndrome de Sjögren, fibrose pulmonar e poliartrite like-DRe. A crioglobulinemia mista, tipos I e II, é comum manifestação extra-hepática da infecção por VHC. O fator reumatóide freqüentemente é positivo e com títulos altos. Classicamente manifesta-se com artrite, púrpura palpável e presença de crioglobulinas<sup>(19)</sup>. A artrite associada ao VHC envolve pequenas articulações, usualmente simétrica, com rigidez matinal e presença de fator reumatóide<sup>(20)</sup>. Em contraste com a artrite da DRe, a artropatia associada ao VHC é não deformante ou não erosiva e não apresenta nódulos subcutâneos. Além disso, estudos mais recentes têm evidenciado a baixa freqüência de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) nos pacientes com artropatias associadas à VHC, diferente do encontrado nos pacientes com DRe, onde a freqüência destes anticorpos têm alta sensibilidade e especificidade<sup>(21)</sup>.

### Vírus da hepatite B (VHB)

É um vírus DNA, pertencente à família *Hepadnaviridae*. É de distribuição universal, porém com prevalência na Ásia, Oriente Médio e África. Nas regiões endêmicas, o VHB é uma importante causa de doença hepática crônica, podendo levar ao aparecimento de carcinoma hepatocelular. A artrite associada ao VHB é usualmente de início súbito e severa, geralmente simétrica e poliarticular, podendo também iniciar com envolvimento articular migratório ou aditivo. As articulações das mãos e joelhos são as mais freqüentemente afetadas, porém punhos, tornozelos, cotovelos, ombros podem também ser acometidas. Artrite e urticária podem preceder icterícia por dias ou semanas e podem persistir semanas após icterícia. Pacientes que desenvolvem hepatite crônica ativa tem artralgia e/ou artrite recorrente<sup>(22,23)</sup>. Poliarterite nodosa (PAN) freqüentemente é associada com o VHB<sup>(24)</sup>.

### Vírus da rubéola

É membro da família *Togaviridae*, gênero rubivirus, constituído por uma única hélice de RNA. Freqüentemente produz artralgia e/ou artrite nos adultos, especialmente nas mulheres. O quadro articular geralmente ocorre dentro de uma semana após o surgimento da erupção, de característica simétrica, envolvendo especialmente mãos, punhos, cotovelos e joelhos, podendo também ser migratório. Os sintomas articulares geralmente desaparecem em até duas semanas. Periartrite, tenossinovite e síndrome do túnel do carpo são complicações conhecidas. Alguns pacientes podem evoluir com persistência dos sintomas articulares por meses ou anos<sup>(25)</sup>. Artralgia e/ou artrite pode ocorrer em poucas semanas após vacinação para rubéola com vírus vivo atenuado, usualmente desaparecendo em uma semana<sup>(26)</sup>.

### Retroviroses

Várias manifestações músculo-esqueléticas têm sido descritas em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>(27)</sup>. A Tabela 1 mostra o espectro de morbidades reumáticas associadas com a infecção pelo HIV. A artrite associada ao HIV foi inicialmente descrita como uma oligoartrite, afetando predominantemente membros inferiores, geralmente autolimitada, com duração menor que seis semanas<sup>(28,29)</sup>. Porém, alguns pacientes podem evoluir com sintomas mais prolongados e até mesmo com dano articular. Não há associação com HLA-B27 ou com qualquer outro fator genético conhecido. A cultura do líquido sinovial se mostra estéril<sup>(29)</sup>. A síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (DILS) é caracterizada por aumento de glândula salivar e linfocitose (CD8) periférica, freqüentemente acompanhada de sintomas de secura de mucosas e manifesta-

Tabela 1 - Manifestações reumáticas associadas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Específicas de pacientes infectados pelo HIV	Encontradas em pacientes infectados pelo HIV	Enfermidades que melhoram nos pacientes infectados pelo HIV
Síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (DILS)	Artrite reativa associada ao HIV	Artrite reumatóide
Artrite associada à HIV	Polimiosite	Lúpus eritematoso sistêmico
Miopatia associada à Zidovudine	Artrite psoriásica	
Síndrome articular dolorosa	Poliarterite nodosa	
	Arterite de célula gigante	
	Angeíte por hipersensibilidade	
	Granulomatose de Wegener	
	Púrpura de Henoch-Schönlein	
	Doença de Behçet	
	Artrite infecciosa (bacteriana, fúngica)	

ções extraglandulares (pneumonite intersticial linfocítica e paralisia do sétimo nervo facial mais comumente, além de acidose tubular renal, polimiosite, hepatite linfocítica e linfoma, mais raramente) encontrada em pacientes infectados com HIV. Os auto-anticorpos caracteristicamente encontrados na síndrome de Sjögren (Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, FAN e fator reumatóide) não aparecem na DILS<sup>(30,31,32)</sup>.

Artrite reativa (AR) associada ao HIV é bastante freqüente, variando de acordo com a população estudada, modo de transmissão do HIV e exposição a diversos agentes infecciosos. Clinicamente se apresenta como artrite periférica seronegativa, com envolvimento predominantemente em membros inferiores, usualmente acompanhada de entesite (dedos em salsicha, tendinite de Aquiles e fasciíte plantar). Manifestações mucocutâneas são comuns, especialmente queratoderma blenorrágica e balanite circinada. Erupção psoriasiforme é igualmente comum e pode ser extensa. Uretrite também ocorre com freqüência similar aos pacientes com AR - HIV negativos. O envolvimento axial e uveíte, entretanto, ocorrem raramente<sup>(33)</sup>. HLA-B27 geralmente não é encontrado nestes pacientes<sup>(34)</sup>. Psoríase, artrite psoriásica e artrite reativa ocorrem mais freqüentemente nos pacientes HIV infectados com doença avançada<sup>(35)</sup>.

O vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I) é um retrovírus tipo C inicialmente descoberto como agente causal de leucemia de células T do adulto (ATL). Este vírus foi o primeiro a ser demonstrado como oncogênico em humanos e foi classificado como mem-

bro da família oncoretroviridae. O HTLV-I é endêmico nos países do Caribe e no sul do Japão, entretanto, é também presente na África, América do Sul e outros países tropicais<sup>(36)</sup>. Também tem sido implicado como agente causal de outras morbidades, incluindo mielopatia associada ao HTLV-I, paraparesia espástica tropical, síndrome de Sjögren, uveíte, broncopneumopatia e artropatia associada ao HTLV-I, sendo esta última bastante similar à DRe idiopática, com artrite em múltiplas articulações (em especial joelhos, ombros e punhos), de evolução crônica, freqüentemente acompanhada por destruição cartilaginosa e óssea<sup>(36-38)</sup>. O exame radiológico, entretanto, mostra menor destruição articular quando comparado aos pacientes com DRe idiopática.

### Alfavirose

Os membros do gênero alfavírus, família *Togaviridae*, são constituídos por uma única hélice de RNA, transmitidos por mosquitos. Responsáveis por quadros epidêmicos de poliartrose febril na África, Austrália, Europa e América Latina, seus nomes refletem apreciação local de seu impacto clínico. Os principais patógenos virais deste gênero inclui: Sindbis vírus, Chikungunya vírus, O nyong-nyong vírus, Ross River vírus, Barmah Forest vírus e Mayaro vírus. Apesar do quadro clínico das alfavirose apresentar-se bastante exuberante, com febre, mal-estar geral, cefaléia, mialgia, poliartrose severa, muitas vezes com erupção cutânea importante (às vezes hemorrágica), geralmente os pacientes se recuperam sem seqüelas<sup>(1)</sup>.

## OUTRAS VIROSES

Algumas viroses podem cursar menos frequentemente com comprometimento articular. Criança com varicela raramente desenvolvem artrite mono ou pauciarticular. Caxumba em adultos é ocasionalmente associada com sinovite de pequenas ou grandes articulações precedendo ou cursando após o aparecimento da parotidite e pode persistir por várias semanas. Infecção por adenovírus e coxsackie A9,B2,B3,B4 e B6 tem sido associada à episódios recorrentes de poliartrite, pleurite, mialgia, rash, faringite, miocardite e leucocitose. A mononucleose infecciosa, que é causada pelo vírus Epstein-Barr, muitas vezes se manifesta com poliartralgia, podendo evoluir com monoartrite de joelho. Poucos casos de poliartrite, febre e mialgia associado a echovírus 9 foram descritos. Artrites associadas com vírus herpes simples ou citomegalovírus também são raras<sup>(1)</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naides SJ: Viral Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. 2:2005, p. 1674.
- Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K: Virus-associated arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17:309-318.
- Epstein F. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Eng J Med* 1999;341:2068-2074.
- Huppertz HI, Niki NP, Chantler JK. Susceptibility of normal human joint tissue to viruses. *J Rheumatol* 1991;18:699-704.
- de la Torre JC, Borrow P, Oldstone MBA. Viral persistence and disease: cytopathology in the absence of cytolysis. *Br Med Bull* 1991; 47:838-851.
- Vaughan JH. Infection and rheumatic diseases: a review. *Bull Rheumatic Dis* 1989;39:1-7.
- Albert LJ & Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Eng J Med* 1999;341:2068-2074.
- Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990;263:2061.
- Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, et al. Human parvovirus infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med* 1989;
- Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985;152:257.
- Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981; i:664-665.
- Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1153-1156.
- Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:711-718.
- Gran JT, Johnsen V, Myklebust G, et al. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of the literature. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1995; 24:174-179.
- Tyndall A, Jelk W, Hirsch HH. Parvovirus B19 and erosive polyarthritis. *Lancet* 1994; 343:480-481.
- Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1998;95:8227-8232.
- Gendi NS, Gibson K, Wordworth BP. Effect of HLA type and hypocomplementaemia on the expression of parvovirus arthritis: one year follow up of an outbreak. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55:63-65.
- Bhandari BN, Wright TL. Hepatitis C : An overview. *Ann Rev Med* 1995; 46:309.
- Arranz FR, Díaz RD, Díez LI, et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus infections: A report of eight cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:234.
- Siegel LB, Cohn L, Nashel D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:149.
- Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;64:394-397.
- Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:406-420.
- Csepregi A, Rojkovich B, Nemesanszky E, et al. Chronic seropositive polyarthritis associated with hepatitis B virus-induced chronic liver disease: a sequel of virus persistence. *Arthritis Rheum* 2000;43:232-233.
- Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa relates to hepatitis B virus: A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238.
- Smith CA, Petty RE, Tingle AJ. Rubella virus and arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1987;13:265-274.
- Mitchell LA, Tingle AJ, Shukin R, et al. Chronic rubella vaccine-associated arthropathy. *Arch Intern Med* 1993;153:2268.
- Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Am J Med* 1988;85:59.
- Rynes RI, Goldenberg DL, DiGiacomo R, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis. *Am J Med* 1988;84:810.
- Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999;26:1158.
- Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: A host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1991;112:3.
- Kazi S, Cohen PR, Williams F, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996;10:385.
- Itescu S & Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: A disorder occurring in human immunodeficiency virus-I infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:683.
- Reveille JD, Conant MA, Duvic M. HIV-associated psoriasis, psoriatic arthritis and Reiter's syndrome. A disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990;33:1574.
- Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:281.
- Espinoza LR & Berman A. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:1034.
- Bangham C. HTLV-1 infections. *Journal of Clinical Pathology* 2000; 53:581-586.
- Hasunuma T, Sumida T, Nishioka K. Human T cell leukaemia virus type I and rheumatoid arthritis. *International Review of Immunology* 1998; 17:291-307.
- Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. *Lancet* 1989; i:441.