



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Ricardo Acayaba de Toledo

**Sinais clínicos em pacientes com
espondiloartrites na presença e na
ausência do gene *HLA-B*27***

**São José do Rio Preto
2013**

Ricardo Acayaba de Toledo

**Sinais clínicos em pacientes com
espondiloartrites na presença e na
ausência do gene *HLA-B*27***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

São José do Rio Preto
2013

Toledo, Ricardo Acayaba de

Sinais clínicos em pacientes com espondiloartrites na presença e na ausência do gene *HLA-B*27*./ Ricardo Acayaba de Toledo.

São José do Rio Preto, 2013

45 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

1. Espondiloartrites; 2. Espondiloartropatias; 3. HLA-B*27.

RICARDO ACAYABA DE TOLEDO

**Sinais clínicos em pacientes com
espondiloartrites na presença e na
ausência do gene *HLA-B*27***

BANCA EXAMINADORA

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE**

**Presidente e Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de
Mattos**

2º Examinador: Prof. Dr. Irineu Luiz Maia

3º Examinador: Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum

Suplentes: Prof. Dr. Octavio Ricci

Prof. Dr.

São José do Rio Preto, 20 / 03 / 2013.

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Dedicatória..... | i |
| Agradecimentos..... | ii |
| Epígrafe..... | iv |
| Lista de Figuras..... | v |
| Lista de Tabelas e Quadros..... | vi |
| Lista de Abreviaturas e Símbolos..... | vii |
| Resumo..... | viii |
| Abstract..... | x |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 2 |
| 1.1 Espondiloartrites..... | 2 |
| 1.1.1 Histórico..... | 2 |
| 1.1.2 Conceito Atual..... | 3 |
| 1.1.3 Epidemiologia..... | 3 |
| 1.1.4 Espondilite Anquilosante..... | 5 |
| 1.1.5 Outras Espondiloartrites..... | 6 |
| 1.1.6 Diagnóstico das Espondiloartrites..... | 8 |
| 1.2 Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) e espondiloartrites..... | 12 |
| 1.3 OBJETIVO..... | 17 |
| 2 CASUÍSTICA E MÉTODO..... | 19 |
| 2.1 Aspectos éticos do estudo..... | 19 |
| 2.2 Seleção da casuística..... | 19 |
| 2.3 Método..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.1 Coleta de sangue e extração do DNA genômico..... | 20 |
| 2.3.2 Identificação do gene HLA-B*27..... | 20 |
| 2.3.3 Análise estatística..... | 20 |
| 3 RESULTADOS..... | 22 |
| Manuscrito 1: Sinais clínicos em paciente com espondiloartrites HLA-B*27 positivos e negativos..... | 23 |
| 4 CONCLUSÕES..... | 40 |
| 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 42 |
| 6 ANEXOS..... | 49 |

“Dedico este trabalho aos meus pais
e ao meu orientador, Prof. Dr.
Luiz Carlos de Mattos.”

Agradecimentos

- ✓ À Diretoria Geral da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e seus Coordenadores: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile e Prof. Dr. Maurício Lacerda Nogueira.

- ✓ À FAMERP, pelo apoio, especialmente ao Departamento de Biologia Molecular.

- ✓ Ao Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Base da FUNFARME, em especial ao Dr. Roberto Acayaba de Toledo que, além do apoio como pai que me fez chegar nesta condição profissional, com conhecimento e ética, colaborou com o acesso à casuística e com a discussão de alguns aspectos do artigo.

- ✓ Ao grupo de pacientes.

- ✓ Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos, pela orientação, dedicação e compreensão com minhas dificuldades para me dividir em tantas atividades simultâneas.

- ✓ Aos docentes e discentes do Curso de Pós-Graduação, pelo convívio, amizade e troca de experiências.

- ✓ Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, pelos esclarecimentos e suporte dado.

- ✓ À minha mãe Nair Ana Acayaba de Toledo que me ensinou que podemos correr atrás de qualquer coisa nesta vida e que nunca me deixou sozinho.

- ✓ A minha querida esposa Fabíola de Marcos Matos Acayaba de Toledo que me ensinou como demonstrar meus sentimentos e às minhas filhas Sofia e Lívia que ainda estão vindos a este mundo, mas já são as pessoas mais importantes da minha vida.

“A persistência é o mais curto caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

Lista de Figuras

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1. | Ilustração da organização dos genes HLA no cromossomo 6..... | 13 |
| Figura 2. | Ilustração da apresentação de antígenos, ligados ao HLA de classe I e II..... | 14 |

Lista de Tabelas e Quadros

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1. | Frequências de espondiloartrites em países ibero-americanos..... | 4 |
| Quadro 1. | Critérios de New York modificados para Espondilite Anquilosante..... | 9 |
| Quadro 2. | Critérios de classificação do ESSG de 1991..... | 10 |
| Quadro 3. | Critérios de Classificação ASAS para Espondiloartrites axiais..... | 11 |

Tabelas do Manuscrito 1

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 1. | Frequências das espondiloartrites e do gene HLA-B*27 em 73 pacientes oriundos da região noroeste do Estado de São Paulo | 29 |
| Tabela 2. | Sinais clínicos observados de acordo com a positividade para o gene HLA-B*27..... | 30 |

Lista de Abreviaturas e Símbolos

| | |
|-------------------------------|---|
| AE | -Artrite enteropática |
| AP | -Artrite psoriásica |
| AR | -Artrite reativa |
| ASAS | -Assessment of SpondyloArthritis International Society |
| CEP | -Comitê de Ética em Pesquisa |
| DNA | -Ácido desoxirribonucléico |
| EA | -Espondilite anquilosante |
| EDTA | -Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético (<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>) |
| EI | -Espondiloartrite indiferenciada |
| ESSG | -European Spondylarthropathy Study Group |
| FAMERP | -Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto |
| FUNFARME | -Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto |
| HLA | -Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano |
| HLA-B27 | -Antígeno Leucocitário Humano de classe I do tipo B27 |
| HLA-B*27 | -Alelo de número 27 do gene HLA*B, marcador de - suscetibilidade |
| IL-1 | -Interleucina-1 |
| IL-6 | -Interleucina-6 |
| mL | -Mililitros |
| OR | -Odds Ratio |
| TNFα | -Fator de necrose tumoral alfa |

Introdução: Espondiloartrite é um grupo de doenças com características clínicas, laboratoriais e imagenológicas semelhantes. Análises das manifestações clínicas das espondiloartrites em pacientes com e sem o gene HLA-B*27 foram realizadas, mas os resultados revelaram grande heterogeneidade. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi avaliar as manifestações clínicas das espondiloartrites utilizadas nos critérios de classificação do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) na presença e na ausência do gene HLA-B*27. **Casuística e método:** De um total de 156 pacientes com suspeita clínica, encaminhados para investigação do gene HLA-B*27, 73 tiveram diagnóstico de espondiloartrites confirmado, de acordo com os critérios do ESSG. O gene HLA-B*27 foi identificado com o uso de kits comerciais (Dynal Reli™ SSO HLA-B Typing Kit, Invitrogen). Os dados clínicos foram colhidos dos prontuários médicos dos pacientes. Os resultados foram comparados com o uso dos testes Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Os valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança a 95% também foram calculados. O valor p igual ou menor que 0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** Dos 73 pacientes selecionados, 53 (72,6%) eram do sexo masculino e 20 (27,4%), femininos. A média de idade foi igual a 49,4 e não diferiu entre os sexos ($p=0.337$). As espondiloartrites encontradas entre os 73 pacientes foram: espondilite anquilosante ($n=47$; 64,4%), espondiloartrite psoriásica ($n=9$; 12,3%), espondiloartrite indiferenciada ($n=9$; 12,3%), espondiloartrite enteropática ($n=6$; 8,2%) e artrite reativa ($n=2$; 2,7%). A média

de idade de início dos sintomas foi igual a 39,1 (\pm 11.7) e não diferiu entre os sexos ($p=0,9057$). Do total, 35 (47.9%) pacientes eram HLA-B*27 positivo e 38 (52.1%), negativos. Este gene foi associado positivamente à espondilite anquilosante (OR: 5.37; IC 95%: 1.813-15.905; $p=0.003$) e negativamente à espondiloartrite enteropática (OR: 0.07; IC 95%: 0.003-1.301; $p=0.025$). A sacroilíte se associou à presença do gene (OR: 10.552; IC 95%: 1.260-88.256; $p=0.014$) e o comprometimento intestinal à ausência (OR: 0.195; IC 95%: 0.038-0.978; $p=0.048$). **Conclusões:** O gene HLA-B*27 foi associado à espondilite anquilosante, mas não à espondiloartrite enteropática. Os sinais radiológicos de sacroilíte prevaleceram nos pacientes positivos para o gene HLA-B*27, enquanto o comprometimento intestinal foi associado à ausência deste gene.

Palavras-chave: 1. Espondiloartrites; 2. Espondiloartropatias; 3. HLA-B*27.

Introduction: Spondyloarthritis is a group of diseases with clinical, laboratory and image similar. Analysis of clinical manifestations of spondyloarthritis in patients with and without the *HLA-B*27* were performed, but the results revealed great heterogeneity. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the clinical manifestations of spondyloarthritis according to the classification criteria of the European Study Group Spondyloarthropathy (ESSG) in the presence and absence of the *HLA-B*27*. **Patients and methods:** From a total of 156 patients with clinical suspicion referred for the investigation of gene *HLA-B*27*, 73 were diagnosed with spondyloarthritis according to the criteria of ESSG. The *HLA-B*27* were identified using commercial kits (Dynal Reli™ SSO HLA-B Typing Kit, Invitrogen). Clinical data were collected from medical records of patients. The results were compared using the chi-square or Fisher exact test. The values of Odds Ratio (OR) and confidence interval of 95% were also calculated. The p-value equal to or less than 0.05 was considered significant. **Results:** Of the 73 selected patients, 53 (72.6%) were male and 20 (27.4%) were female. The mean age was 49.4 and did not differ between genders ($p = 0.337$). The spondyloarthritis found among the 73 patients were: ankylosing spondylitis ($n = 47$; 64.4%), psoriatic spondyloarthritis ($n = 9$; 12.3%), undifferentiated spondyloarthritis ($n = 9$; 12.3%), spondyloarthritis enteropathica ($n = 6$; 8.2%) and reactive arthritis ($n = 2$; 2.7%). The average age of onset was equal to 39.1 (± 11.7) and did not differ between genders ($p = 0.9057$). Of the total, 35 (47.9%) patients were *HLA-B*27* positive and 38 (52.1%) were negative. This gene was positively associated with ankylosing spondylitis (OR:

5.37, 95% CI: 1813-15905, $p = 0.003$) and negatively with spondyloarthritis enteropathica (OR: 0.07, 95% CI: 0003-1301, $p = 0.025$). The sacroiliitis was associated with the presence of the gene (OR: 10 552, 95% CI: 1260-88256, $p = 0.014$) and intestinal injury absence (OR: 0.195, 95% CI: 0038-0978, $p = 0.048$). **Conclusions:** The HLA-B * 27 was associated with ankylosing spondylitis, enteropathic but not to spondyloarthritis. The radiological signs of sacroiliitis prevailed in patients positive for HLA-B*27, while intestinal involvement was associated with the absence of this gene.

especially in cases of dystrophic scoliosis. In both cases, studies with larger samples are needed to assess whether these trends are evident.

Keywords: 1. Spondyloarthropathy; 2.Spondyloarthritis; 3. Gene HLA-B*27.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Espondiloartrites

1.1.1 Histórico

Inicialmente nos anos 50, era comum considerar a maioria das doenças reumáticas como síndromes idiopáticas que poderiam ser desencadeadas por diversos fatores, como uretrite e psoríase, semelhantemente ao que ocorre com febre reumática e partículas de estreptococos. Isso refletia na classificação proposta em 1957 pela International League Against Rheumatism que distinguia as artropatias em inflamatórias ou degenerativas apenas.⁽¹⁾ Assim, doenças como espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite psoriásica eram classificadas como formas atípicas ou especiais de artrite reumatóide.

Nos anos 70, Moll e Wright observaram aspectos relacionados entre certas formas de artrite reumatóide soronegativas para o fator reumatóide. Então, formularam o conceito de espondiloartrites soronegativas como um grupo de doenças reumáticas que compartilhavam características clínicas, radiológicas e sorológicas, assim como agregação familiar e predisposição genética. O termo espondiloartrites no plural enfatiza a idéia de um grupo de condições inter-relacionadas, ao invés de uma única doença com manifestações clínicas variadas.⁽²⁾

Com a descoberta da associação entre HLA-B27 e espondilite anquilosante em 1973, o conceito de espondiloartrites tornou-se mais consistente. Este grupo, que inicialmente incluía espondilite anquilosante,

artrite psoriásica, doença de Reiter, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple e síndrome de Behçet, foi então redefinido, sendo excluídas doença de Whipple e síndrome de Behçet, principalmente pela falta de associação com o HLA-B27, e incluído espondilite anquilosante juvenil e espondiloartrite indiferenciada.⁽³⁾

1.1.2 Conceito Atual

O conceito atual de espondiloartrites reconhece tanto a distinção com a artrite reumatóide clássica quanto à freqüentes similaridades entre as diferentes condições deste grupo, como sugerido inicialmente nos primeiros critérios de classificação nos anos 90.⁽⁴⁾ Exemplos de características distintas da artrite reumatóide são a ausência de fator reumatóide e de nódulos subcutâneos. Características similares entre as patologias do grupo são a tendência de desenvolver sacroiliíte radiológica com ou sem anquilose da coluna vertebral, a ocorrência frequente do HLA-B27, agregação familiar e a tendência de exibir simultaneamente aspectos clínicos de várias doenças individuais do grupo.

1.1.3. Epidemiologia

A real prevalência das espondiloartrites na população geral permanece desconhecida. Estudos com esta abordagem são escassos e, até mesmo a prevalência de espondilite anquilosante, mais frequentemente estudada, não é bem conhecida em muitas populações. As melhores estimativas variam de 0,1% (na Holanda) a 1,1 – 1,4% (na Noruega) para espondilite anquilosante,

mas populações específicas com maior prevalência vêm sendo relatadas.⁽⁵⁻⁶⁾ Em geral, a prevalência de espondilite anquilosante varia conforme a frequência do alelo HLA-B27 na população.⁽⁷⁾ Estudos recentes estimam a prevalência do grupo das espondiloartrites entre 0,3 e 1,9%, portanto semelhante ao relatado para artrite reumatóide.⁽⁷⁻⁹⁾ Quanto ao gênero, estudos confirmam uma razão entre homem:mulher aumentada, com a melhor estimativa em torno de 2-3:1.^(8,10)

Por fim, recente estudo avaliou a epidemiologia das espondiloartrites, analisando a frequência de cada patologia dentro do grupo em países ibero-americanos, com características raciais diferentes dos tradicionais trabalhos norte-americanos ou escandinavos.⁽¹¹⁾ Neste estudo foram incluídos pacientes brasileiros, o que aproxima estes dados da nossa realidade. Estes resultados podem ser avaliados na Tabela 1.

Tabela 1. Frequências de espondiloartrites em países ibero-americanos.

| | ARG | BRA | CHI | CTR | ESP | MXC | PER | POR | URU | VEN |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| N | 405 | 1036 | 109 | 33 | 2367 | 172 | 60 | 101 | 53 | 69 |
| EA (%) | 30,4 | 72,3 | 58,7 | 45,5 | 61,5 | 59,9 | 53,3 | 83,2 | 52,8 | 55,1 |
| AP (%) | 46,7 | 13,7 | 25,7 | 0,0 | 17,5 | 15,1 | 6,7 | 11,9 | 17,0 | 21,7 |
| EI (%) | 12,3 | 6,3 | 7,3 | 45,5 | 2,1 | 19,8 | 13,3 | 0,0 | 18,9 | 11,6 |
| AR (%) | 6,4 | 3,6 | 0,9 | 0,0 | 1,9 | 2,9 | 1,7 | 3,0 | 0,0 | 0,0 |
| AE (%) | 0,0 | 1,0 | 5,5 | 0,0 | 1,0 | 1,7 | 0,0 | 2,0 | 3,8 | 4,3 |

ARG: Argentina, BRA: Brasil; CHI: Chile; CTR: Costa Rica; ESP: Espanha; MXC: México; PER: Perú; POR: Portugal; URU: Uruguai; VEN: Venezuela. EA: Espondilite Anquilosante; AP: Artrite Psoriásica; EI: Espondiloartrite Indiferenciada; AR: Artrite Reativa; AE: Artrite Enteropática

Adaptado de Gallinaro et al., 2010⁽¹¹⁾ e Sampaio-Barros et al., 2001.⁽¹²⁾

1.1.4 Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante é uma doença inflamatória crônica que afeta o esqueleto axial, enteses e, ocasionalmente, articulações periféricas, sendo a doença mais conhecida e melhor caracterizada do grupo das espondiloartrites. Sua principal característica é a dor lombar inflamatória associada à sacroilíte e espondilite, geralmente reconhecidas radiologicamente. E, além do acometimento também de enteses e esqueleto apendicular, pode apresentar manifestações extra-articulares como uveíte e, menos comumente, pulmonares e/ou cardíacas.⁽¹³⁾

Os primeiros sintomas da espondilite anquilosante normalmente surgem na adolescência ou início da vida adulta, quase que invariavelmente antes dos 50 anos de idade. O principal sintoma inicial é a dor lombar baixa, freqüentemente em nádegas, crônica, ou seja, por mais de três meses, com piora no período noturno, principalmente de madrugada, ou no início da manhã. Inicialmente, a dor é unilateral ou intermitente, sendo característica a dor alternante em nádegas, evoluindo, após alguns meses, para dor persistente e bilateral. Geralmente associa-se a rigidez matinal importante por mais de 30 minutos, com alívio após início das atividades diárias e piora com o repouso.⁽¹³⁾

O envolvimento de ombros e quadris ocorre em até 50% dos casos, podendo evoluir com redução do espaço articular e, menos comumente, com alterações destrutivas. O acometimento de outras articulações periféricas é menos comum, ocorrendo geralmente de forma oligoarticular e assimétrica, predominantemente em membros inferiores.⁽¹³⁾

Uma manifestação característica das espondiloartrites e comum na espondilite anquilosante é a ocorrência de entesites, ou seja, inflamação da origem ou inserção de ligamentos, tendões, aponeuroses, cápsulas articulares e/ou *annulus* fibroso. Os locais mais freqüentemente acometidos são as inserções do tendão de Aquiles e da fáschia plantar no calcâneo.⁽¹³⁾

Manifestações extra-articulares podem ocorrer na espondilite anquilosante, sendo a uveíte anterior aguda relatada em 25 a 40% dos pacientes. Inflamação intestinal pode ocorrer em até 50% dos casos, sendo ainda mais comum se avaliados histologicamente. Outras manifestações são aortite, regurgitação aórtica, anormalidades de condução cardíaca, fibrose pulmonar, espessamento pleural e amiloidose renal, porém são pouco comuns.⁽¹³⁾

1.1.5 Outras Espondiloartrites

Apesar de a espondilite anquilosante ser considerada a patologia “modelo” do grupo, as demais patologias do grupo não são incomuns.

A espondiloartrite psoriásica ocorre em 0,3 a 1% da população norte-americana, com uma prevalência de 7 a 42% em pacientes com psoríase.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ Clinicamente, manifesta-se pelo quadro articular associado ao quadro cutâneo característico da psoríase, porém o acometimento articular e cutâneo podem não ocorrer simultaneamente, dificultando o diagnóstico. A manifestação articular da artrite psoriásica pode possuir características peculiares em relação às demais espondiloartrites, sendo classicamente dividida em cinco tipos: artrite predominante de interfalangeanas distais (10%), oligoartrite assimétrica (70-80%), poliartrite simétrica semelhante à artrite reumatóide (5-20%),

espondiloartrite predominantemente axial (5-20%) e, raramente, artrite mutilante. Além do quadro cutâneo-articular, a espondiloartrite psoriásica também pode apresentar entesites, dactilites, uveíte anterior aguda, entre outras manifestações, o que justifica sua inclusão no grupo das espondiloartrites.⁽¹³⁾

A espondiloartrite enteropática é uma patologia com características clínicas articulares semelhantes às demais patologias do grupo, porém associada a uma doença inflamatória intestinal definida, como doença de Crohn ou retocolite ulcerativa. Apesar de que qualquer patologia do grupo pode apresentar lesões inflamatórias intestinais inespecíficas, quando as alterações intestinais são histologicamente compatíveis com doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, trata-se de manifestações articulares destas doenças, sendo então conhecidas com espondiloartrites enteropáticas.⁽¹³⁾ Estas doenças inflamatórias intestinais acometem cerca de 2 a 20 indivíduos a cada 200.000 pessoas e o acometimento articular ocorre em 2 a 26% destes pacientes.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ O acometimento articular predominante é a oligoartrite periférica, mas o quadro axial pode ocorrer de 2 a 12% dos casos.⁽¹⁸⁾

Outra doença deste grupo é a espondiloartrite reativa, ou apenas artrite reativa devido ao seu acometimento periférico mais comum. Esta doença é decorrente de resposta imunológica a um quadro infeccioso, predominantemente de trato gênito-urinário ou gastrointestinal, que precede geralmente em 1 a 4 semanas o início do quadro articular.⁽¹⁶⁾ Os principais microrganismos considerados “gatilhos” para esta doença são *Shigella (flexneri, sonnei)*, *Salmonella (typhimurium, enteritidis)*, *Yersinia (enterocolitica,*

pseudotuberculosis), *Campylobacter (jejuni)* e *Chlamydia trachomatis*.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Apesar do predomínio de oligoartrite assimétrica de membros inferiores, o acometimento axial também pode ocorrer em cerca de 20% dos casos e as manifestações extra-articulares mais comuns nestes casos são uretrite estéril, conjuntivite, entesite e dactilite.⁽¹⁶⁾

Casos de dor lombar crônica inflamatória, com sacroiliíte apenas em ressonância magnética, ou casos de doença periférica sem características que permitam a classificação da patologia entre as citadas anteriormente, podemos definir este quadro como espondiloartrite indiferenciada.⁽²¹⁾ Isto auxilia no tratamento precoce, evitando quadros mais graves ou destrutivos, mas este diagnóstico deve sempre ser reavaliado, pois pode haver a evolução para outra patologia definida do grupo. Mais frequentemente, esta evolução é para espondilite anquilosante, mas pode manter-se como indiferenciada.⁽²²⁾

1.1.6 Diagnóstico das espondiloartrites

Para diagnóstico das espondiloartrites é fundamental a caracterização destes aspectos relatados no quadro clínico do paciente, associando as alterações radiológicas típicas. Para isto, vários grupos de pesquisadores estabeleceram critérios para facilitar o diagnóstico desta patologia. Os critérios mais reconhecidos e utilizados são os critérios modificados de New York para espondilite anquilosante, que se baseiam em sacroiliíte radiológica (ao menos grau II bilateral ou grau III ou IV unilateral) e sinais e sintomas característicos, demonstrado no quadro 1.⁽²³⁾

Quadro 1. Critérios de New York modificados para espondilite anquilosante

| |
|---|
| Critério Radiológico |
| Sacroiliíte, grau ≥ 2 bilateralmente ou grau 3 ou 4 unilateralmente |
| Critérios clínicos |
| Dor lombar inflamatória e rigidez por > 3 meses que melhora com exercício, mas não é aliviada pelo repouso. |
| Limitação da mobilidade da coluna lombar em ambos os planos sagital e frontal |
| Limitação da expansibilidade torácica relativa aos valores normais para o sexo e idade |

Nota: para espondilite anquilosante definitiva necessita da presença do critério radiológico e, ao menos, de um critério clínico. Adaptado de van der Linden et al., 1984.⁽²³⁾

Para diagnóstico das espondiloartrites, independente da patologia específica, os critérios mais utilizados até recentemente são os propostos pelo European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) em 1991, que estão explicados no quadro 2.⁽²⁴⁾ São utilizados os principais sinais clínicos e radiológicos do grupo para classificação como espondiloartrite.

Quadro 2. Critérios de classificação do ESSG de 1991

| Critérios de Classificação do ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) | |
|---|---|
| Lombalgia inflamatória | Sinovite: - assimétrica, ou - predominantemente em membros inferiores |
| Mais um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - Entesite (calcâneo) - História familiar positiva - Psoríase - Doença de Crohn ou colite ulcerativa - Uretrite/cervicite ou diarreia aguda até 1 mês antes da artrite - Dor em nádegas (alternante entre áreas de glúteos esquerdo e direito) - Sacroiliíte | |

Adaptado de Dougados et al, 1991.⁽²⁴⁾

O principal problema destes critérios se encontra no fato de que as alterações radiológicas podem levar anos a surgir, retardando o tratamento precoce mais adequado. Diante destas dificuldades para o diagnóstico definitivo das espondiloartrites, outras características têm sido pesquisadas para auxiliar na investigação dos casos que não preenchem os critérios citados.

Alterações em outros métodos de imagem, principalmente a ressonância nuclear magnética de articulações sacroilíacas, vêm auxiliando no diagnóstico

mais precoce da sacroiliíte e sendo cada vez mais utilizado para o diagnóstico precoce das espondiloartrites. Com este intuito, o grupo internacional ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) desenvolveu novos critérios de classificação de espondiloartrites axiais, descritos no quadro 3.⁽²⁵⁾

Quadro 3. Critérios de Classificação ASAS para espondiloartrites axiais. Adaptado de Rudwaleit et al., 2009⁽²⁵⁾.

| | |
|---|--|
| Em pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos: | |
| Sacroiliíte em imagem ¹ mais ≥ 1 característica de espondiloartrite ² | ou HLA-B27 mais ≥ 2 outras características de espondiloartrite ² |
| ² Características de espondiloartrite: <ul style="list-style-type: none"> - dor lombar inflamatória - artrite - entesite (calcâneo) - uveíte - dactilite - psoríase - doença de Crohn/colite ulcerativa - boa resposta a antiinflamatórios não-hormonais - história familiar de espondiloartrite - HLA-B27 - proteína C reativa elevada | |
| ¹ Sacroiliíte em imagem: <ul style="list-style-type: none"> - inflamação ativa (aguda) em Ressonância Nuclear Magnética altamente sugestiva de sacroiliíte associada a espondiloartrite ou - sacroiliíte radiográfica definitiva de acordo com os critérios modificados de New York. | |

Nestes critérios mais recentes podemos observar que, além do método de imagem mais recente, a presença do gene *HLA-B*27* recebeu uma importância maior do que os critérios clínicos. Isto também devido à necessidade do diagnóstico precoce, mesmo com quadro clínico inicialmente leve, a fim de prevenir lesões mais graves e quadro clínico mais exuberante.⁽¹³⁾

A evolução do quadro inflamatório de enteses e articulações sacroilíacas ou periféricas com calcificações e erosões ósseas, progredindo para a anquilose articular, compromete de maneira importante e irreversível a mobilidade e função das articulações acometidas. Isto promove uma limitação importante das atividades desenvolvidas pelo paciente, reduzindo significativamente a qualidade de vida e trazendo problemas emocionais graves.⁽¹³⁾ Assim, a prevenção desta evolução dramática da doença é fundamental, sendo, o diagnóstico precoce, condição *sine qua non* para tal.

Neste contexto, temos cada vez mais frequentes a pesquisa da presença do *HLA-B*27* e de polimorfismos genéticos relacionados à produção de citocinas pró-inflamatórias nestes pacientes.

1.2 Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) e espondiloartrites

Os antígenos leucocitários humanos compreendem um grupo de glicoproteínas codificadas por genes específicos localizados no braço curto do cromossomo 6 (6p21). Estes genes, denominados *Human Leucocyte Antigens* (HLA) são altamente polimórficos e seus produtos controlam as respostas imunes adaptativas humoral e celular. Embora o número de genes HLA seja elevado, seis deles, três de classe I (*HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-C*) e três de classe II

(*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* e *HLA-DPB1*) são considerados os mais importantes no controle das resposta imunes.⁽²⁶⁾ A figura 1 ilustra a organização dos genes HLA no cromossomo 6.

As funções biológicas e imunes das glicoproteínas HLA estão estritamente ligadas à apresentação de antígenos oriundos de microrganismos aos linfócitos T CD4 e T CD8. Os linfócitos T CD4 e CD8 reconhecem antígenos ligados ao HLA de classe II e classe I, respectivamente, e assim geram respostas imunes adaptativas com formação de memória imune.⁽²⁷⁾ A figura 2 ilustra a apresentação de antígenos pelo HLA de classe I e II.

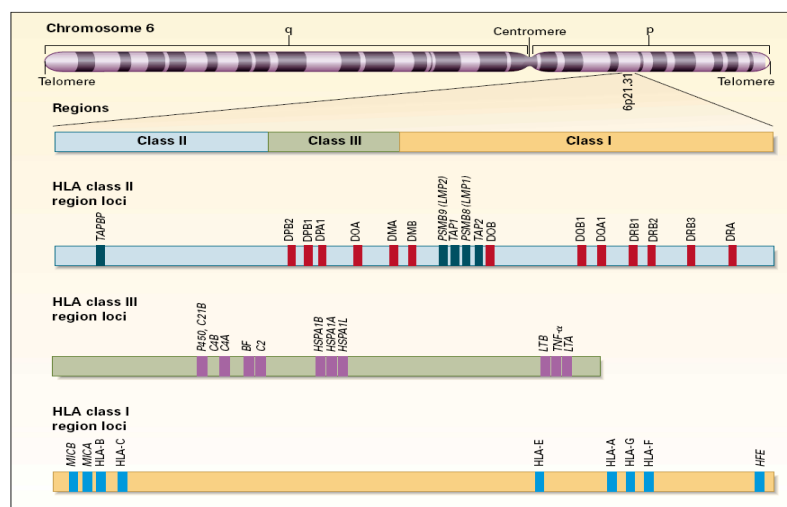


Figura 1. Ilustração da organização dos genes HLA no cromossomo 6⁽²⁸⁾

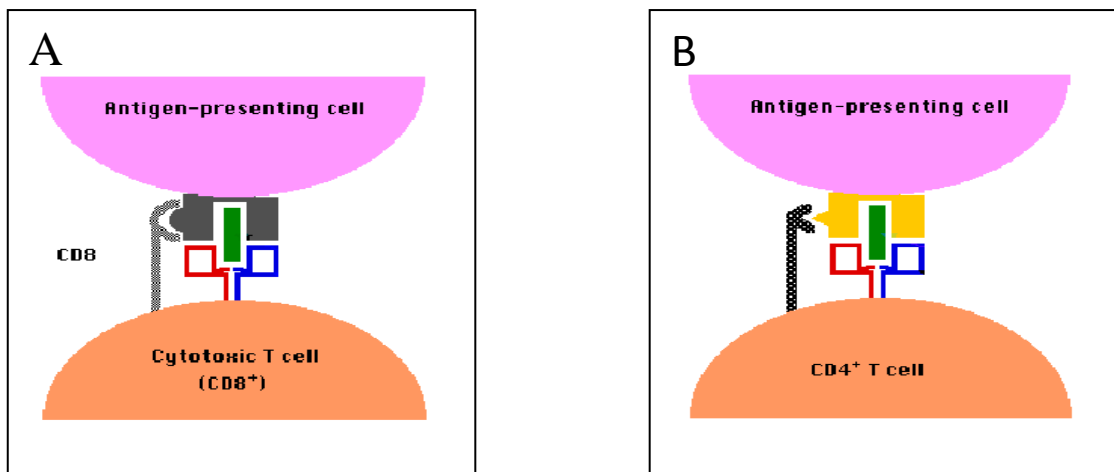


Figura 2. Ilustração da apresentação de antígenos. Em A, peptídeos endógenos oriundos de microrganismos intracelulares, ligados ao HLA de classe I são apresentados aos linfócitos T CD8. Em B, peptídeos exógenos oriundos de microrganismos extracelulares, ligados ao HLA de classe II, são apresentados aos linfócitos T CD4.⁽²⁷⁾

O grande número de alelos identificado nos genes HLA de classe I e II, além de proporcionar elevada variabilidade, tem implicações na eficiência das respostas imunes adaptativas bem como no envolvimento deste sistema genético altamente polimórfico com a suscetibilidade e a resistência a diferentes doenças infecciosas, parasitárias e autoimunes.⁽²⁸⁻²⁹⁾

Ainda na década de 70 foi observado que alguns genes HLA contribuíam com a predisposição a doenças autoimunes. Dentre eles, o gene *HLA-B*27* foi reconhecido como importante marcador de suscetibilidade à espondilite anquilosante.⁽²⁹⁻³²⁾ Diferentes alelos do gene *HLA-B*27* foram identificados em

indivíduos normais e em pacientes com espondilite anquilosante.⁽³³⁾ A elevada variabilidade deste gene vem despertando a atenção para o envolvimento de seus alelos na suscetibilidade às espondiloartrites.

Diferentes estudos descreveram as associações positivas entre a espondilite anquilosante e os alelos *HLA-B*2702*, *HLA-B*2704*, *HLA-B*2705* e *HLA-B*2707* em caucasianos.⁽³³⁻³⁴⁾ Contudo, dois outros estudos não observaram associação entre os alelos *HLA-B*2706* e *HLA-B*2709* em pacientes asiáticos e italianos.⁽³⁵⁻³⁶⁾ Outro estudo brasileiro avaliou os subtipos do gene *HLA-B*27* em pacientes com espondilite anquilosante do Estado de São Paulo.⁽³⁷⁾ O autor observou associações positivas com os alelos *HLA-B*2702*, *HLA-B*2704* e *HLA-B*2705*, e negativas com os alelos *HLA-B*2703* e *HLA-B*2707*. Tomados em conjunto os resultados destes estudos sugerem que a associação entre o gene *HLA-B*27* e a espondilite anquilosante é influenciada pelo tipo de alelo e pela etnia.

A história familiar positiva para espondiloartrites tem sido relatada entre 7 a 36% de pacientes com espondilite anquilosante,⁽³⁸⁾ sendo observado um risco de desenvolver espondilite anquilosante em parentes de primeiro grau de pacientes com esta doença em torno de 10%. Este risco aumenta para 20% se o parente possui o gene *HLA-B*27*, mas reduz a menos de 1% se este não possui o gene citado.⁽⁵⁾ Isto demonstra que o gene *HLA-B*27* é importante marcador de suscetibilidade e apresenta forte associação com a espondilite anquilosante e outras espondiloartrites, entretanto, os mecanismos pelos quais este gene e seu produto elevam esta suscetibilidade não foram elucidados.⁽³³⁾

Várias hipóteses apresentadas procuram explicar o papel biológico do antígeno HLA-B27 na gênese das espondiloartrites. Uma delas, a do peptídeo artritogênico, propõe que peptídeos bacterianos ou virais ligados ao antígeno HLA-B27, quando apresentados aos linfócitos T CD8, mimetizam componentes próprios que são reconhecidos pelos receptores de antígenos destas células, determinando respostas imunes de autoagressão.⁽³⁹⁾ Outra hipótese, a do mimetismo molecular, propõe que epítomos bacterianos mimetizam regiões do antígeno HLA-B27, favorecendo o reconhecimento desta molécula pelos linfócitos T CD8 como componente estranho.

O reconhecimento do antígeno HLA-B27 por linfócitos T CD4 ao invés de linfócitos T CD8, como outra hipótese, é apontado com um possível mecanismo indutor de resposta autoimune. Finalmente, a gênese de respostas inflamatórias não dependentes da apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4 e T CD8, mas com elevada produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) também é apontada como um dos fatores que contribuem para a gênese das espondiloartrites.^(33,39)

Diferentes estudos analisaram as manifestações clínicas das espondiloartrites em pacientes com e sem o gene *HLA-B*27*, mas os resultados revelaram grande heterogeneidade. Em um estudo anterior foi observado que a presença deste gene em pacientes com dor lombar eleva o risco de sacroilíte em 50%.⁽⁸⁾ Porém, avaliando envolvimento de articulação do quadril em pacientes com espondiloartrites, não foi encontrado associação entre este acometimento e a presença do gene *HLA-B*27* em estudo observacional.⁽⁴⁰⁾ Outro estudo relata ausência de associação entre este gene

e uveíte anterior aguda em pacientes com espondiloartrites.⁽⁴¹⁾ Entretanto, em outro também recente, foi avaliada a ocorrência de uveíte em pacientes com espondiloartrite, sendo observado que a ocorrência desta manifestação foi mais comum em pacientes portadores do gene *HLA-B*27*.⁽⁴²⁾ Isto demonstra a discordância na literatura sobre a relação entre as manifestação clínicas das espondiloartrites e o gene *HLA-B*27*.

1.3 Objetivo

O objetivo deste trabalho foi comparar as frequências das manifestações clínicas das espondiloartrites, utilizadas nos critérios do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG),⁽²⁴⁾ na presença e na ausência do gene *HLA-B*27*, nos pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 Aspectos éticos do estudo

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (Parecer 055/2011) e cada participante, após receber todas as informações sobre os objetivos do estudo, bem como sobre os procedimentos realizados, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 Seleção da casuística

No período de junho de 2007 a maio de 2010, 156 pacientes com suspeita clínica de espondiloartrites foram encaminhados para investigação do gene HLA-B*27, ao Laboratório de Imunogenética Molecular do Hemocentro de São José do Rio Preto. Deste total, 73 pacientes com diagnóstico de espondiloartrite de acordo com os critérios do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) utilizados à época⁽²⁴⁾, realizado no Ambulatório de Reumatologia da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, foram selecionados. As informações clínicas foram obtidas a partir dos prontuários médicos dos pacientes.

2.3 Métodos

2.3.1 Coleta de sangue e extração do DNA genômico

Uma amostra de cinco mL de sangue periférico em tubos a vácuo com EDTA foi colhida por punção venosa de cada indivíduo para extração do DNA genômico com o uso de kits comerciais (Purelink, Invitrogen).

2.3.2 Identificação do gene HLA-B*27

O gene HLA-B*27 foi identificado com o uso de kits comerciais (Dynal Reli™ SSO HLA-B Typing Kit, Invitrogen). As recomendações do fabricante foram rigorosamente obedecidas.

(<http://tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/IFU%20840.01%20Rev%20014.pdf>)

2.3.3 Análise estatística

Os dados dos pacientes foram comparados com o uso dos testes exato de Fisher e Qui-quadrado, com o uso do software GraphPad InStat versão 3.06. Os valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança a 95% também foram calculados. O valor p igual ou menor que 0,05 foi considerado significativo.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão contidos no artigo original **Sinais clínicos em pacientes com espondiloartrites HLA-B*27 positivos e negativos** a ser submetido à publicação na **Revista Brasileira de Reumatologia** (Versão impressa ISSN 0482-5004).

Sinais clínicos em pacientes com espondiloartrites *HLA-B*27* positivos e negativos

Ricardo Acayaba de Toledo¹, Roberto Acayaba de Toledo², Ulisses Camargo³,
Luiz Carlos de Mattos⁴

¹Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.

²Ambulatório de Reumatologia da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME

³Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.

⁴Laboratório de Imunogenética do Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.

Endereço para correspondência

Luiz Carlos de Mattos

Departamento de Biologia Molecular

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416

São José do Rio Preto, SP

CEP 15090-000

Fone 17 3201-5857; Fax 17 3229-1777

E-mail: luiz.carlos@famerp.br

Resumo

Introdução. Espondiloartrite é um grupo de doenças com características clínicas, laboratoriais e imagenológicas semelhantes. Análises das manifestações clínicas das espondiloartrites em pacientes com e sem o gene *HLA-B*27* foram realizadas, mas os resultados revelaram grande heterogeneidade. **Objetivos.** O objetivo deste trabalho foi comparar as frequências das manifestações clínicas das espondiloartrites utilizadas nos critérios de classificação do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) na presença e na ausência do gene *HLA-B*27*. **Casuística e método.** De um total de 156 pacientes com suspeita clínica, encaminhados para investigação do gene *HLA-B*27*, 73 tiveram diagnóstico de espondiloartrites confirmado, de acordo com os critérios do ESSG. O gene *HLA-B*27* foi identificado com o uso de kits comerciais (DynaReli™ SSO HLA-B Typing Kit, Invitrogen). Os dados clínicos foram colhidos dos prontuários médicos dos pacientes. Os resultados foram comparados com o uso dos testes Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. **Resultados.** Dos 73 pacientes selecionados, 53 (72,6%) eram do sexo masculino e 20 (27,4%), femininos. A média de idade foi igual a 49,4 e não diferiu entre os sexos ($p=0.337$). As espondiloartrites encontradas entre os 73 pacientes foram: espondilite anquilosante ($n=47$; 64,4%), espondiloartrite psoriásica ($n=9$; 12,3%), espondiloartrite indiferenciada ($n=9$; 12,3%), espondiloartrite enteropática ($n=6$; 8,2%) e artrite reativa ($n=2$; 2,7%). A média de idade de início dos sintomas foi igual a 39,1 (± 11.7) e não diferiu entre os sexos ($p=0,9057$). Do total, 35

Manuscrito 1

(47.9%) pacientes eram HLA-B*27 positivo e 38 (52.1%), negativos. Este gene foi associado positivamente à espondilite anquilosante (OR: 5.37; IC 95%: 1.813-15.905; p=0.003) e negativamente à espondiloartrite enteropática (OR: 0.07; IC 95%: 0.003-1.301; p=0.025). A sacroiliíte se associou à presença do gene (OR: 10.552; IC 95%: 1.260-88.256; p=0.014) e o comprometimento intestinal à ausência (OR: 0.195; IC 95%: 0.038-0.978; p=0.048). **Conclusões.** O gene *HLA-B*27* foi associado à espondilite anquilosante, mas não à espondiloartrite enteropática. Os sinais radiológicos de sacroiliíte prevaleceram nos pacientes positivos para o gene *HLA-B*27*, enquanto o comprometimento intestinal foi associado à ausência deste gene.

Palavras-chave: espondiloartropatia; espondiloartrite; gene HLA-B*27.

Introdução

Espondiloartrite é um grupo de doenças com características clínicas, laboratoriais e imagenológicas semelhantes. Neste grupo se enquadram a espondilite anquilosante, a espondiloartrite psoriásica, a espondiloartrite enteropática (espondiloartrite associada à Doença de Crohn ou a Retocolite Ulcerativa Inespecífica), a espondiloartrite reativa e a espondiloartrite indiferenciada (**Hochberg et al., 2011**).

Estas doenças se caracterizam pelo frequente acometimento articular inflamatório de articulações sacroilíacas (sacroiliíte) e/ou de articulações periféricas, predominando oligoartrite de grandes articulações de membros inferiores. Nestas doenças podem ocorrer lesões inflamatórias oculares (uveíte), intestinais (colite inespecífica) ou entesíticas (entesite de calcâneo).

Manuscrito 1

manifestações específicas para cada uma das doenças do grupo das espondiloartrites também são frequentemente relatadas (**Ehrenfeld, 2012**). Além disso, as espondiloartrites são comumente associadas ao gene *HLA-B*27*, mas a prevalência deste gene varia de acordo com cada doença específica (**Lopez-Larrea et al., 1998; López de Castro et al., 2007; Ehrenfeld, 2012**).

Diferentes estudos analisaram as manifestações clínicas das espondiloartrites em pacientes com e sem o gene *HLA-B*27*, mas os resultados revelaram grande heterogeneidade. Em um estudo anterior foi observado que a presença deste gene em pacientes com dor lombar eleva o risco de sacroiliíte em 50% (**Braun et al., 1998**). Porém, avaliando envolvimento de articulação do quadril em pacientes com espondiloartrites, não foi encontrado associação entre este acometimento e a presença do gene *HLA-B*27* em estudo observacional (**Burki et al., 2012**). Outro estudo relata ausência de associação entre este gene e uveíte anterior aguda em pacientes com espondiloartrites (**Gehlen et al., 2012**). Entretanto, em outro também recente, foi avaliada a ocorrência de uveíte em pacientes com espondiloartrite, sendo observado que a ocorrência desta manifestação foi mais comum em pacientes portadores do gene *HLA-B*27* (**Canouï-Poitaine et al., 2012**). Isto demonstra a discordância na literatura sobre a relação entre as manifestação clínicas das espondiloartrites e o gene *HLA-B*27*.

O objetivo deste trabalho foi comparar as frequências das manifestações clínicas das espondiloartrites, utilizadas nos critérios do ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group), na presença e na ausência do gene *HLA-*

*B*27*, nos pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Casuística e métodos

Considerações éticas

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (Parecer 055/2011) e cada participante, após receber todas as informações sobre os objetivos do estudo, bem como sobre os procedimentos realizados, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido.

Composição dos grupos de estudo

No período de junho de 2007 a maio de 2010, 156 pacientes com suspeita clínica de espondiloartrites foram encaminhados para investigação do gene *HLA-B*27*, ao Laboratório de Imunogenética Molecular do Hemocentro de São José do Rio Preto. Deste total, 73 pacientes com diagnóstico de espondiloartrite de acordo com os critérios do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) utilizados à época (**Dougados et al., 1991**), realizado no Ambulatório de Reumatologia da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, foram selecionados. As informações clínicas foram obtidas a partir dos prontuários médicos dos pacientes.

Coleta de sangue e extração do DNA genômico

Uma amostra de cinco mL de sangue periférico em tubos a vácuo com EDTA foi colhida por punção venosa de cada indivíduo para extração do DNA genômico com o uso de kits comerciais (Purelink, Invitrogen).

Identificação do gene HLA-B*27

O gene *HLA-B*27* foi identificado com o uso de kits comerciais (Dynal Reli™ SSO HLA-B Typing Kit, Invitrogen). As recomendações do fabricante foram rigorosamente obedecidas (<http://tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/IFU%20840.01%20Rev%20014.pdf>).

Análise estatística

Os dados dos pacientes foram comparados com o uso dos testes Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, com o uso do software GraphPad InStat versão 3.06. Os valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança a 95% também foram calculados. O valor p igual ou menor que 0,05 foi considerado significativo.

Resultados

Dos 73 pacientes selecionados, 53 (72,6%) eram do sexo masculino e 20 (27,4%), femininos. A média de idade foi igual a 49,4 ($\pm 12,4$; mínimo de 20 e máximo de 80 anos) e não diferiu entre os sexos ($p=0.337$). Foi detectada a

presença do gene *HLA-B*27* em 35 destes pacientes (47,9%), havendo, portanto, 38 pacientes (52,1%) que não portavam este gene.

Do total de pacientes, 64,4% (n=47) foram diagnosticados como portadores de espondilite anquilosante, 12,3% (n=9) de espondiloartrite psoriásica, 12,3% (n=9) de espondiloartrite indiferenciada, 8,2% (n=6) de espondiloartrite enteropática e 2,7% (n=2) de artrite reativa. A média de idade de início dos sintomas foi igual a 39,1 (± 11.7) e não diferiu entre os sexos ($p=0,9057$).

As frequências das espondiloartrites em 73 pacientes de acordo com a presença e a ausência do gene *HLA-B*27* e suas manifestações clínicas e radiológicas estão contidas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Frequências das espondiloartrites e do gene *HLA-B*27* em 73 pacientes oriundos da região noroeste do Estado de São Paulo.

| Espondiloartrites (n; %) | HLA-B*27+ | | HLA-B*27- | | OR | IC 95% | P |
|--|-----------|------|-----------|------|------|--------------|-------|
| | n | % | n | % | | | |
| Espondilite anquilosante (n=47; 64.4%) | 29 | 82,8 | 18 | 47,4 | 5.37 | 1.813-15.905 | 0,003 |
| Espondiloartrite psoriásica (n=9; 12.3%) | 2 | 5,7 | 7 | 18,4 | 0.26 | 0.051–1.393 | 0.155 |
| Espondiloartrite indiferenciada (n=9; 12.3%) | 3 | 8,6 | 6 | 15,8 | 0.50 | 0.114–2.175 | 0.482 |
| Espondiloartrite enteropática (n=6; 8.2%) | 0 | 0,0 | 6 | 15,8 | 0.07 | 0.003–1.301 | 0.025 |
| Artrite reativa (n=2; 2.7%) | 1 | 2,9 | 1 | 2,6 | 1.00 | 0.065–18.100 | 1.000 |
| Total (N=73) | 35 | 100 | 38 | 100 | | | |

(+): presença; (-): ausência

Tabela 2. Sinais clínicos observados de acordo com a positividade para o gene *HLA-B*27*.

| Sinais clínicos | N | HLA-B*27+ | | HLA-B*27- | | OR | IC 95% | P |
|----------------------------|----|-----------|-------|-----------|-------|--------|--------------|-------|
| | | n | % | n | % | | | |
| Dor axial | 60 | 31 | 51,7 | 29 | 48,3 | 2.405 | 0.667-8.671 | 0.226 |
| Sacroilíte radiológica | 63 | 34 | 53,9 | 29 | 46,1 | 10.552 | 1.260-88.256 | 0.014 |
| Sinovite | 27 | 12 | 44,4 | 15 | 55,6 | 0.800 | 0.308-2.078 | 0.808 |
| História familiar | 4 | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | 3.469 | 0.343-35.039 | 0.344 |
| Psoríase | 10 | 2 | 20,0 | 8 | 80,0 | 0.227 | 0.044-1.156 | 0.088 |
| Comprometimento intestinal | 11 | 2 | 18,2 | 9 | 81,8 | 0.195 | 0.038-0.978 | 0.048 |
| Dor nas nádegas | 10 | 3 | 30,0 | 7 | 70,0 | 0.415 | 0.098-1.753 | 0.312 |
| Entesite | 4 | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | 3.469 | 0.343-35.039 | 0.344 |
| Diarréia um mês antes | 1 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 0.352 | 0.013-8.938 | 1.000 |
| Uretrite | 1 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | 3.438 | 0.131-84.990 | 0.475 |

(+): presença; (-): ausência

Discussão

O objetivo deste estudo foi comparar as frequências dos principais sinais clínicos em portadores de espondiloartrites, utilizados nos critérios do ESSG, na presença e na ausência do gene *HLA-B*27*. Uma amostra de pacientes oriundos da região noroeste do Estado de São Paulo, caracterizada pela presença de indivíduos de ascendência europeia (**SEADE, 2011**), foi analisada.

Os critérios dos ESSG foram adotados para o diagnóstico das espondiloartrites investigadas neste estudo, uma vez que contemplam manifestações clínicas, alterações laboratoriais, exames de imagem e presença do gene *HLA-B*27*, os quais são considerados indicadores de boa sensibilidade e especificidade **(Dougados et al., 1991)**.

A presença de espondiloartrites foi aproximadamente três vezes maior em homens que em mulheres e a média de idade de início dos sintomas não diferiu entre os sexos. A espondiloartrite com maior frequência foi a espondilite anquilosante, seguida da espondiloartrite psoriásica e da espondiloartrite indiferenciada. A espondiloartrite enteropática e a artrite reativa apareceram com menor frequência. Estes dados são concordantes com os relatos apresentados pelo estudo RESPONDIA para pacientes brasileiros e sugerem que as frequências das espondiloartrites diagnosticadas na região noroeste do Estado de São Paulo não diferem daquelas relatadas para outras regiões do Brasil **(Gallinaro et al., 2010)**. Em face destas observações pode-se presumir, pelo menos em princípio, que se existem outros fatores seletivos de natureza genética ou ambiental atuando na gênese deste grupo de doenças na região onde este estudo foi conduzido, os mesmos parecem não modificar as frequências das espondiloartrites comumente diagnosticadas na população.

A espondilite anquilosante, conforme esperado, mostrou-se positivamente associada ao gene *HLA-B*27*. As bases moleculares que fundamentam esta associação ainda não são totalmente compreendidas. Contudo, estudos com modelos animais transgênicos demonstram que o gene *HLA-B*27* exerce importante papel na gênese da espondilite anquilosante, mas devido à

complexidade da doença, este gene é apenas um dentre os diversos genes que determinam a predisposição e as variações fenotípicas desta doença **(Brown, 2009)**. É possível que o dobramento incorreto bem como a dimerização da cadeia α do antígeno HLA-B27 no retículo endoplasmático, e elevada expressão de IL-23 e os polimorfismos de seu receptor (IL-23R) contribuam para a suscetibilidade à espondilite anquilosante **(Mear et al., 1999; Lopez de Castro, 2007; DeLay et al., 2009; Ciccia et al., 2009)**.

Estas observações suportam a visão que a espondilite anquilosante é uma doença complexa e que, embora sua variabilidade clínica possa ser influenciada por outros genes, o gene HLA-B*27 ocupa posição de destaque como marcador de suscetibilidade para esta forma de espondiloartrite **(Colbert et al., 2010)**.

A espondiloartrite enteropática mostrou-se negativamente associada ao gene HLA-B*27, inclusive nos pacientes com manifestações de sacroilíte. Estas observações discordam de um estudo prévio **(Protzer et al, 1996)** mas são concordantes com outros que demonstraram ausência do gene HLA-B*27 na maioria de pacientes com doença inflamatória intestinal associada às espondiloartrites **(Mallas et al., 1976; Mielants et al., 1995; Smale et al., 2001; Steer et al., 2003)**.

As razões para esta associação negativa não são totalmente compreendidas, mas é possível que aspectos étnicos contribuam para as distintas manifestações clínicas das espondiloartrites na população brasileira **(Skare et al., 2012)**.

De fato, a população da região noroeste do Estado de São Paulo possui influência italiana, espanhola, portuguesa e árabe enquanto que a casuística de Protzer e colaboradores (1996) é essencialmente de origem alemã. Além disso, é possível que a ausência do gene HLA-B*27 exerça menor efeito modulador na gênese da sacroiliite nas formas enteropáticas das espondiloartrites e que outros genes contribuam para a modulação da resposta autoimune nesta forma de espondiloartrite (Orchard et al., 2000).

Este estudo observou que a sacroiliite radiológica está associada ao gene HLA-B*27. Dos 47 pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante, apenas um não apresentou sacroiliite bilateral. Esta associação é explicada, pelo menos em parte, pela forte influência deste gene na gênese da espondilite anquilosante (Lopez de Castro, 2007; Colbert, 2010).

A observação de que a severidade e o número de lesões sacroilíacas se correlacionam fortemente com o gene HLA-B*27 fundamentou a proposição de que a espondilite anquilosante se inicia nas articulações sacroilíacas e evolui para a coluna vertebral (Colbert, 2010). Contudo, o efeito direto deste gene na origem e evolução da sacroiliite ainda não foi esclarecido (Chung et al., 2013).

Este estudo observou ainda a associação marginal entre o comprometimento intestinal e a ausência do gene HLA-B*27 e estes dados corroboram observações previamente relatadas (Queiro et al., 2000; Steer et al., 2003). É possível que esta associação negativa obscureça as manifestações radiológicas em pacientes, que por apresentarem outros fatores genéticos de predisposição, apresentam sacroiliite e comprometimento intestinal mesmo na ausência do gene HLA-B*27. Metade dos pacientes aqui analisados,

portadores da forma enteropática da doença, apresentaram sinais clínicos e radiológicos de sacroiliíte, mas eram HLA-B*27 negativos. Esta observação concorda com a proposição de que a presença de sacroiliíte na espondiloartrite enteropática seja um fenômeno isolado e não relacionado ao gene HLA-B*27 **(Queiro et al., 2000; Steer et al., 2003)**.

Todos os seis pacientes com diagnóstico de espondiloartrite enteropática analisados neste estudo desenvolveram primeiramente a doença inflamatória intestinal e depois apresentaram comprometimento articular. Além disso, dos 11 pacientes com comprometimento intestinal, independente do diagnóstico, nove não portavam o gene HLA-B*27. As razões que fundamentam esta sequência de manifestações não são totalmente compreendidas, mas é possível que o gene HLA-B*27 apresente menor efeito modulador na resposta autoimune intestinal que naquela articular, principalmente a axial **(Queiro et al., 2000; Steer et al., 2003)**.

Os dados devem ser vistos com cautela devido ao pequeno número de pacientes analisados e, portanto, os resultados aqui apresentados devem ser tomados como preliminares. Estudos semelhantes e com maior número amostral podem contribuir para confirmar nossas observações.

Conclusão

A frequência do gene *HLA-B*27* foi prevalente nos pacientes com espondilite anquilosante, mas não naqueles com espondiloartrite enteropática. Os sinais de imagem de sacroiliíte foram prevalentes em pacientes *HLA-B*27* positivos,

enquanto que o comprometimento intestinal foi associado à ausência deste gene.

Referências

Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthritis in HLA-B*27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:318–323.

Burki V, Gossec L, Payet J, Durnez A, Elhai M, Fabreguet I, et al. Prevalence and characteristics of hip involvement in spondyloarthritis: a single-centre observational study of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:481-6.

Canouï-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: results from an observational survey. *Arthritis Care Res* 2012;64:919-924.

Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, Peralta S, Franco V, Giardina E, Craxi A, Pitzalis C, Triolo G. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:955–

965.

Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev* 2010; 233(1): 181–202.

Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(11):1930-1936.

DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633–2643.

Dougados M, Van Der Lindén S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The european spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.

Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:135-45.

Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves CR. Espondiloartrites: Análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-

americana (estudo RESPONDIA). Rev Bras Reumatol 2010;50:581-9.

Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. Sao Paulo Med J 2012;130:141-144.

López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. Immunol Lett 2007;108:27-33.

López-Larrea C, González S, Martínez-Borra J. The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy. Mol Med Today 1998;4:540-549.

Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, Cooke WT. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). Gut 1976 Nov;17(11):906-910.

Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. J Immunol 1999;163:6665–6670.

Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al.

The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995;22:2273-2278.

Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Gaston JHS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:274–2748.

Protzer U, Duchmann R, Höhler T, Hitzler W, Ewe K, Wanitschke R, Meyer zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin (Munich)*. 1996;91(6):330-335.

Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000;19:445-449.

Rudwaleit M. Spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

SEADE. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Secretaria de Planejamento e Desenvolvimento Regional. Perfil Regional. Região Administrativa de São José do Rio Preto. 2009; http://www.seade.gov.br/produtos/perfil_regional/index.php.

Skare TL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, Ribeiro SL, Keiserman M, Menin R, Carneiro S, Azevedo VF, Vieira WP, Albuquerque EN, Bianchi WA, Bonfiglioli R, Campanholo C, Carvalho HM, Costa IP, Duarte AP, Gavi MB, Kohem CL, Leite NH, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Sampaio-Barros PD. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2012;39(1):141-147.

Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2728-2736.

Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003;30:518-22.

4. CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

- ✓ A frequência do gene *HLA-B*27* foi prevalente nos pacientes com espondilite anquilosante, mas não naqueles com espondiloartrite enteropática.
- ✓ Os sinais de imagem de sacroiliíte foram prevalentes em pacientes *HLA-B*27* positivos enquanto que o comprometimento intestinal foi associado à ausência deste gene.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Copeman WSC. Introductory note on the nomenclature and classification of rheumatic diseases. In: Copeman WSC, editor. Textbook of rheumatic diseases. 4ª ed. Edinburgh: Livingstone; 1969. p. 12.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:343-364.
3. Truog P, Steiger U, Loewi G, Neuhaus K. HL-A B27 associated rheumatic disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1975;105:1733-5.
4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
5. van der Linden SM, Valkenburg HÁ, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-249a.
6. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in male and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-367.
7. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.

8. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthritis in HLA-B*27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
9. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
10. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-638.
11. Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves CR. Espondiloartrites: Análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-americana (estudo RESPONDIA). *Rev Bras Reumatol* 2010;50:581-9.
12. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kramer MHS, Marques Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 Patients. *J Rheumatol* 2001;28:560-565.
13. Rudwaleit M. Spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
14. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573.

15. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1167-1170
16. Sampaio-Barros PD, Carvalho MAP, Azevedo VF, Campos WR, Carneiro SCS, Giorgi RDN, et al. Espondiloartropatias: outras artropatias. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:470-475.
17. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:513-530.
18. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2728-36.
19. Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58:737-41.
20. Granfors K. Do bacterial antigens cause reactive arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:37-48.
21. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:187-202
22. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Undifferentiated Spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLAB27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J Rheumatol* 2003; 30:2632-2637.
23. van der Linden SM, Valkenburg HÁ, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-368.

24. Dougados M, Van Der Lindén S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The european spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:770-783.
26. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S3-23.
27. Janeway CA; Travers P; Walport M; Shlomchik MJ. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. 6ª. Ed. Porto Alegre: ArtMed, 2007.
28. Klein J, Sato A. The HLA system (Part 1) *NEJM* 2000;343(10)702-709.
29. Klein J, Sato A. The HLA system (Part 2) *NEJM* 2000;343(11)782-786.
30. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;301:904–907.
31. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973;288:704–706.
32. Schiotis RE, Ramos-Niembro F, Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. *Reumatología Clínica* 2008;4 Supl4:S8-16.

33. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:332–341.
34. Álvarez JCM, Reyes APN, García AA, Cruz AS, Zonana-Nacach A, Coronel AC, Robles BG, López RR, Fernández RA, Jiménez-Balderas FJ. Subtipos de HLA-B27 en familias de pacientes mestizos mexicanos com espondilite anquilosante. *Rev Mex Med Tran* 2008;1(1):18-22.
35. Montserrat V, Marti M, Lopez de Castro JA. Allospecific T cell epitope sharing reveals extensive conservation of the antigenic features of peptide ligands among HLA-B27 subtypes differentially associated with spondyloarthritis. *J Immunol* 2003;170:5778–5785.
36. Goodall JC, Ellis L, Hill-Gaston JS. Spondyloarthritis-associated and non spondyloarthritis-associated B27 subtypes differ in their dependence on tapasin for surface expression and their incorporation into the peptide loading complex. *Arthritis Rheum* 2006;54:139–147.
37. Conde RA. Frequência dos alelos do HLA-B27 em pacientes com espondilite anquilosante e controles sadios. 2004, Tese Unicamp.
38. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543.
39. Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 2002;60(3):191-205.
40. Burki V, Gossec L, Payet J, Durnez A, Elhai M, Fabreguet I, et al. Prevalence and characteristics of hip involvement in spondyloarthritis: a single-centre observational study of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:481-6.

41. Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. Sao Paulo Med J 2012;130:141-144.
42. Canouï-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 055/2011

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo CEP n.º 1362/2011, sob a responsabilidade de Luiz Carlos de Mattos, com o título "Marcadores imunogenéticos em espondiloartropatias" está de acordo com a Resolução do CNS 195/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 15 de março de 2011

Prof. Dr. Fernando Batigália
Presidente do CEP/FAMERP