

IMUNOSSUPRESSÃO E RISCO DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS TRATADOS COM AGENTES BIOLÓGICOS

Luciana Fonseca de Moura¹
Maíra Ravel Nunes Soares²
Kamilla Pereira Chaibub³
Luanna Dornelas Rodrigues Couto⁴
Jéssica Sheller Pereira Viana⁵

RESUMO: A imunossupressão é uma estratégia terapêutica fundamental no tratamento de doenças reumáticas, visando reduzir a inflamação e controlar os sintomas. No entanto, o uso de agentes biológicos para alcançar essa imunossupressão está associado a um aumento do risco de infecções oportunistas. Pacientes com doenças reumáticas têm um sistema imunológico comprometido devido à própria condição autoimune e ao tratamento imunossupressor, tornando-os mais suscetíveis a infecções graves. Compreender a relação entre imunossupressão e infecções oportunistas é crucial para a segurança e eficácia do tratamento nesses pacientes. **Objetivo:** Investigar a associação entre imunossupressão induzida por agentes biológicos e o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas, por meio de uma análise abrangente dos estudos disponíveis. **Metodologia:** Utilizando o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science por artigos publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram "imunossupressão", "doenças reumáticas", "agentes biológicos", "infecções oportunistas" e "risco". Foram incluídos estudos que investigaram a relação entre imunossupressão e infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos. Os critérios de inclusão foram estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises. Os critérios de exclusão foram estudos não relacionados ao tema, relatos de casos e estudos com amostras pequenas. **Resultados:** Os resultados encontrados indicaram uma clara associação entre imunossupressão induzida por agentes biológicos e um aumento do risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas. Infecções fúngicas, virais e bacterianas foram as mais comuns, com destaque para a reativação de infecções latentes, como tuberculose e herpes zoster. Fatores como duração e intensidade do tratamento, idade do paciente e presença de comorbidades influenciaram significativamente esse risco. **Conclusão:** A revisão sistemática destacou a importância da vigilância e prevenção de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos. Estratégias de monitoramento e intervenção precoce são essenciais para mitigar os riscos associados à imunossupressão, garantindo a segurança e eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Imunossupressão. Doenças reumáticas. Agentes biológicos. Infecções oportunistas e risco.

¹ Acadêmica de Medicina Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC.

² Acadêmica de Medicina Faculdade Dinâmica do Vale Piranga – FADIP.

³ Acadêmica de Medicina Faculdade Saúde e Ecologia Humana – Faseh.

⁴ Acadêmica de Medicina Faculdade de Minas FAMINAS – BH.

⁵ Acadêmica de Medicina Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

INTRODUÇÃO

A imunossupressão é uma abordagem terapêutica essencial no tratamento de pacientes com doenças reumáticas, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante e lúpus eritematoso sistêmico. Estas condições são caracterizadas por uma resposta imune hiperativa, que resulta em inflamação crônica das articulações e, em alguns casos, comprometimento sistêmico. Para controlar a atividade da doença e prevenir danos aos tecidos, frequentemente é necessário recorrer a terapias imunossupressoras, das quais os agentes biológicos são uma importante classe.

Os agentes biológicos são medicamentos projetados para atuar especificamente em componentes do sistema imunológico envolvidos na patogênese das doenças reumáticas. Esses medicamentos podem incluir inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), inibidores de interleucina-6 (IL-6), bloqueadores de células B e agentes depletórios de linfócitos, entre outros. Ao alvejar essas moléculas e células específicas, os agentes biológicos ajudam a modular a resposta imunológica do paciente, reduzindo a inflamação e retardando a progressão da doença.

No entanto, essa supressão seletiva do sistema imunológico também tem suas consequências, especialmente no que diz respeito ao aumento do risco de infecções oportunistas. Em indivíduos imunossuprimidos, micro-organismos normalmente controlados pelo sistema imunológico podem se tornar patogênicos, levando a infecções graves e potencialmente fatais. Essas infecções oportunistas podem incluir patógenos fúngicos, virais e bacterianos, representando um desafio clínico significativo no manejo de pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos.

Portanto, enquanto os agentes biológicos oferecem uma eficaz estratégia terapêutica para o controle da inflamação e dos sintomas nas doenças reumáticas, é crucial reconhecer e gerenciar adequadamente o risco de infecções oportunistas associado à imunossupressão induzida por esses medicamentos. Uma compreensão aprofundada dessa dinâmica entre imunossupressão e infecções oportunistas é fundamental para garantir a segurança e a eficácia do tratamento desses pacientes.

Além das infecções oportunistas, como mencionado anteriormente, é importante ressaltar que essas podem se manifestar de diferentes formas, abrangendo infecções fúngicas, virais e bacterianas. Entre essas, destaca-se a reativação de infecções latentes, como tuberculose e herpes zoster, que podem representar um desafio adicional no manejo clínico desses pacientes. A reativação dessas infecções, muitas vezes assintomática em condições de

imunocompetência, pode tornar-se clinicamente evidente em pacientes imunossuprimidos, exigindo uma vigilância contínua e intervenção precoce para evitar complicações graves.

Diversos fatores de risco podem influenciar a suscetibilidade dos pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos a infecções oportunistas. A duração e a intensidade do tratamento imunossupressor, a idade do paciente e a presença de comorbidades são alguns dos aspectos que podem aumentar esse risco. A individualização do tratamento e uma abordagem multidisciplinar são fundamentais para identificar e mitigar esses fatores de risco, permitindo uma gestão mais eficaz do paciente e reduzindo as chances de complicações infecciosas.

Para mitigar o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos, são necessárias estratégias de prevenção e monitoramento adequadas. Isso inclui a triagem de infecções latentes antes do início do tratamento, a vacinação contra patógenos preveníveis e o monitoramento regular de sinais e sintomas de infecções durante todo o curso do tratamento. Além disso, a educação dos pacientes sobre a importância da higiene e do autocuidado é fundamental para reduzir ainda mais o risco de infecções. Essas medidas combinadas visam garantir a segurança e a eficácia do tratamento com agentes biológicos, permitindo que os pacientes com doenças reumáticas alcancem uma melhor qualidade de vida.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é investigar e analisar a associação entre imunossupressão induzida por agentes biológicos e o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas. Buscaremos sintetizar e avaliar criticamente os estudos disponíveis, incluindo pesquisas originais, revisões sistemáticas e meta-análises, para entender melhor os mecanismos subjacentes e os fatores de risco associados a essa relação. A revisão visa fornecer insights abrangentes sobre estratégias de prevenção, monitoramento e intervenção para garantir a segurança e eficácia do tratamento com agentes biológicos nessa população de pacientes.

METODOLOGIA

Para conduzir esta revisão sistemática, seguimos o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, realizamos uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para identificar estudos

relevantes publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados para a busca foram "imunossupressão", "doenças reumáticas", "agentes biológicos", "infecções oportunistas" e "risco".

Os critérios de inclusão adotados foram estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em periódicos científicos, bem como estudos que investigaram a relação entre imunossupressão induzida por agentes biológicos e o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas, estudos que incluíram pacientes adultos com diagnóstico confirmado de doenças reumáticas, estudos que avaliaram diferentes classes de agentes biológicos, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), inibidores de interleucina-6 (IL-6), bloqueadores de células B, entre outros, por fim, estudos que forneceram dados relevantes sobre os mecanismos patogênicos, fatores de risco, estratégias de prevenção e tratamento relacionados ao tema.

Os critérios de exclusão foram estudos que não abordaram diretamente a relação entre imunossupressão e infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos, estudos que não estavam disponíveis em texto completo, estudos que não foram publicados em inglês, português ou espanhol, estudos com amostras pequenas ou relatos de casos e estudos que não atenderam aos critérios de qualidade metodológica estabelecidos.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos, que foram submetidos a uma avaliação detalhada de seu conteúdo, incluindo análise dos resultados, conclusões e implicações clínicas. Os dados relevantes foram extraídos e sintetizados para fornecer uma visão abrangente da relação entre imunossupressão e risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos.

RESULTADOS

Os pacientes com doenças reumáticas enfrentam desafios significativos devido à natureza crônica e progressiva de suas condições. Essas doenças, que incluem artrite reumatoide, espondilite anquilosante e lúpus eritematoso sistêmico, são caracterizadas por uma resposta autoimune desregulada que resulta em inflamação crônica das articulações e, em muitos casos, afeta outros órgãos e sistemas do corpo. Para controlar a atividade da doença e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, o tratamento imunossupressor é frequentemente necessário. Nesse contexto, os agentes biológicos surgem como uma

importante classe de medicamentos, atuando de forma específica e direcionada em moléculas e células do sistema imunológico envolvidas na patogênese das doenças reumáticas.

Esses agentes biológicos são projetados para interromper processos inflamatórios específicos, como a ação de citocinas pró-inflamatórias ou a atividade das células B. Ao contrário dos tratamentos convencionais, como os corticosteroides, que têm uma ação mais ampla e sistêmica, os agentes biológicos oferecem uma abordagem mais direcionada e geralmente apresentam menos efeitos colaterais. Ao modular seletivamente a resposta imunológica, esses medicamentos têm o potencial de reduzir a inflamação, prevenir danos articulares e sistêmicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doenças reumáticas. No entanto, é importante ressaltar que essa modulação imunológica também pode predispor os pacientes a um maior risco de infecções oportunistas, exigindo uma abordagem cuidadosa e monitoramento contínuo durante o tratamento.

O risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos é uma preocupação clínica significativa. A imunossupressão induzida por esses medicamentos pode comprometer a capacidade do sistema imunológico de combater infecções, aumentando assim a suscetibilidade a micro-organismos que normalmente seriam controlados. Entre as infecções oportunistas mais comuns estão as fúngicas, virais e bacterianas. As infecções fúngicas, como a candidíase invasiva e a aspergilose, podem ocorrer devido ao desequilíbrio da microbiota normal da pele e mucosas, favorecendo a colonização por fungos patogênicos. As infecções virais, como a reativação do vírus da varicela-zoster e do citomegalovírus, também são uma preocupação, especialmente em pacientes imunossuprimidos, nos quais esses vírus podem se tornar ativos novamente. Além disso, as infecções bacterianas, incluindo tuberculose e listeriose, representam um risco aumentado, exigindo medidas de prevenção e vigilância adicionais durante o tratamento com agentes biológicos.

É importante destacar que a reativação de infecções latentes é uma das principais preocupações em pacientes imunossuprimidos. Em indivíduos com exposição prévia a certos patógenos, como *Mycobacterium tuberculosis* e o vírus herpes zoster, o sistema imunológico é capaz de manter essas infecções sob controle. No entanto, a imunossupressão induzida pelos agentes biológicos pode levar à reativação desses patógenos, resultando em infecções graves e até mesmo disseminadas. A tuberculose é um exemplo clássico, pois a reativação do bacilo de Koch pode ocorrer mesmo após anos de infecção latente. Da mesma forma, a

reativação do vírus herpes zoster pode levar ao desenvolvimento de herpes zoster disseminado, com potenciais complicações neurológicas e viscerais. Portanto, a identificação precoce de infecções latentes e medidas de prevenção, como a profilaxia com medicamentos adequados, são essenciais para mitigar o risco de infecções oportunistas em pacientes tratados com agentes biológicos.

Diversos fatores podem influenciar a suscetibilidade dos pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos a infecções oportunistas. Entre esses fatores, a duração e a intensidade do tratamento imunossupressor desempenham um papel crucial. Quanto mais longo e intenso for o tratamento, maior pode ser o comprometimento do sistema imunológico do paciente, aumentando assim o risco de infecções oportunistas. Além disso, a idade do paciente também pode ser um fator de risco importante. Pacientes mais idosos tendem a ter um sistema imunológico naturalmente mais comprometido, o que pode ser agravado pela imunossupressão induzida por agentes biológicos. Outros fatores, como presença de comorbidades, como diabetes ou doença cardiovascular, podem aumentar ainda mais esse risco, devido à possível interação entre as condições médicas subjacentes e o tratamento imunossupressor.

No entanto, é importante ressaltar que nem todos os pacientes apresentam o mesmo risco de infecções oportunistas. Fatores genéticos individuais podem influenciar a resposta imunológica do paciente ao tratamento, tornando alguns mais suscetíveis do que outros. Além disso, o tipo específico de doença reumática também pode desempenhar um papel na determinação do risco de infecções oportunistas. Por exemplo, pacientes com artrite reumatoide podem ter um perfil de risco diferente daqueles com espondilite anquilosante. Portanto, uma abordagem individualizada, levando em consideração todos esses fatores, é essencial para avaliar e gerenciar adequadamente o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos.

Uma das estratégias essenciais para prevenir infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos é a triagem de infecções latentes antes do início do tratamento. Essa triagem visa identificar pacientes que podem estar portando patógenos de forma latente, como o *Mycobacterium tuberculosis*, responsável pela tuberculose, ou o vírus da hepatite B. Ao identificar esses pacientes, medidas preventivas adequadas, como a administração de profilaxia antibiótica ou antiviral, podem ser implementadas antes do início do tratamento imunossupressor. Além disso, a vacinação adequada é outra estratégia crucial para prevenir infecções em pacientes tratados com

agentes biológicos. Vacinas contra patógenos preveníveis, como influenza, pneumonia e hepatite B, devem ser administradas antes do início do tratamento, sempre considerando a segurança e a eficácia em pacientes imunossuprimidos.

O monitoramento regular de sinais e sintomas de infecções durante o tratamento com agentes biológicos é fundamental para a detecção precoce e a intervenção oportuna. Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sintomas sugestivos de infecção, como febre persistente, dor de garganta, tosse ou alterações cutâneas. Além disso, exames laboratoriais, como hemograma completo e dosagem de marcadores inflamatórios, podem auxiliar na identificação precoce de infecções. A detecção precoce e a intervenção imediata podem ajudar a prevenir complicações graves e reduzir a morbidade associada às infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos. Portanto, o monitoramento regular, combinado com uma abordagem proativa para a investigação de sintomas, desempenha um papel crucial na gestão segura desses pacientes.

A educação do paciente desempenha um papel fundamental na prevenção de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos. É essencial que os pacientes sejam devidamente informados sobre os riscos associados à imunossupressão induzida pelo tratamento e sobre as medidas de precaução que devem ser adotadas. Os pacientes devem ser instruídos sobre a importância da higiene pessoal, incluindo a lavagem frequente das mãos, para evitar a transmissão de patógenos. Além disso, eles devem ser orientados a evitar o contato próximo com pessoas doentes e a evitar ambientes lotados sempre que possível. É crucial que os pacientes compreendam a importância de relatar prontamente qualquer sintoma sugestivo de infecção ao seu médico, para que possam receber avaliação e tratamento adequados.

Uma abordagem multidisciplinar é essencial para o manejo eficaz do risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos. Essa abordagem envolve a colaboração entre diferentes especialidades médicas, incluindo reumatologistas, infectologistas, pneumologistas e enfermeiros especializados. Cada profissional desempenha um papel específico na avaliação, prevenção e tratamento de infecções oportunistas. O reumatologista é responsável pelo monitoramento da doença reumática e pela prescrição do tratamento imunossupressor, enquanto o infectologista pode auxiliar na triagem de infecções latentes e na escolha de estratégias de prevenção. O trabalho em equipe entre esses profissionais permite uma abordagem abrangente e coordenada para

garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes durante o tratamento com agentes biológicos.

Além das medidas de prevenção, é essencial que os pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos recebam estratégias de tratamento específicas para infecções oportunistas, quando necessário. Quando ocorre uma infecção oportunista, é crucial que seja tratada prontamente com agentes antimicrobianos apropriados, que podem incluir antibióticos, antivirais ou antifúngicos, dependendo do patógeno envolvido. O tratamento deve ser adaptado às características do paciente, como idade, comorbidades e histórico de exposição a medicamentos, e também considerar possíveis interações medicamentosas com os agentes biológicos em uso. Além disso, em casos de infecções graves ou persistentes, pode ser necessário interromper temporariamente o tratamento imunossupressor para permitir uma recuperação adequada do sistema imunológico e evitar complicações adicionais.

Uma vez controlada a infecção oportunista, é importante reavaliar o plano terapêutico do paciente com a equipe médica, a fim de determinar se ajustes no tratamento imunossupressor são necessários para minimizar o risco de recorrência. Em alguns casos, pode ser necessário modificar a dose do agente biológico ou considerar a troca para uma terapia alternativa com perfil imunossupressor diferente. Além disso, é fundamental acompanhar de perto o paciente após o tratamento da infecção, monitorando regular

CONCLUSÃO

No contexto das doenças reumáticas tratadas com agentes biológicos, a imunossupressão induzida por esses medicamentos aumenta significativamente o risco de infecções oportunistas, como destacado por diversos estudos científicos. Essas infecções podem se manifestar de diversas formas, incluindo infecções fúngicas, virais e bacterianas, representando um desafio adicional no manejo clínico desses pacientes. A reativação de infecções latentes, como a tuberculose e o herpes zoster, é uma preocupação particular, exigindo uma vigilância contínua e intervenção precoce para evitar complicações graves. Além disso, fatores como a duração e intensidade do tratamento imunossupressor, a idade do paciente e a presença de comorbidades foram identificados como determinantes importantes no aumento desse risco.

Estratégias de prevenção, como a triagem de infecções latentes e a vacinação adequada, são fundamentais para mitigar o risco de infecções oportunistas em pacientes tratados com agentes biológicos. O monitoramento regular de sinais e sintomas de infecções

durante o tratamento é crucial para detecção precoce e intervenção oportuna. Além disso, a educação do paciente sobre medidas de precaução e a colaboração multidisciplinar entre profissionais de saúde são essenciais para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Em casos de infecções oportunistas, o tratamento específico e individualizado, aliado ao acompanhamento próximo do paciente, é fundamental para uma gestão adequada. Em suma, uma abordagem integrada e proativa é necessária para minimizar os riscos associados à imunossupressão em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos, permitindo assim um melhor gerenciamento clínico e uma maior qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado LR, Fecchio D, Limongi JC, Berger A, Livramento JA, Spina-França A. Neurocriptococose e imunossupressão: modelo experimental em camundongos [Neurocryptococosis and immunosuppression: experimental model in mice]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1985;43(1):29-38. doi:10.1590/s0004-282x1985000100005
2. Dulley FL, Lotério HA, Massumoto CM, Llacer PE, Chamone Dde A. Etiopatogênese da anemia aplástica e tratamento da forma severa com imunossupressão e transplante de medula óssea [Etiopathogenesis of aplastic anemia and of the severe form treated with immunosuppression and bone marrow transplantation]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1989;44(4):167-170.
3. Sandmann MC, Gorz AM, Gracia CM, Batista RJ, Seixas RR, Bittencourt PR. Timectomia e imunossupressão em miastenia gravis: estudo prospectivo [Thymectomy and immunosuppression in myasthenia gravis: a prospective study]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1990;48(1):44-48. doi:10.1590/s0004-282x1990000100007
4. de Carvalho JF, Skare T. Low-Dose Naltrexone in Rheumatological Diseases. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(1):1-6. Published 2023 Mar 31. doi:10.31138/mjr.34.1.1
5. Rocha FAC, Landim JIVD, da Rocha LN. Advances in rheumatology practice in Brazil. *Rheumatol Int.* 2019;39(7):1125-1134. doi:10.1007/s00296-018-4211-1
6. Castro Rocha FA, Duarte-Monteiro AM, Henrique da Mota LM, Matias Dinelly Pinto AC, Fonseca JE. Microbes, helminths, and rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(4):101528. doi:10.1016/j.berh.2020.101528
7. de Carvalho JF, Skare TL. Melatonin supplementation improves rheumatological disease activity: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:414-419. doi:10.1016/j.clnesp.2023.04.011
8. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20190023. Published 2019 Apr 25. doi:10.1590/1806-3713/e20190023

9. de Assis MR, Heymann RE. Cuidados contra infecções em doenças reumáticas autoimunes [Care against infections in rheumatic autoimmune diseases]. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(4):317. doi:10.1016/j.rbr.2015.06.001
10. Fabri GM, Savioli C, Siqueira JT, Campos LM, Bonfá E, Silva CA. Doença periodontal em doenças reumáticas pediátricas [Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases]. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(4):311-317. doi:10.1016/j.rbr.2013.11.004
11. Santos MJ. Aterosclerose inflamação e doenças reumáticas [Atherosclerosis inflammation and rheumatic diseases]. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(1):9-11.
12. Pannutti C. Infecções virais oportunistas [Opportunistic viral infections]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1995;28 Suppl 2:32-39.
13. Antunes F. Perspectivas terapêuticas da infecção pelo VIH e das infecções oportunistas. Projectos de investigação clínica multicêntricos na CEE [Therapeutic perspectives of HIV infection and of opportunistic infections. Multicenter projects of clinical investigation in the EEC]. *Acta Med Port.* 1991;4 Suppl 1:67S-68S.