



Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

**Avaliação Sorológica de Anticorpos das Classes  
IgM e IgG Específicos para Citomegalovírus, Vírus  
Herpes Simplex 1 e Vírus Herpes Simplex 2 em  
Pacientes Tratados com Inibidores de TNF**

Luiza de Lima Pereira

Brasília – DF, 2025

**Avaliação Sorológica de Anticorpos das Classes IgM e IgG Específicos para Citomegalovírus, Vírus Herpes Simplex 1 e Vírus Herpes Simplex 2 em Pacientes Tratados com Inibidores de TNF**

Luiza de Lima Pereira

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carla Nunes de Araújo

Co-orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina, como requisito parcial para obter o título de Mestre em Ciências Médicas.

Brasília – DF

2025

Dedico este trabalho ao meu avô, que me dizia que a educação é única coisa que não nos podem tirar.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, UnB, pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Agradeço à minha orientadora — Professora Dra. Carla Nunes de Araújo — que me pegou pela mão, me guiou e não desistiu de mim mesmo quando eu quis desistir.

Agradeço ao meu coorientador, Professor Dr. Ciro Martins Gomes, pela orientação e discussões construtivas.

Agradeço ao Professor Dr. Otávio de Toledo Nóbrega pela colaboração para as análises sorológicas.

Agradeço à equipe do Hospital Universitário de Brasília pelo recrutamento e acompanhamento dos pacientes.

Agradeço à minha família — Marcos, Vanja, Giovana e Fernanda — que sempre me incentivaram na pesquisa.

Agradeço aos meus amigos — Guilherme e Natália — por serem família e se orgulharem de mim a cada passo.

Agradeço ao meu namorado — Daniel — que aguentou todos os estágios desse projeto.

E a mim. Porque terminei.

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal - FAPDF.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
1.1. Epidemiologia das infecções pelos vírus herpes simplex e citomegalovírus .....	10
1.2. Aspectos estruturais e transmissão dos vírus herpes simplex e citomegalovírus .....	10
1.3. Aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e prevenção das infecções pelos vírus herpes simplex.....	12
1.4. Aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção pelo citomegalovírus .....	14
1.5. Uso clínico da terapia anti-TNF e aumento do risco de reativação de infecções .....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO .....	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

## RESUMO

Em um contexto em que pacientes estão em uso de medicações imunomoduladoras por doenças inflamatórias de base, é possível questionar a influência que esses fármacos terão em sorologias de doenças com alta prevalência. Os objetivos desse trabalho foram avaliar a prevalência de anticorpos das classes IgM e IgG específicos para citomegalovírus, vírus herpes simplex 1 e vírus herpes simplex 2 em pacientes tratados com inibidores de TNF (iTNF) ou não e, também, comparar as citocinas séricas entre os tipos de tratamentos para avaliar correlações entre as variáveis. Trata-se de estudo transversal, com análise de sorologia IgM e IgG para CMV, HSV-1 e HSV-2, além de dosagem das citocinas IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1β e IL-8. Utilizou-se regressão multinomial binária para avaliar correlação entre terapia em uso e presença de sorologia positiva para HSV-1, HSV-2 e/ou CMV. Foram utilizados, também, modelos de regressão logística ajustados por sexo para cada doença para comparar a proporção de pacientes persistentes entre os grupos de tratamento. Por fim, foi aplicado o Teste do Qui-Quadrado ou Fisher, a depender do tamanho amostras, para análises de variáveis categóricas. Foi adotado um erro padrão de 5%. A prevalência das sorologias para HSV-1, HSV-2 e CMV seguiram as tendências da literatura, independente do uso de iTNF. A única citocina com relação significativa foi a IL-10, quando comparada com positividade para HSV-1 IgG ( $\chi^2 = 4,76$ ; gl = 1; p = 0,029) e HSV-2 IgG ( $\chi^2 = 4,01$ ; gl = 1; p = 0,045). Foi evidenciada uma relação estatisticamente significativa (OR 0,13; IC 95% 0,02 - 0,79; p=0,03) apontando que pacientes sem a doença (e, portanto, sem tratamento) têm menos chances de positivar o IgM para CMV. Também existe uma chance 3 vezes maior de pacientes com doença e sem tratamento positivarem para HSV2 IgM (OR 3,08; IC 95% 1,04 – 9,47; p=0,04).

Palavras-chave: Prevalência, Citomegalovírus, Herpes vírus, Citocinas

## **ABSTRACT**

In a context where patients are taking immunomodulatory medications for underlying inflammatory diseases, it is possible to question the influence these drugs will have on serological tests for highly prevalent diseases. The objectives of this study were to evaluate the prevalence of IgM and IgG antibodies specific for cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and herpes simplex virus 2 in patients treated with or without TNF inhibitors (TNF-i), and to compare serum cytokines between the types of treatment to assess correlations among the variables. This is a cross-sectional study, analyzing IgM and IgG serology for CMV, HSV-1, and HSV-2, as well as measuring the cytokines IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ , and IL-8. Binary multinomial regression was used to assess the correlation between current therapy and the presence of positive serology for HSV-1, HSV-2, and/or CMV. Sex-adjusted logistic regression models were also used for each disease to compare the proportion of persistent patients between treatment groups. Finally, the chi-square or Fisher's exact test was applied, depending on sample size, to analyze categorical variables. A standard error of 5% was adopted. The prevalence of HSV-1, HSV-2 and CMV serology was according to the literature, regardless of TNF inhibitors use. IL-10 was the only cytokine with significative relation between serology results — for HSV-1 IgG positivity ( $\chi^2 = 4,76$ ; gl = 1; p = 0,029) and HSV-2 IgG positivity ( $\chi^2 = 4,01$ ; gl = 1; p = 0,045). A statistically significant relationship was found (OR 0.13; 95% CI 0.02–0.79; p=0.03), indicating that patients without the disease (and therefore without treatment) are less likely to test positive for IgG to CMV. There is also a three-fold greater chance of patients with the disease but without treatment to test positive for HSV-2 IgG (OR 3.08; 95% CI 1.04–9.47; p=0.04). The prevalence of serologies for HSV-1, HSV-2, and CMV followed the trends in the literature, regardless of iTNF use.

**Keywords:** Prevalence, Cytomegalovirus, Herpes virus, TNF inhibitors, Cytokines

## **LISTA DE FIGURAS**

1. Figura 1. Resumo esquemático da metodologia utilizada no estudo.
2. Figura 2. Grupos de pacientes participantes do estudo.
3. Figura 3. Dispersão de interleucinas dos pacientes com IgM reagente anti-HSV-1, -HSV-2 e -CMV em todos os pacientes participantes do estudo do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023.
4. Figura 4. Dispersão de interleucinas dos pacientes com IgG reagente anti-HSV-1, -HSV-2 e -CMV em todos os pacientes participantes do estudo do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023.

## **LISTA DE TABELAS**

1. Grupos de pacientes participantes do estudo.
2. Tipos de medicamentos em uso pelo grupo de pacientes com diagnóstico de doença dermatológica e em terapia concomitante (GCT).
3. Características dos participantes do estudo e número total de soropositivos em cada tipo de tratamento farmacológico (iTNF ou não iTNF).
4. Frequência de pacientes soropositivos por isótipos de anticorpo e agente viral.
5. Distribuição dos pacientes por região de saúde e região administrativa do Distrito Federal.
6. Distribuição sorológica de IgM e IgG para HSV-1, HSV-2 e CMV dos pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília pelas regiões de saúde do Distrito Federal e Entorno no ano de 2023.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epidemiologia das infecções pelos vírus herpes simplex e citomegalovírus**

*Herpesviridae* é uma grande família de vírus que contêm genoma de DNA fita dupla, dos quais o vírus herpes simplex 1 e o vírus herpes simplex 2 (HSV-1 e HSV-2) são os patógenos humanos mais graves. O HSV-1 está normalmente associado a infecções orofaciais e encefalite, enquanto o HSV-2 geralmente causa infecções genitais e pode ser transmitido de mães infectadas para recém-nascidos. Ambos os vírus estabelecem infecções latentes em neurônios sensoriais e, após a reativação, causam lesões no ou próximo ao ponto de entrada no corpo (Whitley; Roizman, 2001a). Estima-se que 3,8 bilhões de pessoas com menos de 50 anos (64%) em todo o mundo tenham infecção pelo HSV-1, e que 520 milhões de pessoas entre 15 e 49 anos (13%) em todo o mundo tenham infecção pelo HSV-2 (World Health Organization, 2025).

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como Herpesvírus-5, outro membro da família dos herpesvírus humanos, foi inicialmente associado a uma doença infecciosa semelhante à mononucleose em indivíduos saudáveis, mas sabe-se que ele causa uma ampla gama de síndromes clínicas (Klemola et al. 1965). A infecção pode ser assintomática em hospedeiros saudáveis ou levar ao desenvolvimento de doença grave e até fatal em indivíduos imunocomprometidos (Diverti et al. 2016). Assim como o HSV-1 e o HSV-2, o CMV estabelece infecção latente vitalícia, permanecendo dormente em monócitos por meio de mecanismos específicos de silenciamento transcricional (Forte et al. 2020), e pode ser reativado no contexto de imunossupressão grave. O CMV é um vírus globalmente disseminado, sua infecção sendo comum em crianças e adultos, com uma soroprevalência mundial variando de 24% a 100%, que aumenta com a idade (Fowler et al. 2022).

### **1.2. Aspectos estruturais e transmissão dos vírus herpes simplex e citomegalovírus**

O HSV-1 e o HSV-2 pertencem à subfamília *Alphaherpesvirinae* (Pellet et al. 2007). O vírion do HSV possui quatro partes: 1) um núcleo eletrodenso contendo o

DNA viral; 2) um capsídeo icosaédrico; 3) um tegumento; e 4) um envelope. O DNA do HSV-1 e do HSV-2 consiste em dois componentes, L (longo) e C (curto), covalentemente ligados, com sequências únicas e flanqueadas por grandes repetições invertidas. Os dois componentes podem se inverter um em relação ao outro, criando quatro tipos diferentes de moléculas de DNA que diferem apenas na orientação das sequências de DNA (McGeoch et al. 1998; Dolan et al. 1998).

O HSV-1 e o HSV-2 codificam pelo menos 84 polipeptídeos diferentes. Cada proteína realiza diversas funções relacionadas à entrada dos vírus nas células, à regulação da expressão e replicação gênica e ao empacotamento do DNA viral nos vírus. Para iniciar a infecção, o HSV se liga a receptores de superfície celular e funde seu envelope com a membrana plasmática. O capsídeo, sem o envelope, é transportado para o núcleo, onde libera o DNA viral para a replicação viral (Ward et al. 1994). Após a infecção e replicação nas células epiteliais, o HSV migra via transporte axonal retrógrado para os gânglios da raiz dorsal, onde estabelece latência nos neurônios (Arvin et al. 2007).

O HSV-1 é transmitido principalmente pelo contato com o vírus em feridas ativas dentro ou ao redor da boca, saliva, ou a partir de superfícies orais ou da pele que parecem normais. Esse vírus também pode ser transmitido para a área genital por meio do contato oral-genital, causando herpes genital. As pessoas infectadas pelo HSV-1 não correm risco de reinfecção, mas ainda correm o risco de adquirir o HSV-2 (WHO, 2016).

O HSV-2 é transmitido principalmente durante o sexo, por meio do contato com superfícies genitais ou anais, pele, feridas ou fluidos de indivíduo infectado com o vírus. O HSV-2 pode ser transmitido mesmo que a pele pareça normal e, frequentemente, é transmitido na ausência de sintomas (WHO, 2025). Em circunstâncias raras, o herpes (HSV-1 e HSV-2) pode ser transmitido da mãe para o filho durante o parto, causando herpes neonatal (WHO, 2025).

Em relação ao CMV, ele pertence à subfamília *Betaherpesvirinae*, possui o maior genoma entre os vírus humanos, medindo aproximadamente 230 kb (Charles et al., 2023). O CMV tem um formato icosaédrico, medindo de 150 a 200 nm de diâmetro, com quatro partes: 1) um núcleo que contém seu genoma; 2) um nucleocapsídeo; 3) um tegumento composto por proteínas estruturais, incluindo o

antígeno pp65, que é um alvo importante para testes de diagnóstico (Razonable; Paya; Smith, 2002); e 4) um envelope externo contendo lipoproteínas e pelo menos 33 proteínas estruturais, incluindo as envolvidas na entrada do vírus nas células. O DNA dupla fita do CMV é linear, possui 64 nm, e seus genes codificam para mais de 230 proteínas (Dioverti; Razonable, 2016).

A transmissão do CMV ocorre por meio da troca de fluidos corporais, por exemplo, saliva, fômites, transfusão de hemoderivados e durante o contato sexual. O CMV também pode ser transmitido por transplante de órgãos sólidos e transplante de células-tronco hematopoiéticas (Mocarski et al. 2007).

### **1.3. Aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e prevenção das infecções pelos vírus herpes simplex**

A manifestação clínica mais frequente do HSV ocorre em pele e mucosa, independente da cepa viral, e possui dois momentos distintos: a primoinfecção herpética e os surtos de recorrências. No geral, a infecção pelo HSV é assintomática, de forma que o indivíduo não percebe a infecção até que haja o primeiro surto de recorrência, porém, é possível que haja sintomatologia na primoinfecção (Brasil, 2022; Whitley; Roizman, 2001b). Esta última tem, no geral, um período de incubação médio de 6 dias e tende a apresentar manifestações clínicas mais exuberante (Brasil, 2022). Há o aparecimento de lesões eritemato-papulosas que progridem para um aspecto vesicular com base eritematosa, dolorosas e com conteúdo normalmente citrino, raras vezes turvo (Brasil, 2022). Pode estar associado a febre, mal-estar, mialgia, disúria e linfadenopatia, a depender da virulência e do local de inoculação viral. A infecção primária em mucosa genital se apresenta como um conjunto de pápulas, se seguindo de vesículas que podem progredir para pústulas e úlceras, e é tipicamente dolorosa (Whitley; Roizman, 2001b).

Após a primoinfecção, o HSV entra em fase de latência, ascendendo pelos nervos sensoriais e penetrando nos gânglios nervosos periféricos de modo que nenhuma medida terapêutica conhecida é capaz de eliminar o vírus (Brasil, 2022). Entre 60% a 90% dos pacientes (para HSV-1 e HSV-2, respectivamente) irão desenvolver ao menos uma recorrência, em forma de surto, no primeiro ano após a

primoinfecção (Brasil, 2022). Existe uma fase de pródromo anterior à reinfecção, em que há prurido e sensibilidade (caracteristicamente descrita como dor, queimação ou fisgadas) na região da reativação viral, que pode durar de 6 horas a 24 horas (Brasil, 2022; Whitley; Roizman, 2001b). A recorrência tende a ser na mesma localização da lesão inicial e possui a mesma apresentação de lesão eritemato-papulosa, porém sem os comemorativos sistêmicos. Pode aparecer tanto em pele quanto em mucosa e costuma regredir entre 7 a 10 dias de forma espontânea, com ou sem cicatriz (Brasil, 2022).

O diagnóstico do acometimento é clínico, baseando-se em aspectos da lesão e na história da moléstia, porém, existe a possibilidade de confirmação laboratorial por PCR ou cultura em células (Whitley; Roizman, 2001b). A coleta de exames laboratoriais não é necessária para iniciar a terapêutica e costuma ser reservada para casos de dúvida diagnóstica, como em pacientes imunossuprimidos e/ou com quadros atípicos.

Além das manifestações mais prevalentes, o HSV também pode ser responsável pela ceratite estromal herpética, por exemplo. Trata-se de uma doença que atinge até 25% dos indivíduos com dermatite herpética e ocorre principalmente devido a infecções recorrentes no estroma da córnea (Zhu; Viejo-Borbolla, 2021). Devido a uma inflamação crônica, há ocorrência de neoangiogênese, lesão em córnea e perda de visão. Há, ainda, apresentação na forma de encefalite, que costuma depender da idade, forma de infecção e imunocompetência do indivíduo. A encefalite é uma apresentação neurológica devastadora, sendo que cerca de 70% dos pacientes com esta condição vão a óbito e apenas 2,5% dos pacientes que sobrevivem retornam às suas funções neurológicas basais (Whitley; Roizman, 2001b).

O tratamento de HSV sintomática é feito, no geral com aciclovir, seja em via oral ou endovenosa, de acordo com a manifestação clínica e estado imunológico do paciente. Para casos de herpes genital, no geral, o tratamento preferencial recomendado é aciclovir via oral, com opções de posologias mais eficientes ou mais cômodas e existem, ainda, outras opções terapêuticas como o valaciclovir e o famciclovir (Brasil, 2022; Geneva: World Health Organization, 2016), sendo sempre preferível o tratamento a nenhum tratamento. Ainda, em pacientes com recorrência

de manifestações clínicas, também é recomendado o tratamento medicamentoso, sendo este nas primeiras 24 horas do aparecimento de sintomas, com esquema preferencial de aciclovir via oral. Também possui outras opções terapêuticas com valaciclovir e famaciclovir (Geneva: World Health Organization, 2016). Entre as formas de prevenção, tem-se o sexo seguro, com uso de preservativo, educação populacional e tratamento precoce.

#### **1.4. Aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção pelo citomegalovírus**

O CMV é, da mesma forma que o HSV, um vírus cuja apresentação é majoritariamente assintomática. Porém, mesmo em indivíduos imunocompetentes, pode causar um quadro que costuma ser descrito na literatura como síndrome do tipo mononucleose (mononucleosis-like syndrome) composta por febre, artralgia, linfadenopatia e linfocitose (Dioverti; Razonable, 2016; Gupta; Shorman, 2025). Pode causar retinite com perda parcial ou total de visão, uveíte com presença de moscas-volantes, pneumonite, entre outras condições, e, no geral, tem repercussões mais severas em pacientes imunocomprometidos (Griffiths; Reeves, 2021). Outra população particularmente acometida pelo CMV são os filhos de mães infectadas, que nascem com uma condição intitulada citomegalovirose congênita.

Entre as manifestações graves em pacientes imunocomprometidos, tem-se a retinite, cuja apresentação pode variar desde assintomática, descoberta em exame de rotina com características patognomônicas, até perda da visão, causada por um processo cicatricial com consequente descolamento de retina (Griffiths; Reeves, 2021).

Existem diferentes formas de firmar o diagnóstico, a depender da condição de cada paciente. Por exemplo, pode ser realizado por sorologias, que irão indicar a presença de doença aguda e contato prévio com o vírus. O método mais sensível e específico é uso da técnica de reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), sendo, por esse motivo, o método de escolha. Outros métodos existentes são a cultura, que é muito específica, porém, muito demorada e a histopatologia, também muito específica, mas com a desvantagem de ser um método invasivo. Importante

salientar que o diagnóstico é feito diante da positividade de um desses métodos, independente de manifestações clínicas (Gupta; Shorman, 2025).

Em pacientes imunocompetentes, com sintomas mínimos ou inexistentes, não há necessidade de tratamento farmacológico, sendo recomendado, apenas, medidas gerais de suporte. Em pacientes, porém, com doença sintomática moderada/grave ou de alguma forma imunocomprometidos, o tratamento farmacológico pode ser realizado através do ganciclovir e valganciclovir (Saullo; Miller, 2023).

A prevenção da infecção pode ser realizada em vários contextos, como busca ativa do diagnóstico em pacientes imunossuprimidos, pacientes com planejamento de cirurgias de grande porte, programação de doação de órgãos (tanto no doador quanto no receptor), vigilância ativa de populações de risco e tratamento precoce com antivirais antes do início da doença ativa nessas populações. No ato de doação de órgãos, por exemplo, doadores sorodiscordantes (doador soropositivo e receptor soronegativo), é recomendada profilaxia por, ao menos, 3-6 meses com valganciclovir ou ganciclovir, a depender do risco (Gupta; Shorman, 2025).

### **1.5. Uso clínico da terapia anti-TNF e aumento do risco de reativação de infecções**

Os imunobiológicos representam uma opção terapêutica inovadora em dermatologia, indicados em casos graves e refratários de diferentes doenças, quando há contraindicação, intolerância ou falha da terapia sistêmica convencional e em casos com comprometimento significativo da qualidade de vida do paciente. Os principais imunobiológicos utilizados incluem os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), inibidores da interleucina-12 e -23 (anti-IL12/23), inibidores da interleucina-17 e seu receptor (anti-IL17), inibidores da interleucina-23 (anti-IL23), rituximabe (anticorpo anti-CD20), dupilumabe (anti-IL4/IL13) e imunoglobulina intravenosa (Romiti et al., 2024).

O TNF (fator de necrose tumoral) é uma citocina pleiotrópica com funções importantes na homeostase e na patogênese de doenças. Ele é uma citocina pro-inflamatória produzida em diversas vias do sistema imune por células como macrófagos, linfócitos TCD4+, neutrófilos e células NK. Além da função pró-

inflamatória, o TNF- $\alpha$  é responsável por estimular a produção de outras citocinas, como IL-1, IL-6 e IL-8 e assim, dar continuidade a inflamação durante processos patológicos (Leone, et al. 2023). A identificação de distintas vias de sinalização induzidas por TNF, homeostáticas ou patogênicas, introduziu o conceito de inibição seletiva dos efeitos deletérios do TNF, preservando suas bioatividades homeostáticas para fins terapêuticos (Kalliollas et al. 2016).

A história dos inibidores de TNF-alfa tem um grande marco em 1975, com a descoberta do primeiro anticorpo monoclonal antígeno-específico (mAB), que foi derivado de modelos murinos, e outro, em 1986, quando o primeiro mAB foi aprovado pelo FDA para prevenção de rejeição pós-transplante renal (Leone et al., 2023). Em 1998, o Etanercept foi aprovado para o uso no tratamento da Artrite Reumatoide. Aos poucos, novos inibidores de TNF foram desenvolvidos e seu uso migrou para doenças inflamatórias como doença de Crohn, Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Colite Ulcerativa, entre outras (Leone et al., 2023). Entre os principais representantes desta classe medicamentosa, estão Infliximab, Etanercept e Adalimumab.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) registrou diversos imunobiológicos: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos, anticorpos monoclonais, medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos, probióticos e alérgenos (Silva et al., 2022). A ação imunomoduladora dos imunobiológicos pode estar associada ao aumento do risco de infecções a curto e longo prazo, e cada caso deve ser avaliado individualmente, de acordo com o risco inerente ao medicamento, o estado geral do paciente e a necessidade de precauções (Silva et al., 2022). A família TNF é uma das famílias inicialmente produzidas durante a resposta viral anti-HSV-1, HSV-2 e CMV, juntamente com a família IFN (Zhu, Viejo- Borbolla, 2021). Este estudo abordará a prevalência de infecção associada ao uso de imunobiológicos anti-TNF em pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos participantes da pesquisa.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando a alta prevalência da infecção por HSV-1, HSV-2 e CMV na população descrita na literatura, bem como o crescente uso de imunobiológicos no tratamento de doenças imunomediadas, é importante investigar se esta classe medicamentosa é capaz de suprimir o sistema imune de tal forma que promova a reativação viral. Desta forma, será possível compreender melhor a influência dos imunomoduladores no corpo humano e obter evidências de um papel mais importante do TNF na imunidade contra os vírus supracitados.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência de anticorpos IgM e IgG anti-HSV-1, HSV-2 e CMV em pacientes com doenças dermatológicas em terapia ou sem terapia com agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

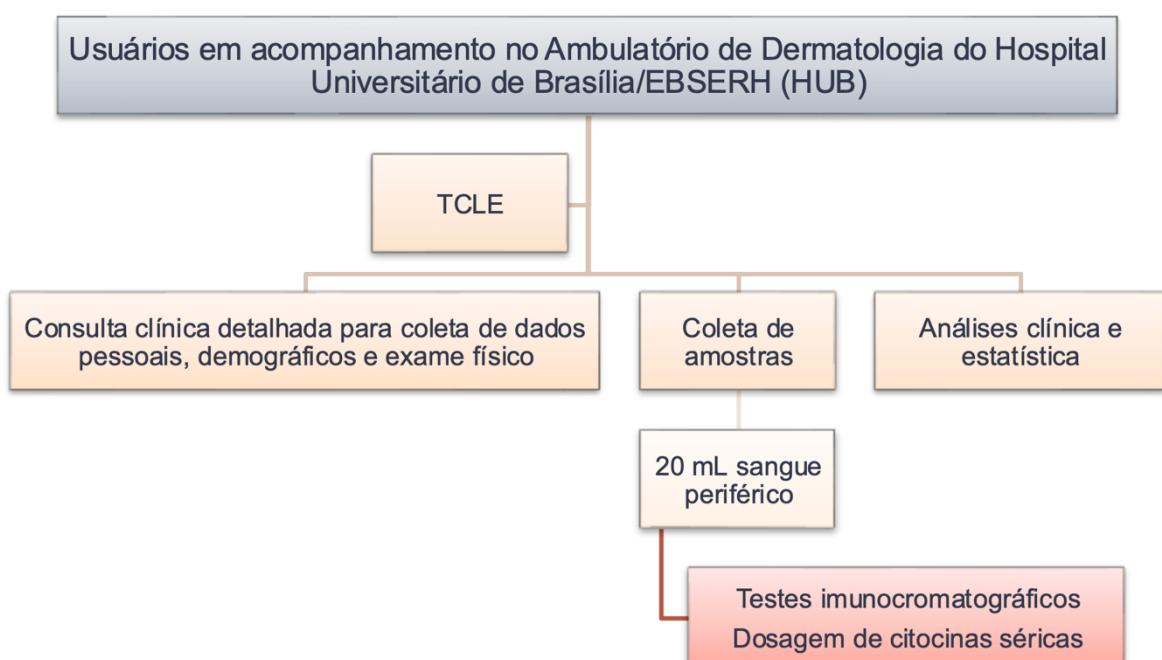
#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar a prevalência de anticorpos IgM e IgG anti-HSV-1, HSV-2 e CMV em pacientes com doenças dermatológicas em terapia ou sem terapia com anti-TNF
2. Comparar a concentração de citocinas séricas dos indivíduos com doenças dermatológicas em terapia ou sem terapia com anti-TNF;
2. Verificar a existência de correlação entre as variáveis analisadas.

## 4. METODOLOGIA

O fluxo de trabalho empregado para a realização do estudo está representado abaixo (Figura 1).

**Figura 1.** Resumo esquemático da metodologia utilizada no estudo.



Fonte: dados da pesquisa.

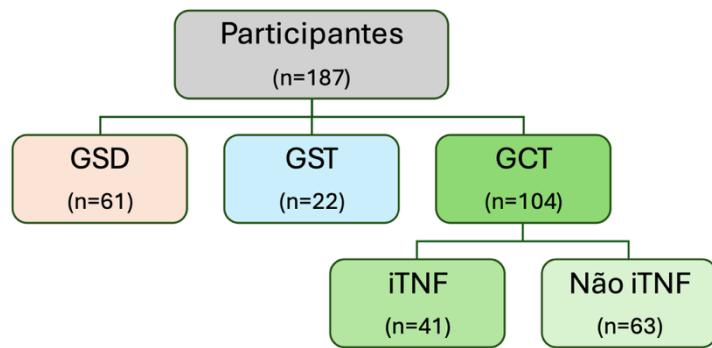
### 4.1 Tipo de estudo, participantes, critérios de inclusão e exclusão, e avaliação clínica

Trata-se de estudo transversal, com coleta de dados através de consulta e realização de exames de usuários com diagnóstico de doenças dermatológicas em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília/EBSERH (HUB). A viabilidade de inclusão foi assegurada pela disponibilidade da unidade da rede EBSERH (Lei nº 12.550, de 15/12/2011) em Brasília (HUB/UnB). A amostra foi constituída por pacientes admitidos ao longo do ano de 2023 e compreendeu 187 pacientes.

Os critérios de inclusão foram indivíduos não institucionalizados com idade  $\geq$  18 anos no momento da entrada no estudo e que completassem a entrevista clínica de admissão. Os pacientes ainda sem diagnóstico firmado de doença dermatológica, porém, em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia, foram incluídos como grupo controle sadio (Grupo Sem Doença — GSD). Pacientes com diagnóstico de doenças dermatológicas, associadas ou não a outras doenças, foram incluídos no estudo. Pacientes com quaisquer outros tipos de doença imunomediada isolada que não dermatológica, neoplasias de qualquer tipo atuais ou passadas, indisponibilidade para participar do estudo, doença pulmonar obstrutiva sintomática ou assintomática grave, infecções crônicas ou recorrentes (incluindo COVID-19, Influenza, Dengue, Zika, Chikungunya, Herpes Zoster ou outras ativas), uso de corticoides ou anti-inflamatórios não hormonais de maneira contínua.

Neste estudo, foram realizadas duas grandes divisões dos pacientes: a divisão entre as doenças apresentadas — podendo ser Grupo Sem Doença (GSD), grupo com doença e sem tratamento (GST) e grupo com doença e com tratamento (GCT) — e a divisão entre o grupo de tratamento, sendo esta última limitada aos pacientes que foram classificados como GCT (Figura 2). Dois grupos de exposição foram considerados de acordo com as terapias em uso: medicamentos inibidores de TNF e outros tipos de terapia (não iTNF). Os pacientes que estavam em uso de tratamento com medicamentos anti-TNF associados a demais medicações foram considerados no grupo anti-TNF. Os pacientes foram descritos de acordo com a idade na entrada no estudo e o sexo. O uso de medicamentos foi descrito em um único momento, em um desenho transversal.

**Figura 2.** Grupos de pacientes participantes do estudo. GSD = Participantes sem diagnóstico de doença de base; GST = Participantes com diagnóstico de doença imunomediada e sem início de terapia concomitante; GCT = Participantes com diagnóstico de doença imunomediada e em terapia concomitante; iTNF = Inibidores de TNF.



Fonte: dados da pesquisa.

#### **4.2. Coleta de dados sociodemográficos e testes sorológicos**

As características sociodemográficas levantadas entre os pacientes consistiram em sexo, idade, Estado da Federação e Regiões Administrativas do Distrito Federal.

Por ocasião da visita clínica de cada paciente, foi coletada amostra de sangue (20 mL), a qual foi imediatamente submetida à centrifugação a 3.500 xg por 10 minutos para separação de soro, que foi estocado a -80 °C até descongelamento para processamento sorológico.

A soropositividade para CMV, HSV-1 e HSV-2 se deu pela reatividade de anticorpos do soro de cada paciente para os抗ígenos virais. Brevemente, os imunoensaios utilizados têm por base o princípio da imunocromatografia de fluxo lateral, comercialmente disponíveis pela empresa CTK Biotech (Becton Dickinson, BD-USA), e direcionados à detecção qualitativa de anticorpos das classes IgG e IgM por adsorção a抗ígenos recombinantes de CMV, HSV-1 e -2. Foi considerado como resultado positivo aquele sinal formado dentro de 15 minutos de reação, sendo considerados negativos aqueles que ultrapassaram 20 minutos de incubação sem sinal de reatividade perceptível. Casos duvidosos foram retestados para garantir confiabilidade do resultado.

Quanto ao teste de imunocromatografia de fluxo lateral para HSV-1 e HSV-2, é importante salientar que, segundo o fornecedor, há uma sensibilidade de 90,6% e especificidade de 91,4% para anti-HSV-1 IgG e sensibilidade de 93,8% e especificidade de 96,0% para anti-HSV-2 IgG. No que tange à detecção de IgM, há 85% de concordância entre o teste e o ELISA para HSV-1 e 100% de concordância

entre o teste de o ELISA comercial para HSV-2. O teste exclusivamente voltado para análise qualitativa de IgM e IgG de HSV-1 tem concordância com o ELISA comercial de 90,7% para IgG e 85,0% para IgM e, por fim, o teste voltado exclusivamente para análise qualitativa de IgM e IgG para HSV-2 tem concordância com o ELISA comercial de 95,3% para IgG e 100% para IgM. Não foi encontrada a informação acerca da sensibilidade e especificidade do teste para CMV no site do fornecedor.

#### **4.3 Análise qualitativa das citocinas séricas**

Os níveis séricos das citocinas interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e IL-12p70 foram medidos em amostras de todos os pacientes. As citocinas séricas foram quantificadas utilizando o kit *Cytometric Bead Array (CBA) I* (Becton Dickinson, BD-USA) para dosagem de citocinas inflamatórias humanas, de acordo com as instruções do fabricante para dosagem em soro/plasma.

Resumidamente, 50  $\mu$ L das Esferas de Captura mistas (preparadas usando o procedimento descrito em Preparação de Esferas de Captura de Citocinas Inflamatórias Humanas Mistas para Análise de Amostras de Soro e Plasma) foram adicionados aos tubos de ensaio apropriados. Em seguida, foram adicionados 50  $\mu$ L das diluições padrão de citocinas inflamatórias humanas aos tubos de ensaio de controle e 50  $\mu$ L de cada amostra de teste aos tubos de ensaio. Os tubos de ensaio foram incubados durante 1h 30 min à temperatura ambiente e protegidos da exposição direta à luz. Ao término desse período, 1 mL de tampão de lavagem foi adicionado a cada tubo e os tubos foram centrifugados a 200  $\times$  g durante 5 min. O sobrenadante foi cuidadosamente aspirado e descartado, deixando aproximadamente 100  $\mu$ L de líquido em cada tubo de ensaio. Adicionaram-se 50  $\mu$ L do reagente de detecção de PE de citocinas inflamatórias humanas aos tubos de ensaio. Os tubos de ensaio foram agitados suavemente para ressuspender o sedimento e incubados durante 1h 30 min à temperatura ambiente e protegidos da exposição direta à luz. Ao término desse período, o procedimento de lavagem foi repetido: adição de 1 mL de tampão de lavagem a cada tubo e os tubos centrifugados a 200  $\times$  g durante 5 min. O sobrenadante foi cuidadosamente aspirado

e descartado. Adicionaram-se 300 µL de tampão de lavagem a cada tubo de ensaio para ressuspender o pellet de esferas.

A aquisição de dados foi realizada por citometria de fluxo utilizando um citômetro de fluxo FACSVerse (BD-USA) e analisada no software BD FCAP Array, onde os valores foram expressos em pg/mL para cada citocina.

#### **4.4 Análises estatísticas**

Foram calculadas as distribuições de frequência para as variáveis categóricas e médias e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis contínuas. Foi calculada a diferença entre médias e proporções entre os grupos em relação ao uso de medicamentos e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Além disso, utilizou-se regressão multinomial binária para avaliar correlação entre terapia em uso e presença de sorologia positiva para HSV-1, HSV-2 e/ou CMV. Foram utilizados, também, modelos de regressão logística ajustados por sexo para cada doença para comparar a proporção de pacientes persistentes entre os grupos de tratamento. Por fim, foi aplicado o Teste do Qui-Quadrado ou de Fisher, a depender do tamanho das amostras, para análises de variáveis categóricas. Foi adotado um alfa de 0,05. As análises estatísticas foram conduzidas pelo software R, versão 2023.12.1+402 (2023.12.1+402).

#### **4.5 Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE: 68068323.3.1001.5558). Antes de qualquer procedimento, os pacientes leram, tiraram dúvidas, entenderam e consentiram com TCLE.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 187 pacientes que frequentavam o Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023, os quais estavam acompanhando queixas dermatológicas e, raras vezes, reumatológicas de cunho autoimune. Do total de participantes no estudo, 32,4% ( $n = 61$ ) ainda não possuíam nenhum diagnóstico de doença de base, enquanto 11,8% ( $n = 22$ ) já possuíam diagnóstico de alguma doença sem início de terapia concomitante e 55,6% dos pacientes ( $n = 104$ ) possuíam diagnóstico e estavam em algum tipo de tratamento para a doença em acompanhamento. Ao longo do trabalho, estes grupos serão chamados de Grupo Sem Doença (GSD), Grupo Sem Tratamento (GST) e Grupo com Tratamento (GCT), respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1.** Grupos de pacientes participantes do estudo.

Grupos	N (%)
Grupo Sem Doença (GSD)	61 (32,4%)
Grupo Sem Tratamento (GST)	22 (11,8%)
Grupo com Tratamento (GCT)	104 (55,6%)
Total	187 (100%)

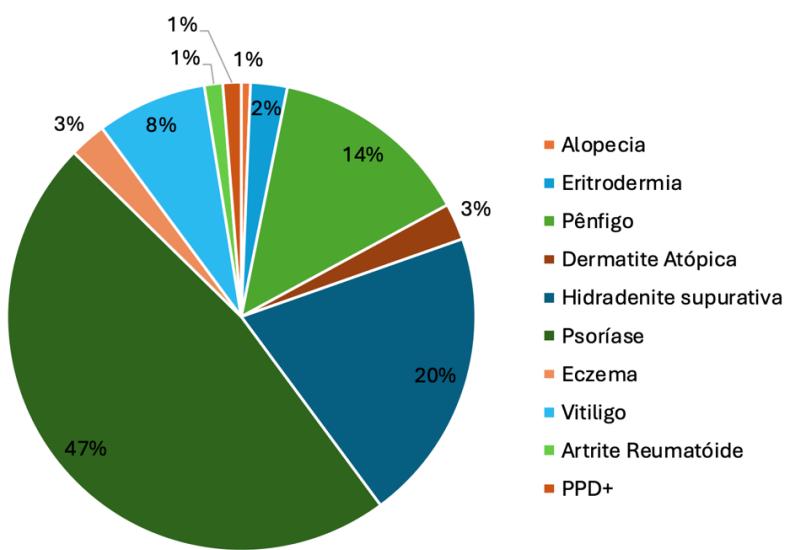
GSD = Participantes sem diagnóstico de doença de base; GST = Participantes com diagnóstico de doença imunomediada e sem início de terapia concomitante; GCT = Participantes com diagnóstico de doença imunomediada e em terapia concomitante.

Fonte: dados da pesquisa.

As condições evidenciadas entre os participantes do estudo foram: Alopecia (1%), Artrite reumatoide (1%), Dermatite atópica (3%), Eczema (3%), Eritrodermia (2%), Hidradenite supurativa (20%), Pênfigo foliáceo (14%), Psoríase palmoplantar e Psoríase vulgar (47%) e Vitiligo (8%) (Figura 3). Um total de 3% dos pacientes apresentou positividade no teste PPD, utilizado para o diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, conforme o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (Brasil, 2019). É importante salientar que,

em 2023, o teste do IGRA ainda não fazia parte do fluxo de investigação dos pacientes com suspeita de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo, portanto, apresentado o uso do PPD sem demais informações clínicas para definição de diagnóstico.

**Figura 3.** Distribuição, em porcentagem, das doenças evidenciadas no recorte do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023.



Fonte: dados da pesquisa.

Os medicamentos em uso pelos pacientes foram registrados e separados entre inibidores de TNF (iTNF) e não inibidores de TNF, sendo que, entre os inibidores de TNF, havia adalimumabe, infliximabe e etanercepte. Os demais medicamentos em uso foram variados, incluindo prednisona, secuquinumabe, sulfametoxazol + trimetropina, metotrexato, micofenolato, neomicina tópica, rituximabe, além de tratamento com fototerapia. Dentro do grupo GCT, 39,4% ( $n = 41$ ) faziam uso de algum iTNF, seja de forma isolada ou associado a outra medicação (Tabela 2).

**Tabela 2.** Tipos de medicamentos em uso pelo grupo de pacientes com diagnóstico de doença dermatológica e em terapia concomitante (GCT).

<b>Grupo com Tratamento (GCT)</b>	<b>N (%)</b>
Inibidores de TNF (iTNF)	41 (39.4%)
Não-inibidores de TNF	63 (60.6%)
Total	104 (100%)

Fonte: dados da pesquisa.

Considerando o total de participantes, 56,1% eram do sexo feminino ( $n = 105$ ) e a idade média dos participantes foi 48 anos (Tabela 3), o que está de acordo com o perfil de pacientes com doenças imunomediadas registrado em literatura (WHO, 2025; Mocarski, 2007).

Os soros de todos os pacientes foram testados de acordo com as orientações recomendadas pelo fabricante dos kits. No que tange às sorologias, a positividade para IgM anti-HSV-2 (7,0%;  $n=13$ ) foi a maior resposta aguda do recorte, seguida por HSV-1 (5,3%;  $n=10$ ) e CMV (1,6%;  $n=3$ ), como mostra a Tabela 3. Considerando IgM e IgG positivos de forma concomitante, foi evidenciada uma prevalência semelhante entre HSV-1 e HSV-2, com CMV ficando em terceiro lugar (Tabela 4). Dessa forma, 81,9 % do total de participantes possuía alguma sorologia positiva para HSV-1, 38,8% dos participantes possuíam alguma sorologia positiva para HSV-2, e 83,5% possuíam alguma sorologia positiva para CMV (Tabela 4).

Era esperado que a prevalência de HSV-1 fosse mais alta que a de HSV-2 de acordo com a literatura (WHO, 2025; Mocarski, 2007), porém, a prevalência de sorologias para HSV-1 e HSV-2 ultrapassou a perspectiva exposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que foi de 64% e 13%, respectivamente (WHO, 2025). Já a prevalência de CMV seguiu a dispersão mundial, que varia de 24% a 100% à medida que a idade avança. Assim, a ordem de prevalência de infecções seguiu o padrão observado mundialmente, com uma prevalência aumentada em HSV-1 e HSV-2 na amostra apresentada (Tabela 3).

**Tabela 3.** Características dos participantes do estudo e número total de soropositivos em cada tipo de tratamento farmacológico (iTNF ou não iTNF).

Variáveis	Média ± DP	N (%)	iTNF (n e %)*	Sem uso de iTNF (n e %)*
<i>Idade</i>	48.8 ± 14.8			
<i>Sexo</i>				
Feminino		105 (56.1%)		
Masculino		67 (35.8%)		
ND*		15 (8.0%)		
<i>Citomegalovírus</i>				
IgG anti-CMV		157 (84.0%)		
IgM anti-CMV		3 (1.6%)	0 (0%)	3 (1,6%)
<i>Herpes simplex 1</i>				
IgG anti-HSV-1		152 (81.3%)	31(16,6%)	121 (64,7%)
IgM anti-HSV-1		10 (5.3%)	2 (1,06%)	8 (4,2%)
<i>Herpes simplex 2</i>				
IgG anti-HSV-2		68 (36.4%)	15 (8,02%)	53 (28,3)
IgM anti-HSV-2		13 (7.0%)	5 (2,6%)	8 (4,2%)

Os dados da idade são expressos como média ± DP, proporção com o grupo (%). ND = Não disponível.

\* Porcentagem referente ao total de participantes no estudo.

Fonte: dados da pesquisa.

Ainda, quando comparamos esses resultados com os modelos matemáticos de Harfouche et al (2024), a maior incidência dessas infecções virais ocorre entre 15 e 30 anos de idade, sendo maior entre 15 e 19 anos de idade, o que justificaria a prevalência aumentada de pacientes com contato prévio com as doenças e poucos pacientes com a infecção aguda.

Tabela 4. Frequência de pacientes soropositivos por isótipos de anticorpo e agente viral.

Vírus	IgG	IgM	IgM e IgG	Total
HSV-1	144 (93.5%)	2 (1.3%)	8 (5.2%)	154 (81.9%)*
HSV-2	60 (82.2%)	5 (6.8%)	8 (11.0%)	73 (38.8%)*
CMV	154 (98.1%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)	157 (83.5%)*

\*Porcentagem referente ao valor total de pacientes. Valor se refere a porcentagem de pacientes com alguma sorologia para o vírus, do total.

Demais porcentagens são referentes ao valor dos anticorpos específicos (IgM, IgG ou IgM+IgG) dosados por infecção específicos sobre o total de resultados positivos quaisquer para a infecção em questão.

Fonte: dados da pesquisa.

Já era esperado que a prevalência de HSV-1, seja IgM ou IgG, fosse mais alta que a de HSV-2 de acordo com a literatura, porém, o interessante foi que a prevalência de sorologias para HSV-1 e HSV-2 ultrapassou a perspectiva exposta pela OMS, que é de 64% e 13%, respectivamente (WHO, 2025). Já a prevalência de CMV seguiu a dispersão mundial, que varia de 24% a 100% à medida que a idade avança. Assim, a ordem de prevalência de sorologia positiva para as infecções virais analisadas seguiu o padrão observado mundialmente, com uma prevalência aumentada em HSV-1 e HSV-2 na amostra estudada. Estes dados podem ser observados na Tabela 4. Porém, é importante salientar que os testes laboratoriais não foram padronizados entre este estudo e os demais estudos realizados na literatura, de forma que os dados contidos neste trabalho fornecem uma estimativa interessante, porém não necessariamente comparável aos demais dados publicados.

Foi avaliada, também, a distribuição de sorologias dentre as regiões do Distrito Federal (DF) e do Entorno. A classificação em 7 regiões de saúde foi retirada do Plano Distrital de Saúde 2024-2027 (Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2023). A Tabela 5 mostra a distribuição de pacientes pelas regiões do DF e do Entorno.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes por região de saúde e região administrativa

Regiões de Saúde	Regiões Administrativas	Total (n)	%
<b>Centro</b>	Asa Norte - 3 Brasília - 1 Sudoeste - 1 Varjão - 1	6	3,2%
<b>Centro- sul</b>	Candangolândia - 1 Guará - 2 Núcleo Bandeirante - 2 Riacho Fundo I - 6 Riacho Fundo II - 1	12	6,4%
<b>Norte</b>	Fercal - 1 Planaltina - 9 Sobradinho - 6	16	8,5%
<b>Sul</b>	Gama - 3	3	1,6%
<b>Leste</b>	Itapoã - 1 Paranoá - 1 São Sebastião - 4	6	3,2%
<b>Oeste</b>	Brazilândia - 2 Ceilândia - 12	14	7,4%
<b>Sudoeste</b>	Águas Claras - 2 Recanto das Emas - 6 Samambaia - 5 Taguatinga - 5 Vicente Pires - 4	22	11,7%
<b>Entorno</b>	Águas Lindas - 3 Barreiras - 1 Cidade Ocidental - 2 Formosa - 4 Luziânia - 1 Novo Gama - 1 S. João da Aliança - 1 Valparaíso - 5 Vazante - 1	19	10,1%
<b>NA</b>		89	47,6%
<b>Total</b>		187	100%

Fonte: dados da pesquisa.

A distribuição de participantes do estudo pelas regiões de saúde do DF e do Entorno é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição sorológica de IgM e IgG para HSV-1, HSV-2 e CMV dos pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília pelas regiões de saúde do Distrito Federal e Entorno no ano de 2023.

Regiões de Saúde	IgG HSV1	IgM HSV1	IgG HSV2	IgM HSV2	IgG CMV	IgM CMV
<b>Centro</b>	4 (66,6%)	1 (16,6%)	1 (16,6%)	0 (0%)	5 (83,3%)	1 (16,6%)
<b>Centro sul</b>	12 (100%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)	11 (91,6%)	0 (0%)
<b>Norte</b>	12 (75%)	0 (0%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	15 (93,7%)	0 (0%)
<b>Sul</b>	3 (100%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
<b>Leste</b>	5 (83,3%)	1 (16,6%)	3 (50%)	0 (0%)	5 (83,3%)	0 (0%)
<b>Oeste</b>	13 (92,8%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)	2 (14,2%)	13 (92,8%)	1 (7,1%)
<b>Sudoeste</b>	17 (77,2%)	0 (0%)	11 (50%)	1 (4,5%)	20 (90,9%)	0 (0%)
<b>Entorno</b>	17 (89,4%)	0 (0%)	10 (52,6%)	2 (10,5%)	18 (94,7%)	0 (0%)

Fonte: dados da pesquisa.

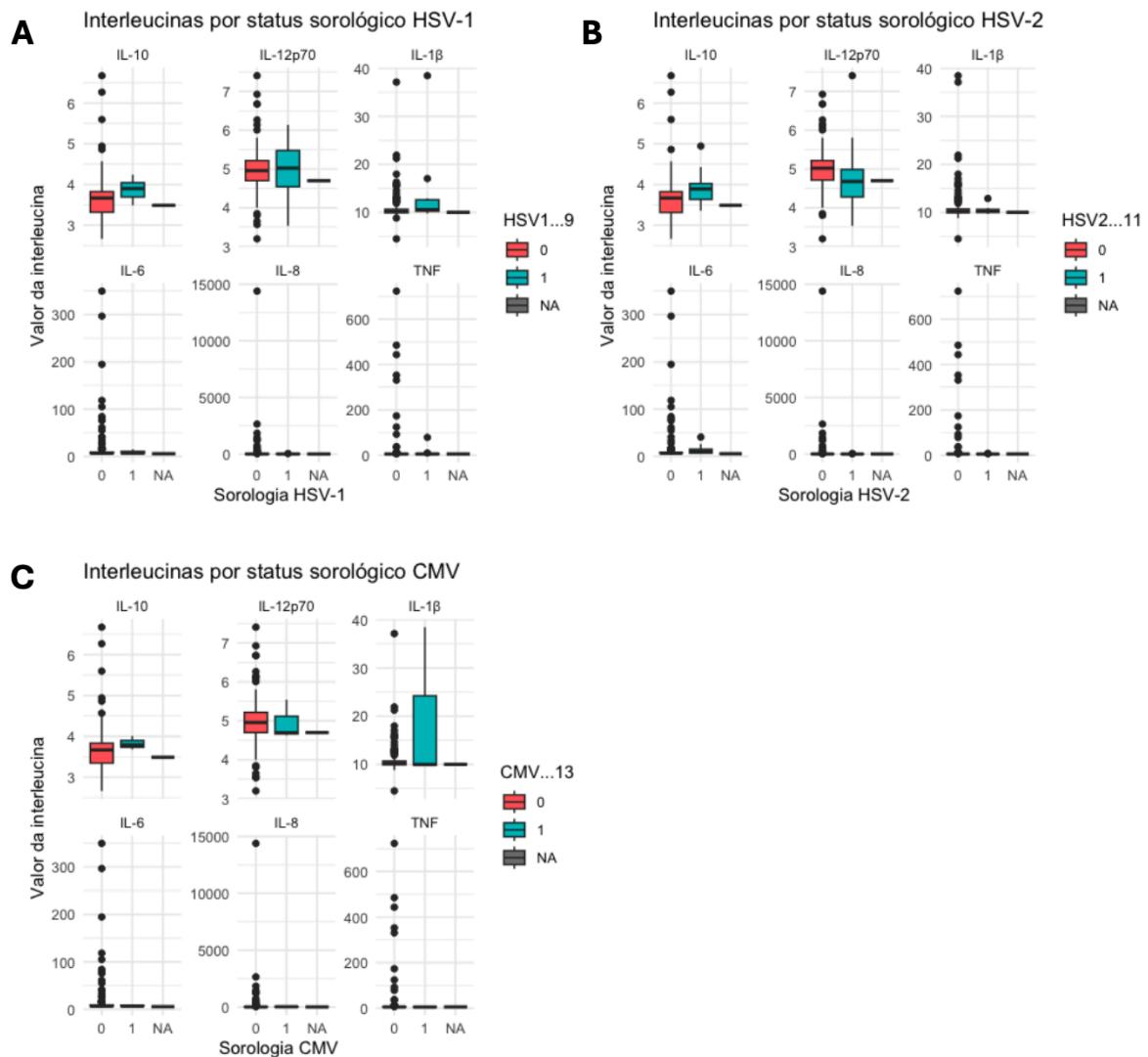
Neste estudo, se pretendeu analisar nos grupos de pacientes a produção de IgM e IgG reagentes para cada infecção viral. Isso porque, apesar de ser atribuída maior importância às células TCD4+ comparada à resposta humorai no que tange controle da infecção por HSV-1/HSV-2 e CMV (Zhu; Viejo-Borbolla, 2021), ainda é de grande importância a análise dos isótipos presentes, visto que eles podem ajudar a estimar o tempo de início da viremia e a fase da infecção.

É estimado que o início da produção concomitante de IgM e IgG em humanos ocorre entre 7 e 10 dias após o início da resposta imune para CMV, e que o isótipo IgG persiste durante toda a vida do hospedeiro. Já o isotipo IgM anti-CMV tem uma vida útil de 3 a 6 meses (MUNRO, *et al.*, 2005), por exemplo. Assim, seria possível afirmar que pacientes com IgM e IgG positivos na amostra são indivíduos que estão passando por uma primoinfecção ou por reativação viral. Porém, uma rápida análise dos dados colhidos neste recorte evidencia que a quantidade de sorologias IgM positivas é muito menor do que a de IgG positivas para qualquer um dos três vírus analisados, sendo que IgM anti-CMV isoladamente, ou seja, sem positividade para sorologia IgG, foi inexistente (Tabela 4).

Nesse estudo, a análise de pacientes com reativação de doenças virais foi dificultada pelo fato de que o n total da amostra foi muito diminuto para realizar estimativas. Assim, apesar de os testes estatísticos terem sido realizados conforme o planejamento, é importante frisar que, devido ao número reduzido de pacientes que poderiam ser considerados como reativação, ou seja, IgM positivo sem nova exposição viral, os resultados da análise podem não ser fidedignos. Outro fator importante a ser considerado é que, devido às características dos testes laboratoriais escolhidos, a análise realizada não possa ser ideal, tendo em vista a sensibilidade e especificidade do teste, bem como a taxa de falsos-positivos e falsos-negativos. Ainda assim, era esperado que a maioria dos pacientes tivesse contato prévio com os vírus.

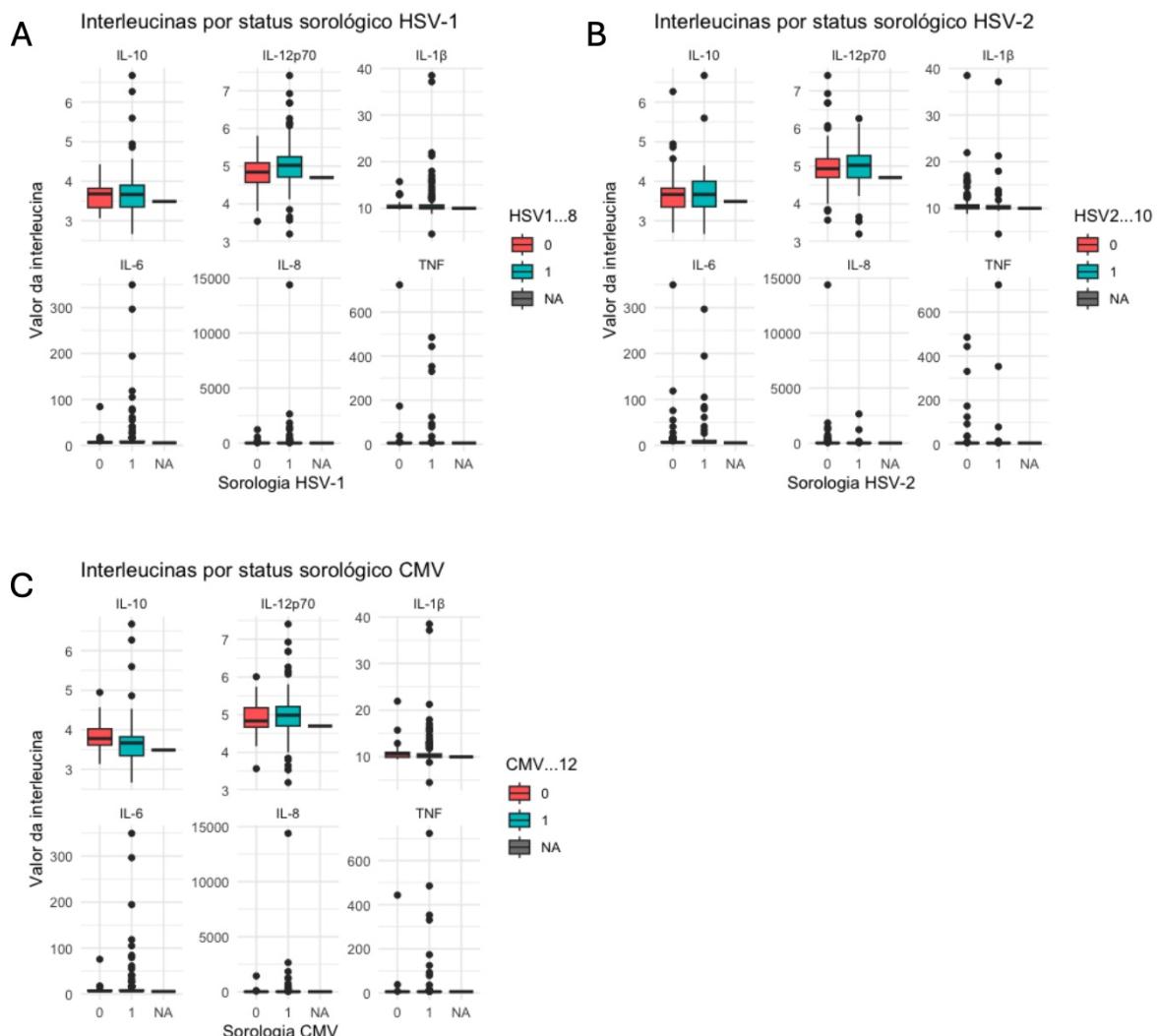
No que se refere às citocinas e à associação individual com as sorologias IgM ou IgG de cada vírus, poucas associações significativas foram encontradas (Figuras 2 e 3). Foram avaliadas IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8, cuja participação nas vias imunológicas de resposta do hospedeiro é bem descrita e será discutida mais adiante. A positividade de IgG para HSV1 foi relacionada com IL-10 ( $\chi^2 = 4,76$ ; gl = 1; p = 0,029), da mesma forma que IgG para HSV2 ( $\chi^2 = 4,01$ ; gl = 1; p = 0,045), em que a positividade foi relacionada ao aumento de IL-10 (Figura 3). Não houve uma associação importante com as demais interleucinas, incluindo TNF, o que, em um primeiro momento, sugeriu que o uso de iTNF pudesse estar, de alguma forma, influenciando a produção e uso desta citocina nas respostas imunes (Figuras 3 e 4).

**Figura 3.** Dispersão de interleucinas dos pacientes com IgM reagente anti-HSV-1, -HSV-2 e -CMV em todos os pacientes participantes do estudo do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023. 0 = IgM negativo; 1 = IgM positivo; NA = *not available*. HSV1...9 = HSV-1; HSV2...11 = HSV-2; CMV...13 = CMV.



Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 4.** Dispersão de interleucinas dos pacientes com IgG reagente anti-HSV-1, -HSV-2 e -CMV em todos os pacientes participantes do estudo do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no ano de 2023. 0 = IgM negativo; 1 = IgM positivo; NA = *not available*. HSV1...9 = HSV-1; HSV2...11 = HSV-2; CMV...13 = CMV.



Fonte: dados da pesquisa.

A positividade concomitante de IgM e IgG para cada vírus e o uso de iTNF foram analisados pelo teste de Fisher, entretanto não se obteve resultado estatisticamente significante. Da mesma forma, o Qui-Quadrado para o uso de iTNF e cada sorologia positiva IgM ou IgG para cada vírus não foi significativo.

Os medicamentos iTNF não são responsáveis por inibir a produção de TNF em si, mas sim por a sua ação no corpo do paciente usuário desta classe de medicação. Sua participação na resposta imune se refere, principalmente em associação com IL-6 no momento da primo-infecção herpética, à inflamação, de modo a repelir neuritos (Zhu; Viejo-Borbolla, 2021). A maioria das vias imunológicas de resposta ao HSV-1/-2 são redundantes e buscam aumentar a produção da família de citocinas IFN, sendo a família TNF um importante regulador da inflamação e protetor de ramos nervosos terminais (Zhu; Viejo-Borbolla, 2021).

Uma associação entre reativação de infecção pelo HSV-1 e IL-1 $\beta$  quando há associação entre estresse e a via JNK foi descrita na literatura (Zhu; Viejo-Borbolla, 2021), que pode ter sido visualizada na associação entre esta citocina e IgM para HSV-1 (Figura 3).

Após a análise das citocinas isoladas, foram realizados testes de regressão binária para avaliar a associação entre os pacientes em uso de inibidores de TNF + sexo e positividade de IgG para os três vírus. Foi evidenciada uma relação estatisticamente significativa (OR 0,13; IC 95% 0,02 - 0,79; p=0,03) apontando que pacientes sem a doença de base (e, portanto, sem tratamento) têm menos chances de positivar o IgG para CMV. Também existe uma chance 3 vezes maior de pacientes com doença e sem tratamento positivarem para HSV-2 IgG (OR 3,08; IC 95% 1,04 – 9,47; p=0,04). Nenhuma das associações com positividade de outras sorologias foi significativa. Nenhuma associação isolada entre a sorologia e o tipo do tratamento para a doença de base, quando o sexo não foi considerado, foi significativa.

Por fim, foram extraídos do total de medicações do Grupo de Tratamento (GCT) apenas os pacientes em uso de Rituximab, uma medicação inibidora de CD20. O CD20 é um importante receptor dos linfócitos B. Não houve nenhuma associação significativa entre sorologias IgM e IgG para cada vírus nem para sorologia conjunta IgM e IgG para qualquer um dos vírus.

## **6. CONCLUSÃO**

A descrição da prevalência das sorologias anti-HSV-1, -HSV-2 e -CMV no Ambulatório de Dermatologia do HUB durante o período analisado no estudo se mostrou condizente com as descrições da literatura. O padrão de maioria das sorologias do tipo IgG se destacou, enquanto a primo-infecção foi rara.

Porém, poucas relações estatísticas foram encontradas entre as sorologias e o tipo de tratamento dos pacientes. Quando ajustados para sexo, foi possível evidenciar uma maior chance de positivar para IgG anti-CMV se o paciente não possuir nenhum diagnóstico dermatológico de base e, junto a isso, uma chance 3 vezes maior de um paciente com doença dermatológica e sem tratamento positivar IgG anti-HSV-2. Outras relações, incluindo estimativas acerca de reativação de doenças virais a depender do tratamento, não puderam ser adequadamente avaliadas. Também não foi possível isolar os tratamentos de forma significativa e encontrar padrões de sorologias e citocinas comuns tanto ao grupo de iTNF quanto a cada medicação iTNF citada no trabalho.

Como limitações importantes, o estudo fez uso de amostra de conveniência, o que pode limitar significativamente o n total. Ainda, a escolha do método de análise sorológica pode implicar na dificuldade de generalização e comparação dos dados com a literatura, bem como na dificuldade de identificação de uma reativação viral versus uma infecção viral recente. Sugere-se um número maior de participantes e uma diferenciação fina entre os tipos de tratamentos para averiguar a influência de imunomoduladores em doenças de mecanismo viral. Ainda, uma análise quantitativa dos isótipos pode ser de muita valia para diferenciação entre reativação de as doenças e a primoinfecção.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Mocarski ES, Jr, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology*. 5. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2007. pp. 2702–2772.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças e Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Infecções que causam úlcera genital. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Org.). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Primeira Edição ed. Brasília : Editora MS, 2022.

CHARLES, Oscar J. et al. Genomic and geographical structure of human cytomegalovirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 30, 25 jul. 2023. DOI: 10.1073/pnas.2221797120.

DIOVERTI, M. Veronica; RAZONABLE, Raymund R. Cytomegalovirus. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 4, 12 ago. 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines for the treatment of Genital Herpes Simplex Virus**. [S. I.], 11 mar. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/978924154987>. Acesso em: 1 jul. 2025.

GRIFFITHS, Paul; REEVES, Matthew. **Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host**. **Nature Reviews Microbiology**. Nature Research, , 1 dez. 2021. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z

GUPTA, M.; SHORMAN, M. Cytomegalovirus Infections. In: **StatPearls**. [S.I.: S.n.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>.

LEONE, Gian Marco *et al.* **Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy**. *Journal of Clinical Medicine* MDPI, , 1 fev. 2023. DOI: 10.3390/jcm12041630.

RAZONABLE, Raymund R.; PAYA, Carlos V.; SMITH, Thomas F. Role of the Laboratory in Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid-Organ Transplant Recipients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 3, p. 746–752, mar. 2002. DOI: 10.1128/JCM.40.3.746-752.2002.

ROMITI, Ricardo *et al.* Infections in the era of immunobiologics. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 99, n. 2, p. 167–180, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.08.004>.

SAULLO, Jennifer L.; MILLER, Rachel A. Cytomegalovirus Therapy: Role of Letermovir in Prophylaxis and Treatment in Transplant Recipients. **Annual Review of Medicine**, v. 74, n. 1, p. 89–105, 27 jan. 2023. DOI: 10.1146/annurev-med-042921-124739.

WHITLEY, Richard J.; ROIZMAN, Bernard. Herpes simplex virus infections. **The Lancet**, v. 357, n. 9267, p. 1513–1518, maio 2001a. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04638-9.

WHO. World Health Organization. Herpes simplex virus. *In:* WHO. World Health Organization. **Herpes simplex virus**. [S. l.], 30 maio 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. Acesso em: 1 jun. 2025.

ZHU, Shuyong; VIEJO-BORBOLLA, Abel. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2670–2702, 31 dez. 2021. DOI: 10.1080/21505594.2021.1982373.

Kalliolias, G., Ivashkiv, L. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 12, 49–62 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>

MUNRO, S C *et al.* Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. *J Clin Microbiol*, [s. l.], Setembro 2005. DOI 10.1128/JCM.43.9.4713-4718.2005. Disponível em: [https://PMC1234061/?utm\\_source=chatgpt.com](https://PMC1234061/?utm_source=chatgpt.com). Acesso em: 1 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p. : il. ISBN 978-85-334-2696-2 1. Tuberculose. 2. Vigilância em Saúde. 3. Manual. I. Título. II. Série. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view>.

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Subsecretaria de Planejamento em Saúde. **Plano Distrital de Saúde: PDS 2024 a 2027**/ Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília: SES-DF, 2024. 2ª Edição, aprovada pelo Conselho de Saúde do Distrito Federal. 230 p. (Normas e manuais). Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/plano-distrital-de-saude>.