



Universidade de Aveiro Departamento de Biologia
Ano 2014

**Joana Maria
Pinheiro Gaspar**

**Caracterização Fenotípica e Genotípica de Doentes
com Espondilite Anquilosante**



Universidade de Aveiro Departamento de Biologia
Ano 2014

**Joana Maria
Pinheiro Gaspar**

Caracterização Fenotípica e Genotípica de Doentes com Espondilite Anquilosante

Monografia apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Molecular e Celular, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Alves, Professor associado do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro e Doutora Madalena Nunes, Médica Imunoterapeuta do Hospital Santo Espírito da Ilha Terceira.

o júri

presidente

Prof. Dr^a. Anabela Pinto Rolo

professora auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Alves

investigador principal do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Prof. Dr^a. Sandra Isabel Moreira Pinto Vieira

professora auxiliar convidada da seção autónoma de Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Dr. Artur Alves pela orientação e disponibilidade para a realização deste trabalho.

À Doutora Madalena Nunes pelo seu empenho e disponibilidade, apesar dos seus compromissos profissionais.

A todos os meus amigos que me apoiaram e que sempre me incentivaram e por último à minha família pela paciência e apoio e principalmente por me terem concedido esta oportunidade. Onde a única certeza é que aqueles que me amam continuaram junto de mim nos momentos mais importantes da minha vida!

palavras-chave

Espondilite Anquilosante, antigénio HLA-B27, fenotipagem, genotipagem, polimorfismos.

resumo

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória crónica (comprometimento do aparelho músculo-esquelético), que afeta o esqueleto axial e, em menor grau, articulações periféricas e órgãos extra-articulares. A lombalgia noturna, a rigidez matinal e, em fases mais avançadas da doença, a incapacidade funcional são as queixas mais frequentes.

A EA aparece como uma doença isolada na maioria dos casos. Porém, em alguns casos, pode estar associada a uma doença chamada psoríase ou a doenças inflamatórias intestinais.

A EA afecta sobretudo adultos jovens, ou seja, em idade ativa. A prevalência da doença é muito variável, entre 10-20 casos/100.000 habitantes, consoante a prevalência do alelo HLA-B27 nas populações (1-18%, consoante as etnias e as diferentes séries da literatura), já que a doença associa-se em 85-95% dos casos ao HLA-B27.

Recentemente, estudos genómicos de pacientes com EA identificaram e validaram outros *loci*, além do HLA-B27, envolvidos na patogénese dessa doença. Tais genes são a aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP-1), o recetor interleucina 23 (IL-23R), o recetor IL-1 (IL-1RII) e dois *loci* que codificam genes desconhecidos.

Esta doença pode interferir com a atividade profissional e ter importantes repercussões psicoafectivas e sócio-económicas.

Este trabalho tem como objectivo estudar EA, através da caracterização fenotípica e genotípica, relacionando regiões do genoma específicas com suscetibilidade à EA.

keywords

Ankylosing Spondylitis, HLA-B27, phenotyping, genotyping, polymorphisms.

abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease that affects the axial skeleton and, to a lesser extent, peripheral joints and extra-articular organs. Nocturnal back pain, morning stiffness and, in more advanced stages of the disease, functional disability are the most frequent complaints.

AS appears as a primary disease in most cases. However, in some cases, it could be associated with a disease called psoriasis or inflammatory bowel diseases.

AS affects primarily young adults or in working age. The prevalence of the disease varies greatly between 10-20 cases per 100,000 inhabitants, according to the prevalence of HLA - B27 allele in populations (1-18 % depending on the ethnic groups and different literature series), since the disease is associated with in 85-95 % of cases with HLA B27 .

Recently, genomic studies of patients with EA identified and validated other loci in addition to the HLA-B27 involved in the pathogenesis of this disease. Such genes are aminopeptidase one of the endoplasmic reticulum (ERAP -1), interleukin 23 receptor (IL- 23R), the IL-1 receptor (IL- 1RII) and two other loci that encode genes with unknown function.

This disease can interfere with professional activities and have important psychoaffective and socio - economic repercussions.

This work aims to study EA by phenotypic and genotypic characterization, relating specific regions of the genome with susceptibility to AS.

*“Como acordar sem sofrimento?
Recomeçar sem horror?
O sono transportou-me
àquele reino onde não existe vida
e eu quedo inerte sem paixão.*

*Como repetir, dia seguinte após dia seguinte,
a fábula inconclusa,
suportar a semelhança das coisas ásperas
de amanhã com as coisas ásperas de hoje?*

*Como proteger-me das feridas
que rasga em mim o acontecimento,
qualquer acontecimento
que lembra a Terra e sua púrpura
demente?
E mais aquela ferida que me inflijo
a cada hora, algoz
do inocente que não sou?*

Ninguém responde, a vida é pétrea.”

(Carlos Drummond de Andrade)

ÍNDICE

PARTE I – INTRODUÇÃO.....	1
PARTE II – REVISÃO DA LITERATURA.....	6
1. Espondilite Anquilosante e Espondiloartrites	6
1.1. Epidemiologia	7
1.2. Sintomas	8
1.3. Etiologia.....	11
1.4. Patogénese	11
1.5. Qualidade de vida.....	12
1.6. Diagnóstico	13
1.6.1. Critérios de diagnóstico.....	14
1.6.2. Índices de Bath	16
1.7. Testes laboratoriais.....	19
1.8. Tratamento.....	20
Parte III – Complexo Principal de Histocompatibilidade.....	21
2. HLA (<i>Human Leukocyte Antigen</i>).....	21
2.1. Classes do MHC.....	23
2.2. Hereditariedade dos Haplótipos dos Ags HLA	24
2.3. Características do Complexo HLA-B27	25
2.3.1. Mimetismo Molecular	29
2.3.2. Alteração do Self	29
2.3.3. Aumento do Nível de Expressão do HLA-B27.....	29
2.3.4. Deposição de β 2-microglobulina	30
2.3.5. HLA-B27 e Resposta Celular ao Stress	30
2.4. Métodos de Detecção do HLA-B27	30
2.4.1. Microlinfotoxicidade.....	30
2.4.2. Detecção do HLA-B27 por Citometria de Fluxo	31
2.4.3. PCR (HLA-B27 GenoQuick).....	31
2.5. Conclusão.....	32
Bibliografia.....	33
Anexos I	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Postura em flexão de quadril e joelhos.....	6
Figura 2: Postura em estágio final, impossibilidade de olhar para a frente.....	6
Figura 3: Coluna vertebral.....	8
Figura 4: Processo de anquilose – 1. Coluna vertebral saudável; 2. Inflamação; 3. Fusão vertebral.....	8
Figura 5: Coluna em “Bambu”.....	11
Figura 6: Ressonância magnética com diagnóstico de sacroileíte.....	14
Figura 7: Raio X com diagnóstico de sacroileíte.....	14
Figura 8: Representação génica do MHC e classes I, II e III.....	21
Figura 9: Representação da estrutura das moléculas HLA Classe I e II.....	23
Figura 10: Representação da ligação do peptídeo antigénico ao HLA-B27 e reconhecimento pelo recetor da célula T.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de Classificação de Roma para a EA.....	14
Tabela 2: Critérios de Classificação de Nova Iorque para a EA.....	15
Tabela 3: Critérios de Classificação de Nova Iorque modificados para a EA.....	15
Tabela 4: BASMI.....	17
Tabela 5: Subtipos HLA-B27, origem étnica, populações onde são encontrados	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acs – Anticorpos

Ags – Antígenos

BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASG – *Bath Ankylosing Spondylitis Global Score*

BASMI - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

β 2-m – β 2 microglobulina

EA – Espondilite Anquilosante

HLA – *Human Leukocyte antigen*

IBP – *Inflammatory back pain*

IL – Interleucina

IRM – Ressonância Magnética

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

NF – Fator Nuclear

PsA – Artrite Psoriásica

RA – Artrite Reumatóide

RE- Retículo Endoplasmático

SI – Sacroilíacas

SpA – Espondiloartropatias

TAC – Tomografia Axial Computarizada

TNF – Fator de Necrose Tumoral

PARTE I – INTRODUÇÃO

As espondiloartropatias (SpA) são um grupo de doenças inflamatórias reumáticas que atingem preferencialmente a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas, causando importante incapacidade. Recentemente; chegou-se ao consenso que o termo espondiloartrite deve ser utilizado para designar estas patologias, de modo a evidenciar a natureza da resposta inflamatória destas doenças⁽¹⁾.

As SpA aparecem normalmente em idades jovens, e, tendencialmente, em indivíduos do sexo masculino, embora seja cada vez mais comum em ambos os sexos⁽¹⁾.

Essas doenças estão associadas à presença do antígeno leucocitário humano B27 (*human leukocyte antigen*, HLA-B27), que leva a uma tendência para associação familiar⁽²⁾.

Na resposta imunitária adaptativa, os recetores das células B possuem capacidade para se ligarem diretamente aos antígenos (Ags), porém, os recetores das células T só os reconhecem quando associados a glicoproteínas da superfície celular. Estas moléculas são os antígenos do Complexo *Major* de Histocompatibilidade (MHC), que nos humanos ganha a designação de Antígeno Leucocitário Humano (HLA)⁽³⁾.

Os Ags do MHC são divididos em três classes: Classe I (mais próximos da região telomérica), classe II (presentes na região centromérica) e classe III (localizado entres os outros dois componentes).

Os Ags MHC de classe I encontram-se nas células nucleadas, embora o nível de expressão varie de acordo com o tecido, e têm com função apresentar à superfície da célula um pequeno peptídeo de origem desconhecida ao organismo. Este processo é fundamental porque o sistema imunitário não pode responder diretamente a um Ag que se encontra no interior da célula. O complexo Ag/MHC I liga-se a um recetor da célula T, ativando-a, ou seja, funciona como um sinal que impede o sistema imunitário a destruir a célula em causa.

Os Ags MHC de classe II encontram-se nas células apresentadoras de Ags, onde incluem as células B, macrófagos, monócitos, células dendríticas e células epiteliais do timo; mas outras células podem expressar as moléculas HLA classe I na presença do interferão γ . Estas células revelam os Ags estranhos associados ao Ag MCH II a outras células do sistema imunitário, por exemplo, células T. Ao contrário dos Ags MHC classe I, esta exibição não leva à destruição da célula apresentadora do Ag.

Os antigénios de classe III codificam proteínas solúveis.

Nas moléculas HLA, o sulco onde encaixa o peptídeo está estruturado em várias subcavidades denominadas *pockets*; estes variam na sua composição aminoacídica, o que lhes confere especificidade na ligação de diferentes peptídeos^(3, 4).

O HLA-B27 é estruturalmente semelhante às outras moléculas de HLA classe I, embora apresente um elevado polimorfismo⁽⁴⁾.

O termo espondilite anquilosante (EA) deriva das palavras gregas *ankylos* (curvatura) e *spondylos* (vértebra)⁽⁵⁾.

A EA é uma doença reumática inflamatória crónica, que afeta o esqueleto axial (composto por cinco partes: o crânio humano, os ossículos do ouvido médio, o osso hióide da garganta, a caixa torácica e a coluna vertebral) e, em menor grau, articulações periféricas e órgãos extra-articulares. A lombalgia noturna, a rigidez matinal e, em fases mais avançadas da doença, a incapacidade funcional são as queixas mais frequentes⁽⁶⁾.

A EA aparece como uma doença isolada na maioria dos casos. Porém, em alguns casos, pode estar associada a uma doença chamada psoríase ou a doenças inflamatórias intestinais.

A EA afeta sobretudo adultos jovens, ou seja, em idade ativa. A prevalência da doença é muito variável consoante a prevalência do gene HLA-B27 nas populações (1-18%, consoante as etnias e as diferentes séries da literatura), já que a doença associa-se em 85-95% dos casos ao HLA-B27⁽²⁾.

Algumas características relacionadas ao surgimento da doença, como idade de surgimento, duração dos sintomas do primeiro episódio e género masculino, entre outras, podem determinar a expressão clínica e a evolução da EA. Em geral, os homens apresentam formas mais graves e exibem maior comprometimento axial, enquanto as mulheres têm maior comprometimento

articular periférico e menos sacroileíte. Nos casos de EA juvenil, o comprometimento da articulação do quadril é considerado fator para mau prognóstico a longo prazo⁽⁶⁾.

Associada à dor característica da patologia ocorrem deformações ósseas por anquilose vertebral, isto é, fusão das vértebras, sendo por isso frequentemente denominada de “doença de cana de bambu”⁽⁶⁾.

O compromisso ventilatório na EA é habitualmente devido à doença pulmonar intersticial ou secundária a anquilose das articulações costovertebrais, costotransversais, costoesternais, intervertebrais dorsais e esternoclaviculares, condicionando diminuição da expansibilidade torácica por aumento da cifose dorsal e rigidez da parede torácica. Vários estudos demonstram alterações das provas de função pulmonar na EA, com alta prevalência da alteração ventilatória restritiva^(7,8).

O envolvimento pulmonar foi descrito pela 1ª vez em 1941, mas só foi considerado uma manifestação extra-articular em 1965^(7,8).

O objetivo do tratamento em qualquer doença progressiva, para além de aliviar os sintomas clínicos, é impedir ou retardar a sua evolução. No caso da EA, os tratamentos disponíveis permitem apenas aliviar a dor e a rigidez decorrentes do processo inflamatório, uma vez que não existem para já meios de evitar ou atrasar o dano estrutural.

A água é reconhecida pela sua aplicação terapêutica, uma vez que possui propriedades físicas específicas, sendo estas as propriedades hidrostáticas e hidrodinâmicas, que permitem a flutuação do corpo imerso, diminuindo o efeito da gravidade, assistindo ou resistindo ao movimento de acordo com o objetivo terapêutico e facilitando o treino de equilíbrio. De uma forma generalizada, os objetivos para o tratamento aquático em doentes com EA incluem a diminuição da dor, o aumento da mobilidade articular, a correção postural, o fortalecimento muscular, a consciência corporal, o treino de equilíbrio e a marcha. O tratamento é orientado para a manutenção da função e a melhoria da qualidade de vida⁽⁹⁾.

A EA é hereditária com uma componente oligogénica de suscetibilidade, isto é, supõe que uma característica ou condição possa ser causada por genes em um número relativamente pequeno de loci (local no cromossoma onde está localizado um determinado gene).

Estudos baseados em gémeos estimam que a hereditariedade da doença excede os 90%. Cerca de metade dos doentes têm familiares com EA^(2,10).

De acordo com o grupo de estudo Europeu de Espondiloartropatias (ESSG), as SpA compreendem a Artrite Reactiva (ReA) – que inclui a síndrome de Reiter - a Artrite Psoriásica (PsA), a EA, a SpA associada à doença inflamatória do intestino e a SpA indiferenciada. Todos estes tipos de SpA têm em comum o fato de partilharem manifestações clínicas, manifestações radiológicas, a presença de entesite (comprometimento das enteses por inflamação da região anatómica entre o tendão e o osso) como lesão patogénica de base, o mesmo padrão de envolvimento das articulações (com artrite assimétrica predominantemente nos membros inferiores) e a forte associação ao gene do MHC, o alelo HLA-B27. Entre as SpA, a EA é a patologia mais relevante em doentes com sintomas predominantemente axiais. Deste modo, o HLA-B27 tornou-se um requisito para o desenvolvimento da EA. Embora, por si só, não seja suficiente para desencadear a doença, sabe-se que os indivíduos HLA-B27 positivos têm maior probabilidade de desenvolver uma SpA, que os HLA-B27 negativos^(1,10).

O processo patogénico ainda está por esclarecer, mas a pesquisa atual está focada principalmente em cinco hipóteses de associação de o HLA-B27 às SpA. Sendo estas: Aumento do nível de expressão do HLA-B27, Mimetismo Molecular, Alteração do Self, Deposição da β 2-microglobulina; HLA-B27 e Resposta Celular ao Stress.^(11,12)

Recentemente, estudos genómicos de pacientes com EA identificaram e validaram outros *loci*, além do HLA-B27, envolvidos na patogénese dessa doença. Tais genes são a aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP-1), o recetor interleucina 23 (IL-23R), o recetor IL-1 (IL-1RII) e dois *loci* que codificam genes desconhecidos. O ERAP1 está envolvido no processamento de proteínas e transporte tendo duas funções importantes no sistema imunitário: clivar recetores de citoninas nas superfícies das células; captar peptídeos no retículo endoplasmático. Os pesquisadores descobriram que algumas variantes de ERAP1 podem proteger contra o desenvolvimento de espondilite, reduzindo a quantidade de peptídeo disponíveis para HLA-B27 dentro das células^(13,14,15).

Os principais desafios para o tratamento da EA estão ligados à falta de biomarcadores associados à atividade da doença, e também à impossibilidade de prever a lesão articular e a resposta ao tratamento. Estudos recentemente publicados concentraram-se na possível contribuição de marcadores biológicos solúveis que foram selecionados com base no presente entendimento do seu papel na inflamação e/ou da sua associação com a remodelação da matriz articular ⁽¹⁶⁾.

Esta doença pode interferir com a atividade profissional e ter importantes repercussões psicoafectivas e sócio-económicas ⁽¹⁷⁾.

É importante caracterizar a situação socioprofissional destes doentes, avaliando o impacto desta doença na vida profissional, criando critérios clínicos mais eficazes de diagnóstico, de modo, a reduzir o tempo decorrido entre manifestações dos primeiros sintomas e o diagnóstico, fundamentalmente no retardamento das incapacidades causadas ⁽¹⁷⁾.

Este trabalho tem como objectivo estudar EA, através da caracterização fenotípica e genotípica, relacionando regiões do genoma específicas com susceptibilidade à EA.

PARTE II – REVISÃO DA LITERATURA

1. Espondilite Anquilosante e Espondiloartrites

Estudos paleopatológicos de múmias egípcias sugerem que a EA tem atingido a humanidade desde a antiguidade. No entanto, o que poderá ser considerada a primeira descrição histórica da EA só surge na literatura em 1559, quando Realdo Colombo fez no seu livro *De Re Anatomica* uma descrição anatômica de dois esqueletos com alterações típicas de EA.

Mais de 100 anos depois, 1693, Bernard Connor, um médico irlandês, descreveu a anatomia anormal de um esqueleto incomum encontrado num cemitério, em que ílion, o sacro, cinco vértebras lombares e dez torácicas, cinco costelas direitas e três esquerdas e algumas vértebras e costelas adjacentes formavam um osso contínuo ⁽¹⁾. Desde logo, supôs que o homem em vida deveria ter sido imóvel e só poderia respirar através do diafragma.

Uma das primeiras descrições clínicas foi feita por Benjamim Travers em 1824, numa rapariga de 26 anos com dores nas costas, anquilosada abaixo da primeira vértebra dorsal.

A descrição mais dramática foi feita por P. Lyons num homem de 36 anos, com 7 anos de história de dor severa nos cotovelos e joelhos, e mais tarde em todas as outras articulações e coluna vertebral. O homem estava completamente imobilizado, conseguindo mover apenas o polegar esquerdo, o dedo pequeno direito e parcialmente a mandíbula e um quadril⁽¹⁹⁾.

A primeira correlação clínica e patológica foi esboçada por Charles Fagge em 1877, em Londres. Na mesma época, foram feitas observações no continente europeu.

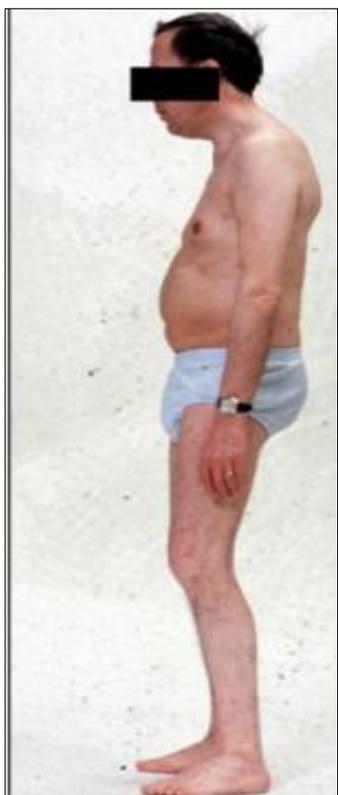


Figura 1: Postura em flexão de quadril e dos joelhos.



Figura 2: Postura em estágio final da doença impossibilidade de olhar para a frente.

Figura 1 e 2 – *Assessment of SpondyloArthritis of International Society (ASAS)*. Disponível em 5 Dez de 2011: <<http://slides.asas-group.org/app/slides/search?q=>>>

O termo Espondilite Anquilosante foi introduzido por volta de 1900, no tempo em que o diagnóstico era feito apenas com base na experiência clínica, sem a ajuda de resultados radiográficos ou laboratoriais⁽¹⁸⁾.

1.1. Epidemiologia

Entre adultos positivos para a presença de HLA-B27, a prevalência de SpA foi estimada em 4.5% e a de EA em 1.6%. Nos Caucasianos, onde a positividade para o HLA-B27 é de 8%, a prevalência das SpA é de 1.3% e da EA oscila entre 0.2-0.9%⁽²⁰⁾. Em Portugal, estimou-se uma prevalência de 0.6% para a EA. Assim, as SpA como um todo, e a EA em particular, encontram-se entre as formas mais frequentes de artrite.

Na população norte-americana calcula-se que a prevalência varie entre 0.1% a 0.2%⁽²¹⁾ com um aumento 2.5% no caso particular da população adulta nativa do Alasca. Há uma prevalência mais baixa da EA entre americanos negros comparativamente aos caucasianos, e a associação encontrada entre EA e o HLA-B27 é também mais fraca nos negros (próximo dos 50%) do que nos caucasianos (mais de 90%)⁽²⁰⁾.

Um estudo realizado por Braun e colegas em doadores de sangue na Alemanha demonstrou existir uma prevalência das SpA na população alemã de 1.9% com EA a ser o tipo mais comum com uma prevalência de 0.86%. Na população chinesa foi estimada uma prevalência de cerca de 0.2 a 0.4%.

A incidência da EA tem também sido estudada em várias populações, registando-se algumas discrepâncias. Valores similares de 6.4; 6.9; 7.26; 7.3 por 100.000 pessoas/ano foram estimados nas populações da República Checa, da Finlândia, da Noruega e de Rochester-EUA, respetivamente.

Na população da Grécia porém, a incidência parece ser significativamente mais baixa (1.5 por 100.000). Apesar da dificuldade em se avaliar de forma exata a incidência e a prevalência da EA, devido à heterogeneidade étnica das populações, à dificuldade na aplicação dos critérios de diagnóstico e à natureza transitória de alguns sintomas, parece haver em termos globais, uma relativa estabilidade destes parâmetros, pelo menos nos anos mais recentes.

1.2. Sintomas

Os sinais de “postura de esquiador” presente na evolução progressiva da EA é caracterizado pela retificação da lordose lombar, hiper cifose torácica, retificação da lordose cervical e da cabeça anteriorizada, no qual pode ser acompanhada de uma flexão dos quadris e/ou joelhos⁽²²⁾. Este efeito postural é

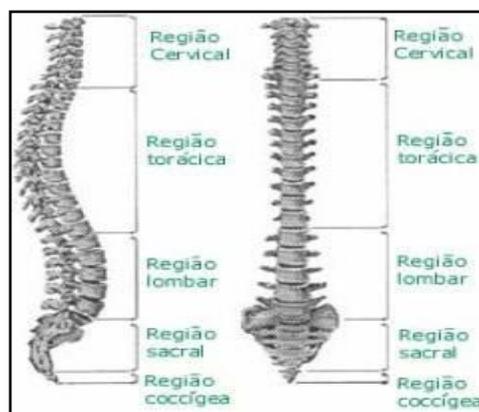


Figura 3 – Coluna vertebral. Disponível em: <http://espondilite.webnode.com.br/minha-historia/>

ocasionado devido a fusão das articulações costovertebrais, vertebrais e sacroilíacas (SI).

Os sintomas como a dor crônica na coluna lombar apresentam evolução ascendente, afetando posteriormente a coluna torácica e cervical. A dor apresenta uma característica inflamatória, onde é agravada no repouso e aliviada com a mobilização⁽²³⁾.

A evolução mostra essencialmente que o processo inflamatório contínuo pode acarretar alterações morfológicas, como a entesite, conduzindo a uma dor localizada que aumenta quando o tendão realiza tensão. A formação de tecido fibroso pelo processo de cura, tem como consequência uma gradual limitação da extensão do tronco⁽²⁴⁾.

A fadiga em atividades de vida diária torna-se progressiva conforme a evolução da doença.

Geralmente observa-se uma diminuição do sono reparador, sendo este, superficial e fragmentado por momentos de dor noturna. A fadiga sugere estar associada ao nível de atividade da doença, à capacidade funcional, ao bem-estar global e ao estado de saúde intelectual⁽²⁵⁾. Além disso, influencia negativamente os diferentes aspetos da qualidade de vida. Alguns estudos demonstraram que a EA não tem efeito negativo sobre a estabilidade postural, a única associação clinicamente significativa foi encontrada entre equilíbrio postural dinâmico. Devido à falta de amplitude do movimento ocorre a diminuição do mecanismo de reposta corporal ao desequilíbrio e à dor⁽²⁶⁾.

Existe um aumento significativo no deslocamento do centro de massa no plano frontal na condição de olhos fechados, sendo que pode estar associado com o aumento do risco de quedas⁽²⁷⁾.

Indivíduos com EA comparados a indivíduos que não tenham EA apresentam pior equilíbrio funcional, pior qualidade de vida e mais dor.

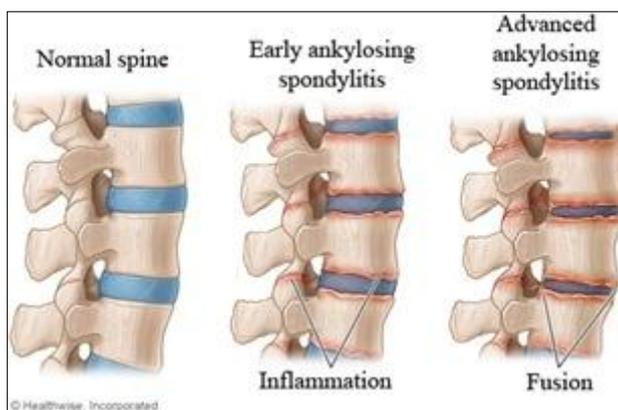


Figura 4: Processo de anquilose – 1. Coluna vertebral saudável; 2. Inflamação; 3. Fusão vertebral (Disponível a 30 de Jun de 2012 em: <<http://saudereabilitacao/2012/06/espondilite-anquilosante.html>>

Encontra-se correlação positiva entre o equilíbrio e a dor, sendo assim sugere-se que quanto maior a dor, pior o equilíbrio⁽²⁸⁾. A característica cifose progressiva da coluna vertebral induz um deslocamento para a frente e para baixo do centro de massa, conseqüentemente são utilizados mecanismos para compensar o deslocamento do tronco. O envolvimento sistémico extra-esquelético mais comum pode aparecer anos antes dos sintomas clínicos articulares, como a uveíte anterior aguda (alteração ocular) que pode ocorrer em cerca de 20% dos pacientes com EA de forma unilateral. A uveíte é uma doença nos olhos, decorrente de uma inflamação da úvea, que é formada pela íris, corpo ciliar e coróide⁽²⁹⁾.

Em alguns doentes podem também observar-se complicações cardíacas, nomeadamente insuficiência aórtica e distúrbios na condução cardíaca⁽²⁰⁾. Estas complicações parecem estar relacionadas com a duração da doença e com a presença do HLA-B27. De acordo com Bergfeldt, o HLA-B27 é um fator de risco genético para problemas cardíacos, independentemente da presença ou não de síndromes reumáticos. EA foi associada com aterosclerose subclínica e rigidez arterial. Análises indicam que a prevalência de infarto do miocárdio está aumentada em pacientes com EA⁽³⁰⁾.

Alguns doentes em estadios precoces da doença podem ainda apresentar sintomas como anorexia, perda de peso e febre ligeira⁽²⁰⁾. A osteopénia espinhal (baixa densidade óssea) surge frequentemente associada à severidade e duração da doença; no entanto, a sua deteção por densitometria óssea é muitas vezes camuflada devido à formação dos sindesmófitos e ossificação de ligamentos⁽³¹⁾. Há que ter ainda em atenção que os doentes com artrite possuem risco aumentado de síndrome metabólica, doença oncológica e infeção (especialmente infeções oportunistas). Não é de admirar a suscetibilidade aumentada a infeções quando os pacientes fazem terapêutica com agentes biológicos (por exemplo: antagonistas do TNF), pois o TNF e as células B e T são importantes mediadores na defesa do hospedeiro; este é, o motivo pelo qual não devem ser administradas vacinas vivas nestes doentes. Os doentes devem também ser monitorizados a nível hepático e hematológico, devido às possíveis complicações da terapêutica. Tem sido identificada a presença de alterações renais, tais como, proteinúria e necrose papilar renal induzida por analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides⁽³²⁾.

As doenças reumáticas não só trazem a incapacidade e o agravamento da qualidade de vida, mas também uma mortalidade prematura, isto por complicações diretas causadas pelas manifestações clínicas e pelas causas indiretas, como cancro e mortalidade cardiovascular⁽³³⁾.

1.3. Etiologia

A causa da EA é desconhecida. Pensa-se que fatores genéticos, ambientais e imunológicos sejam responsáveis pelas várias manifestações clínicas dessa doença. Existe a hipótese da ocorrência de uma infeção por um organismo desconhecido ou exposição a um antigénio desconhecido em indivíduos geneticamente suscetíveis (HLA-B27 positivo), que pode resultar na expressão clínica da uma SpA⁽²¹⁾.

1.4. Patogénese

A EA é uma doença inflamatória crónica e estudos recentes sugerem que o primeiro alvo da resposta imune é a cartilagem do osso, incluindo a inserção dos tendões e ligamentos, designadas por enteses⁽¹⁸⁾.

Teoricamente, células imunocompetentes podem ter acesso a antigénios derivados da fibrocartilagem. Existem evidências de que o fator de necrose tumoral α , uma citocina pró-inflamatória, têm uma papel crucial no processo inflamatório que desencadeia a EA⁽³⁰⁾.

Quantidades elevadas desta citocina e do seu RNA mensageiro são detetadas nos tecidos das articulações dos doentes com EA. O nível sérico de TNF α é também superior nos doentes com EA.

O TNF e outras citocinas, como IL-1 e IL-17, são possíveis indutores da formação de osteoclastos, através da estimulação direta destas células. Além disso, as articulações têm um mecanismo natural de resposta ao stress que pode resultar na formação de novo osso, o qual é comum na EA e SpA embora esteja virtualmente ausente na RA⁽³⁰⁾.

Os danos estruturais parecem ocorrer em duas etapas: primeiro, a inflamação causa erosão óssea irregular, sendo as lesões envolvidas por um tecido reparador (esclerose – endurecimento do tecido do organismo, normalmente de causas patológicas); segundo, a lesão é reparada originando tecido fibroso que é posteriormente ossificado. A formação de novo osso ocorre com desaparecimento da inflamação ou apenas com um baixo grau de inflamação^(18,34). A contínua progressão da doença pode resultar na fusão ascendente das vértebras, devido à formação de pontes ósseas entre estas originando um segmento anquilosante da coluna, comumente referida “Coluna de Bambu”⁽³²⁾.



Figura 5: Coluna em “Bambu” (Usatine, Smith, Mayeaux, Chumley, Tysinger: The color Atlas of Family Medicine) Disponível em 30 de Nov de 2011 em: <www.acessmedicine.com>

1.5. Qualidade de vida

A qualidade de vida tem sido determinada como a percepção do indivíduo na sua situação atual de acordo com a sua cultura e os seus valores. Em relação à qualidade de vida de acordo com a situação de saúde e funcionalidade, os fatores relacionados são predominantemente à condição⁽³⁵⁾.

A qualidade de vida inclui os desejos, expectativas e emoções do indivíduo, sendo que nas doenças crônicas os sintomas constantes da doença acabam resultando negativamente. Sendo um indicador importante das doenças musculoesqueléticas, a mensuração da qualidade de vida mostra-se alterada com a presença de comorbidades. Nas doenças reumáticas inflamatórias ocorre um efeito claramente prejudicial em ambos os gêneros e faixas etárias, sendo que o domínio físico é mais prejudicado devido às limitações da função física e dor, do que os psíquicos e os sociais^(36,37).

As variáveis: idade, tempo do diagnóstico e data de estabelecimento do diagnóstico, influenciam na percepção da condição de saúde e o exercício físico aparece inegavelmente como promotor da qualidade de vida⁽³⁸⁾. Uma investigação recente⁽³⁹⁾, indica que a amostra da população com EA apresenta níveis de satisfação com a vida e níveis de qualidade de vida médios, além de níveis de auto-percepções no domínio físico com pontuações mais baixos. Em relação à qualidade de vida as queixas mais evidentes são nos domínios de limitação por aspetos físicos, estado geral de saúde e dor⁽²⁸⁾.

A adoção de postura ergonómica no ambiente de trabalho, mostra-se essencial para prevenir a incapacidade e a saída precoce do trabalho.

A doença afeta o trabalho, as relações com a família e cônjuges. Educar o paciente sobre a sintomatologia e o tratamento, pode diminuir os sentimentos negativos, além de aumentar a capacidade de lidar com a doença e melhorar a qualidade de vida⁽⁴⁰⁾.

A diminuição da dor, manutenção da atividade física e os aspetos psicossociais da saúde devem ser levados em consideração para aumentar a qualidade de vida em EA⁽³⁶⁾. Quando comparada a EA a um grupo sem EA, o impacto negativo é mencionado em todos os domínios de qualidade de vida, especialmente nas categorias físicas, sendo que os indivíduos com menor mobilidade da coluna sofrem de dor mais intensa. Com isto, sugere-se que o tratamento deve-se concentrar na diminuição da dor, manutenção do exercício físico e melhora dos aspetos psicossociais⁽⁴¹⁾.

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico clínico de EA depende primeiramente da história e exame físico do paciente. Em geral, a combinação de parâmetros clínicos, tais como, entesite, uveíte ou artrite periférica com o HLA-B27 positivo e elevação da proteína C reativa e imagens como o raio X ou ressonância magnética (IRM). O diagnóstico específico de EA é difícil⁽²⁰⁾. A deteção da sacroileíte pela radiografia, IRM ou tomografia axial computadorizada (TAC), na presença de manifestações clínicas características é indicadora de EA⁽¹⁸⁾.

Os achados clínicos e radiológicos são muitas vezes mínimos em fases precoces da doença. Deste modo, a história clínica detalhada e um exame físico completo particularmente das articulações sacroilíacas e da coluna, é essencial para fazer um diagnóstico precoce de EA. O envolvimento das articulações sacroilíacas pode ser evidenciado através da palpação ou pressão física dessas articulações resultando ou não em dor. Caso o doente sinta dor, significa que as articulações estão inflamadas. A dor pode também ser provocada pela flexão máxima de um quadril e hiperextensão do outro. A flexão máxima, abdução, e rotação externa da articulação do quadril, ou compressão da pélvis com o doente de bruços pode também causar dor se as articulações sacroilíacas estiverem inflamadas. Porém estes sinais podem estar ausentes nalguns doentes apesar de terem sacroileíte por que as articulações sacroilíacas têm fortes ligamentos que limitam o movimento, e os sinais desaparecem completamente nos estado tardios da doença em que a inflamação é substituída por fibrose e anquilose óssea (rigidez de uma articulação)⁽²⁰⁾.

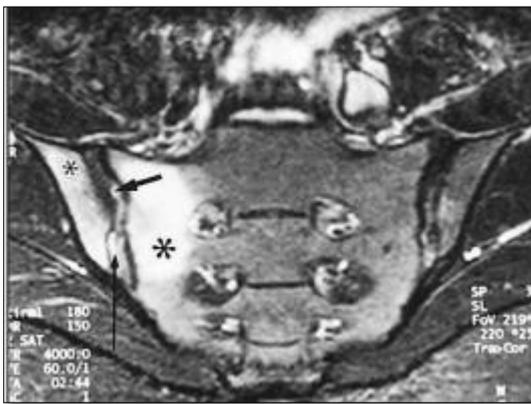


Figura 6: Ressonância magnética com diagnóstico precoce de sacroileíte.



Figura 7: Raio X com diagnóstico de sacroileíte.

Figura 6 e 7: Disponível em 30 de Nov de 2011 em: <www.acessmedicine.com>

1.6.1. Critérios de diagnóstico

Ao longo dos anos, várias tentativas foram feitas no sentido de criar critérios de classificação da EA. Os critérios de classificação de Roma (Tabela 1) foram os primeiros a serem criados, em 1961, cujo aperfeiçoamento

resultou, em 1966, nos Critérios de Classificação de Nova Iorque (Tabela 2). Anos mais tarde, em 1983, foi sugerida uma modificação dos critérios de Nova Iorque, propondo-se a inclusão da IBP como critério⁽²⁰⁾(Tabela 3).

Critérios de Classificação de Roma para a EA
<p>A. <u>Critérios Clínicos:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. IBP e rigidez há mais de 3 meses, sem alívio com repouso.2. Dor e rigidez da região torácica.3. Limitação do movimento na região lombar.4. Limitação da expansão do peito.5. História de evidência de irite ou sequelas. <p>B. <u>Critérios Radiológicos:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Sacroileíte bilateral <p>É diagnosticada a EA definitiva se quatro destes cinco critérios clínicos estiverem presentes ou se existir sacroileíte associada a qualquer um destes critérios clínicos.</p>

Tabela 1: Critérios de Classificação de Roma para a EA.

Critério de Classificação de Nova Iorque para a EA
<p>A. <u>Critérios Clínicos:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Limitação do movimento da coluna lombar em três planos: flexão anterior, flexão lateral e extensão.2. História ou presença de dor na junção dorsolumbar ou na coluna lombar.3. Limitação da expansão do tórax para uma polegada (2,5cm) ou menos. Medido ao nível do quarto espaço intercostal. <p>B. <u>Critérios Radiológicos:</u> Sacroileíte (classificação - escala de 0 a 4)</p> <p>Grau 0 – Radiografia normal das articulações SI. Grau 1 – Alterações suspeitas. Grau 2 – Anormalidade mínima. Grau 3 – Pequenas áreas com esclerose ou esclerose sem alteração da largura da articulação. Grau 4 – Anormalidade inequívoca, moderada ou sacroileíte avançada com erosão, esclerose, alargamento, estreitamento, parcial ou anquilose total.</p> <p>É diagnosticada a EA definitiva se existir sacroileíte bilateral de grau 3 ou 4 na presença de pelo menos um dos critérios clínicos, ou se existir sacroileíte unilateral de grau 3 ou 4 ou bilateral de grau 2 na presença do critério clínico 1 ou dos critérios 2 e 3 em simultâneo. É diagnosticada EA provável se existir sacroileíte bilateral de grau 3 ou 4 na ausência de qualquer critério clínico.</p>

Tabela 2: Critérios de Classificação de Nova Iorque para a EA.

Critérios de Classificação de Nova Iorque modificados para a EA

A. Componentes Clínicas

1. IBP e rigidez à mais de 3 meses que melhora com exercício mas não com repouso.
2. Limitação da mobilidade da coluna lombar no plano sagital (lateralmente) e frontal (para a frente e para trás).
3. Limitação da expansão torácica comparativamente ao intervalo normal para a idade e sexo.

B. Componente Radiológica:

2. Sacroileíte unilateral de grau 3 ou 4 ou sacroileíte bilateral de grau igual ou superior a 2.

É diagnosticada a EA definitiva se os critérios radiológicos estiverem associados a pelo menos uma componente clínica.

É diagnosticada a EA provável se apenas as três componentes clínicas ou apenas a componente radiológica estiver presente.

Tabela 3: Critérios de Classificação de Nova Iorque modificados para a EA.

1.6.2. Índices de Bath

Os índices de Bath foram desenvolvidos na década de 90 no Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, em Bath, e consistem em cinco metodologias utilizadas na avaliação dos doentes com EA⁽⁴³⁾. Foram adaptados e validados para Português, o "*The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*" (BASDAI), o "*The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*" (BASFI), o "*The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*" (BASMI), "*The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*" (BASRI) e o "*The Bath Ankylosing Spondylitis Global Score*" (BASG), que constituem índices frequentemente utilizados na avaliação dos doentes na prática clínica corrente. As versões Portuguesas destes índices encontram-se no Anexo I. Estas versões mostraram possuir propriedades clinimétricas idênticas às versões originais e sobreponíveis às versões validadas para outros idiomas, pelo que poderão ser utilizadas para a correta avaliação dos doentes, que usam o Português falado correntemente em Portugal, na prática clínica corrente ou para fins de investigação⁽⁴³⁾.

Com a introdução da terapêutica biológica no tratamento de doentes com EA, os índices de Bath, em particular o BASDAI, foram propostos como método de seleção dos doentes a fazer este tipo de terapêutica e como método de monitorização dos resultados de medicação.

A pontuação é obtida com base na atribuição de um valor numa escala de 0 a 10 a cada determinação incluída no índice. Depois é calculada a média entre várias determinações para se obter a pontuação total do índice em causa⁽⁴²⁾.

I. BASMI

O BASMI resultou da seleção de cinco movimentos entre vinte realizados pelos doentes na avaliação clínica da EA. Com base na análise dos resultados metrológicos dos vinte movimentos, Jenkinson e colegas (1994) escolheram as medições apresentadas na tabela por considerarem que estas refletem o estado axial com maior precisão.

O BASMI apresenta como vantagens o fato de ser rápido, reprodutível e sensível à mudança de todo o espectro da doença, permitindo definir o status da doença.

Distância Trago/Parede	O doente posiciona-se de pé com os joelhos esticados e com os calcanhares, nádegas, ombros e região dorsolombar encostados à parede. Mantém o queixo o mais elevado possível.
Índice Modificado de Shober	É feito com uma caneta um sinal na junção lombosagrada, na interseção da apófise espinhosa de uma linha que une as covas de Venus. Fazem-se mais dois sinais: um 5 cm abaixo e outro 10 cm acima do primeiro. O doente inclina-se para a frente o mais possível e mede-se a distância entre os sinais.
Distância Intermaleolar	O doente posiciona-se de pé, com os pés virados para a frente e os joelhos esticados. Em seguida, afasta as pernas o mais possível e mede-se a distância entre os maléolos.
Rotação Cervical	O doente posiciona-se de pé com o goniómetro na região frontal. Volta a cabeça para a direita e para a esquerda o mais possível. Verifica-se o ângulo da rotação e calcula-se a média entre as duas determinações.

Sítio de Flexão Lateral Lombar	O doente inclina-se lateralmente para a direita e esquerda, sem movimentar os joelhos. Mede-se a distância entre o dedo médio e o chão e calcula-se a média entre as duas determinações.
---------------------------------------	--

Tabela 4: BASMI.

II. BASFI

O BASFI consiste num conjunto de 10 questões com o objetivo de determinar o grau de limitação funcional dos doentes com EA no último mês. As primeiras 8 questões estão relacionadas com a funcionalidade anatómica; as últimas duas dizem respeito às implicações no quotidiano. O doente responde utilizando uma escala análoga (VAS) de 10 cm sem traços intermédios, apenas com as palavras “fácil” e “impossível” nos extremos. É atribuída a cada resposta uma pontuação de 0 a 10, sendo depois calculada a média para se obter o Score do BASFI⁽⁴²⁾.

III. BASDAI

O BASDAI é composto por questões referentes aos cinco principais sintomas da EA: dor no esqueleto axial, dor e tumefação das articulações, zonas de dor localizada, rigidez matinal e fadiga.

O doente tem que quantificar estes sintomas relativamente à semana anterior utilizando a VAS de 10 cm sem traços intermédios que apresenta nos extremos as expressões “nenhuma” e “muito severa”^(42,44).

IV. BASRI

O BASRI foi desenvolvido devido à necessidade de um sistema de pontuação radiológica simples, rápida e reproduzível que indicasse a “severidade radiológica” da EA. O índice atribui pontuação numa escala de 0 a 4 (normal, suspeita, leve, moderada e grave) às articulações de SI, coluna lombar e coluna cervical. No caso das articulações simétricas e da coluna

lombar, em que são considerados dois perfis, é feita uma média das duas pontuações. Por fim, são somadas as três pontuações para se obter o Score do BASRI^(45, 46).

V. BAS-G

O BAS-G tem como objetivo avaliar a qualidade de vida dos doentes. Consiste em duas questões sobre a forma como a doença tem afetado o seu bem-estar na última semana e nos últimos seis meses. A resposta é dada pelo doente utilizando uma VAS sem traços intermédios apresentando no início e no final as expressões “muito bem” e “muito mal”, respetivamente. A média permite obter o Score BAS-G, numa escala de 0 a 10⁽⁴²⁾.

1.7. Testes laboratoriais

Com uma etiologia desconhecida, não existem exames laboratoriais para o diagnóstico desta doença. Sistemáticamente o fator reumatóide é negativo, bem como os anticorpos antinucleares. Os marcadores de inflamação, nomeadamente a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa, estão frequentemente elevados, podendo por vezes apresentar valores normais⁽⁴⁷⁾. O HLA (*Human Leucocyte Antigen*) localiza-se no braço curto do cromossomo 6, no segmento 6p21.3, com o alelo HLA-B27 que é o marcador genético que está presente na maioria dos indivíduos com espondiloartropatias⁽⁴⁸⁾.

O HLA-B27 pode ser analisado por um exame de sangue, mas ter este gene não significa que o indivíduo vai ter a doença. Em famílias onde alguém tem EA, um irmão pode ter o gene HLA-B27 e nunca chegar a apresentar uma condição patológica⁽⁴⁹⁾.

1.8. Tratamento

A doença não possui cura, mas existe uma série de tratamentos disponíveis para orientar o paciente e aliviar os sintomas com o uso de medicamentos e terapia física⁽⁵⁰⁾.

O tratamento baseia-se na administração de fármacos, sendo receitados pelo médico: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides e fármacos anti-fator de necrose tumoral, entre eles o infliximab, o etanercept, e adalimumab, entretanto não existe evidência que estes agentes previnam a progressão de danos estruturais⁽⁵¹⁾. Em contradição alguns estudos sugerem que a melhor alternativa terapêutica medicamentosa, principalmente em casos recentes, é o fator anti-necrose tumoral, por isto cada vez mais torna-se imprescindível o diagnóstico precoce⁽⁵²⁾. Maksymowych (2009) aponta que são necessários novos ensaios clínicos em pacientes no início da doença, antes do aparecimento de reparação significativa na coluna vertebral, verificando assim o uso da terapia anti-fator de necrose tumoral precoce.

Atualmente utiliza-se também os modificadores da doença inflamatória, que são projetados para reduzir os danos da inflamação, porém só são eficazes a longo prazo, como sulfasalazina e o metotrexato⁽⁵³⁾. A maioria dos indivíduos com EA não precisa de procedimentos cirúrgicos, embora em casos especiais possa precisar de reposicionamento das articulações do quadril ou joelho. Reserva-se a indicação da osteotomia de subtração com ressecção do pedículo vertebral para as situações nas quais os discos intervertebrais estão anquilosados⁽⁵⁴⁾.

A deterioração física afeta o ser humano como um todo, devido sua característica biopsicossocial, ocasionando problemas psicológicos e sociais concomitantes à progressão da doença. É importante o acompanhamento psicológico, uma vez que pode trazer vários agravamentos pelo fato de não aceitar a doença, uma vez que a postura e as suas limitações são visíveis e limitantes. A EA tem uma correlação diretamente proporcional com a ansiedade e a depressão.

Num estudo de base populacional dos Estados Unidos, indivíduos com espondiloartropatias demonstram uma maior utilização dos serviços ambulatoriais em comparação a indivíduos sem a doença, mesmo após ajuste

por idade, variáveis sócio-demográficas e comorbidades associadas⁽⁵⁵⁾. Existe assim a necessidade de prevenção das limitações funcionais para diminuir o gasto em saúde pública. Todas as dimensões de saúde são afetadas nos indivíduos com EA, os aspetos físicos parecem estar mais severamente afetados, mas no grupo com menor escolaridade, o impacto da doença sobre a saúde psíquica demonstra-se considerável. A complexidade multidimensional da EA mostra-se necessária para manter o foco na função física, sendo que uma atenção adicional deve ser dada para as consequências psíquicas e sociais⁽⁵⁶⁾. Existe uma congruência entre as ações de saúde de países desenvolvidos e em desenvolvimento, no qual podem-se beneficiar da mesma forma, se o tratamento tiver uma infraestrutura semelhante ⁽⁵²⁾.

O exercício físico é a intervenção corporal mais estudada na EA, poucos são os estudos examinando outras intervenções, como a eletroterapia, terapia manual e terapia spa⁽⁵⁷⁾.

PARTE III – COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

2. HLA (*Human Leukocyte Antigen*)

Jean Dausset, George Davis Snell e Baruj Benacerraf, juntos partilharam o Premio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1980, pela descoberta de proteínas na superfície celular dos leucócitos^(58,59).

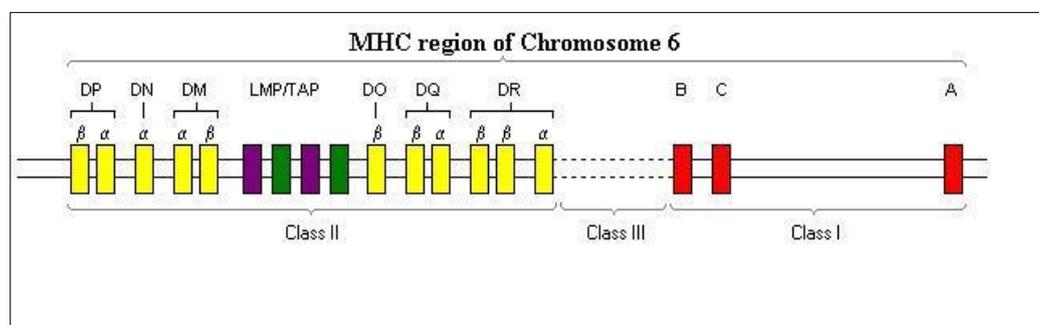


Figura 8: Representação génica do MHC e classes I, II e III (Silva M., Mory D., Davini E., (2008). Marcadores Genéticos e Auto-imunes do Diabetes Melito)

Comum a todos os mamíferos, o Complexo Principal de Histocompatibilidade – MHC (*Major Histocompatibility Complex*) – designado nos humanos por Antígeno Leucocitário Humano – **HLA** – (*Human Leukocyte Antigen*), é uma proteína com pequenas estruturas que encontram-se “como antenas” na superfície celular de células nucleadas, está diretamente relacionada com a rejeição de órgãos, transfusões e pela compatibilidade de tecidos, bem como a regulação da resposta imune do organismo, no reconhecimento do “self” e do “non-self”^(59,60).

O meio ambiente está repleto de agentes infecciosos, que se apresentam de diversas formas ao organismo humano, logo a necessidade de um sistema imune com amplas respostas de controlo. Assim, tem-se dois tipos de resposta, a inata ou não adaptativa e a resposta imune ou adaptativa. A primeira linha de defesa, pertence ao sistema imune não adaptativo, caracterizada pela atuação de células fagocitárias (macrófagos, monócitos e neutrófilos polimorfonucleares) aquando da exposição de um microorganismo⁽⁶¹⁾. Esta resposta não se altera com a exposição repetida de um mesmo agente infeccioso, por isso mesmo é inespecífica. Por outro lado, tem-se o sistema imune adaptativo, que é auxiliado pelos linfócitos T e linfócitos B, onde cada um deles apresenta na sua superfície recetores capazes de reconhecer um só antígeno (Ag) ou mais exatamente uma pequena região deste Ag designada de epítipo. Caracteriza-se por ter memória e ser altamente específico, pois após cada contacto com o agente estranho, torna-se cada vez mais rápido e eficiente^(59,61).

As moléculas HLA são codificadas por um segmento do genoma, que se encontra no braço curto do cromossoma 6 humano, ocupando o segmento designado 21.3, que comporta 3,5 milhões de bases nucleotídicas e contém mais de 220 genes com diferentes funções, dividindo-se em três regiões, denominadas de classes. Iniciando no centrómero para a outra extremidade do cromossoma – região telomérica, depara-se com os genes tipo II, em seguida os de tipo III e por ultimo os de tipo I (clássicos), mais longe ainda, situam-se os genes ditos não clássicos (ex. o HLA-G)⁽⁶⁰⁾.

2.1. Classes do MHC

Moléculas HLA da classe I contêm uma cadeia pesada glicosilada, ligada não covalentemente a β 2-microglobulina e a um polipeptídeo que também pode ser encontrado livre no soro. A cadeia pesada divide-se em três domínios extracelulares, denominados α 1, α 2 (estes dois domínios constituem a fenda de ligação) e α 3, uma região transmembranar e um caudal citoplasmática. Diferenciam-se três locus – HLA-A, HLA-B e HLA-C (apesar de detalhadas pesquisas indicar a existência de incontáveis genes de classe I, tais como, o HLA-E, HLA-F e HLA-G)^(60,61). Encontram-se na maior parte das células nucleadas, e têm como função, a apresentação de Ag aos linfócitos T, onde após o reconhecimento ocorre a destruição das células alvo reconhecidas como não próprias.

Na classe II encontram-se moléculas heterodiméricas de cadeias leves (α) e pesadas (β), ambas parecem partilhar a mesma estrutura, onde uma porção extracelular com dois domínios encontra-se ligada por uma sequência curta a uma região transmembranar de aproximadamente 30 resíduos e na cauda citoplasmática de aproximadamente 10-15 resíduos^(62,63). A fenda de ligação das moléculas desta classe encaixa peptídeos de maior tamanho comparativamente às de classe I. Os genes estão situados na região HLA-D, existindo três loci DR, DQ e DP que codificam os produtos principais da classe II (com o auxílio de técnicas de mapeamento genético, a ordem de todos os genes conhecidos desta classe já foi determinado). Os genes TAP, LMP e HLA-DM codificam proteínas que não são expressas em superfície celular (por exemplo células dendríticas, macrófagos ativados).

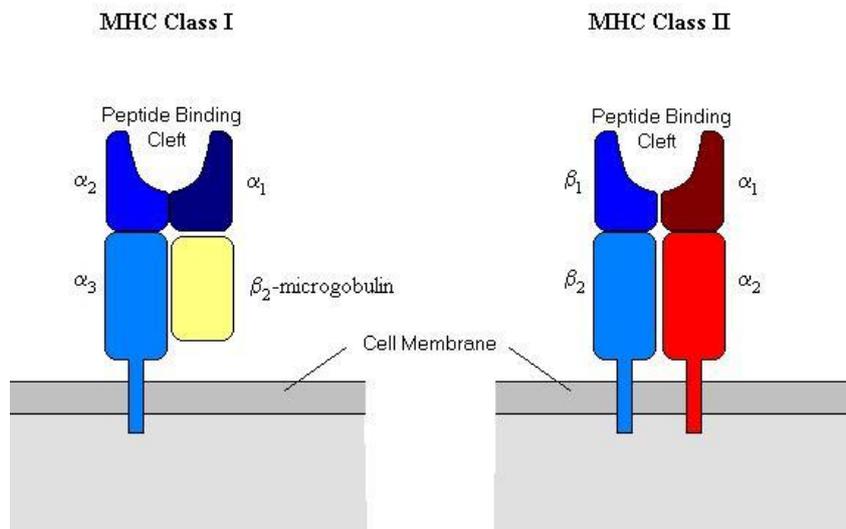


Figura 9: Representação da estrutura das moléculas HLA classe I e classe II (Mendonça, L., Ferreira, M. (2011); Associação do HLA com o Transplante Alogénico de Células-Tronco hematopoiéticas; Revista Pós Newton Paiva, nº 3).

Assim quanto à estrutura do MHC de classe I e II, observam-se semelhanças, possuem três fases: a cistosólica (voltada para o interior da célula, responsável pela transdução de sinais intracelulares); a transmembranar (mantém a molécula acoplada à bicamada lipídica) e a extracelular (responsável pela apresentação de peptídeos aos linfócitos T⁽⁶³⁾).

Numa última classe, classe III, as moléculas incluem porções do sistema de complemento, não atuando como Ags de transplantes e nem apresentam Ags às células T. Não se encontrou até à atualidade, nenhuma estrutura ou função semelhante entre os produtos génicos de classe III e o das moléculas de classes I e II^(62,63).

2.2. Hereditariedade dos Haplótipos dos Ags HLA

Designa-se haplótipo a dois alelos de dois genes relativamente próximos, presentes em um único cromossoma. Os genes HLA têm a particularidade de muito raramente serem separados por fenómenos de recombinação⁽⁶⁴⁾. Este “bloco HLA” é por norma transmitido de modo intacto do progenitor para o descendente.

Cada gene HLA pode manifestar dois alelos idênticos nos dois cromossomas, (indivíduo homocigótico), ou pelo contrário dois alelos diferentes

(indivíduo heterozigótico)⁽⁵⁹⁾, sendo esta última situação a mais frequente, uma vez, que a distribuição dos alelos é bastante diversificada numa mesma população.

Os genes do HLA adotam os padrões de herança mendeliana, assim, existe uma codominância de alelos, ou seja, as proteínas codificadas por estes alelos apresentam-se de igual forma na superfície celular. Portanto ambos os haplótipos manifestam-se analogamente nos filhos^(59,61). Existindo, então, um total de quatro diferentes combinações, onde um indivíduo tem 25% de hipóteses de herdar os mesmos dois haplótipos como qualquer outro seu irmão, 25% de não herdar nenhum dos haplótipos dos seus irmãos e 50% de hipóteses de compartilhar pelo menos um dos haplótipos com seus irmãos⁽⁶⁰⁾.

2.3. Características do Complexo HLA-B27

Comparativamente a algumas moléculas da classe I, as proteínas codificadas pelo grupo de alelos B*27 é particularmente eficaz na apresentação de Ags. Estes parecem exercer um papel de destaque na resposta imune a vírus, pois o HLA-B27 parece conferir alguma vantagem evolutiva aos indivíduos positivos para este alelo. Provavelmente, confere-lhes a capacidade de apresentar epítomos antigénicos derivados de células T mais rapidamente e/ou mais eficientemente, comparado a outros alelos do complexo HLA de classe I⁽⁶⁰⁾.

Cerca de 95% dos indivíduos caucasianos com a EA são HLA-B27 positivos, embora com diferentes subtipos⁽⁶⁶⁾. No entanto, o HLA-B27 representa uma pequena fração para o risco global de desenvolvimento da EA, uma vez que na população geral (sem história familiar), só 1-5% dos indivíduos HLA-B27 positivos desenvolvem a doença, aumentando para 20-50% em indivíduos com histórico na família^(66,67).

A presença deste gene HLA-B27 parece que por si só, não consegue explicar a recorrência em termos familiares, sendo sugestivo afirmar a existência de outros fatores com um papel de grande relevo ao nível da implicação genética na EA. Este fato, aponta para a possibilidade de outros

genes MHC e não MHC concederem suscetibilidade ou condicionarem a expressão fenotípica da doença⁽⁶⁸⁾.

No interior do sulco das moléculas HLA, são capazes de se acomodarem diferentes peptídeos.

Estas fendas de ligação estão organizadas em várias cavidades denominadas comumente de *pockets*, estas bolsas de ligação variam na sua constituição aminoacídica, o que lhes confere especificidade na ligação a diferentes peptídeos (Figura 9)^(61,69).

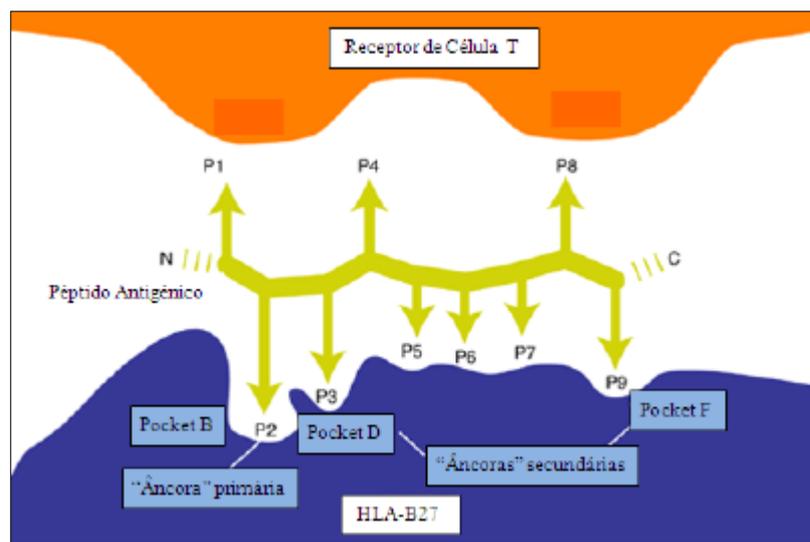


Figura 10: Representação da ligação do peptídeo antigénico ao HLA-B27 e reconhecimento pelo recetor da célula T (Bowness P, Zaccai N, Bird L, Jones LY. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights, Expert Rev Mol Med 1999).

No alelo HLA-B27 entre os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ forma-se um sulco com elevado polimorfismo, que funciona como o local de ligação de peptídeos de pequenas dimensões. Este local é composto por seis *pockets*, identificados de A a F, cada um, com capacidade de interação com os diversos aminoácidos dos peptídeos. Os peptídeos que se agregam ao HLA-B27 são compostos por 7 a 15 aminoácidos, (designados por P1, P2, ...P9), numa configuração linear que lhes possibilita a interação direta com os resíduos desta molécula. A direção dos peptídeos é fixa observando-se sempre o grupo amina (N-terminal) na mesma extremidade e o grupo carboxilo (C-terminal), na extremidade oposta. Algumas cadeias laterais, constituídas por aminoácidos situados no meio do peptídeo, orientam-se para fora das subcavidades e os restantes

resíduos encaixam-se nos *pockets*. Sendo que as cadeias laterais dos resíduos P2 e P9, interagem com os *pockets* B e F respectivamente, funcionam como âncoras, estabelecendo o tipo de peptídeo que se liga à molécula^(61,69).

Constantemente são descritas as prevalências geográfica, a frequência e a distribuição dos subtipos do HLA-B27 em diferentes populações e grupos étnicos (Tabela 5). O que parece certo é a evolução de todos os alelos B27 a partir de um ancestral genético comum, o HLA-B * 2705 visto que este encontra-se presente em quase todas as populações.

A maioria das publicações demonstraram que os subtipos: HLA B * 2705 são comuns em caucasianos e índios americanos, HLA B * 2704 em asiáticos e HLA B * 2702 em populações do Mediterrâneo. Cada um destes alelos mostra uma forte associação com a EA, que também tem sido relatada com outros subtipos raros, incluindo B * 2701, B * 2703, B * 2707, B * 2708, B * 2710, B * 2713, B * 2714, B * 2715, B * 2719 e B * 2725⁽⁶⁹⁾.

Existem relatos em populações de Gregos Cipriotas, onde a EA associada a HLA-B * 2707 poderá garantir proteção contra esta patologia, enquanto o HLA-B * 2708 pode proporcionar proteção em mestiços, uma vez que foram detetados em indivíduos saudáveis destas populações. Em contrapartida em outras populações asiáticas como chineses Han e Taiwan o subtipo HLA-B27 predominante é o B * 2705, em vez de B * 2704. Já em indivíduos zambianos o HLA-B27 está praticamente ausente em pacientes com EA⁽⁷⁰⁾. Há a hipótese de que o B * 2709 surgiu na região do Mediterrâneo por uma mutação do B * 2705 em um haplótipo associado a baixa suscetibilidade para a EA. Este haplótipo é mais importante para predisposição da doença do que as diferenças entre os subtipos B * 2705 e B * 2709. Estudos epidemiológicos sugerem que os subtipos HLA-B * 2706 e B * 2709 não estão associados a EA, podendo ligar a diferentes conjuntos de peptídeos.

O HLA-B * 2706 difere do B * 2704 por apenas dois resíduos de aminoácidos e B * 2709 difere do B * 2705 por apenas um⁽⁷⁰⁾.

Subtipo HLA-B27	Origem Étnica	Populações
2701	Hispanica	Euro-caucasóides (raro)
2702	Caucasóide	Semitas e do Mediterrâneo Oriental Esquimós da Sibéria (raro) Indianos/Ásia (raro)
2703	Raça Negra	Afro-africanos (raro) Africanos Ocidentais
2704	Caucasóide Mistura Ilhas do Pacífico	Chineses Japoneses Thais/Tíbia Indonésios Indianos Polinésios
2705	Americanos Índios Caucasóides	Quase todas as populações, mas elevada prevalência nos nativos norte- americanos, indianos do norte, polinésios, euro-caucasóides, coreanos, afro- americanos e africanos ocidentais.
2706	Orientais	Indonésios Chineses (raro)
2707	Caucasóide	Chineses (raro) Indonésios (raro) Semitas e do Mediterrâneo Oriental (raro) Indianos/Ásia (raro) Thais/Tíbia
2708	Caucasóide	Euro-caucasóides (raro)
2709	Caucasóide	Euro-caucasóides (raro)

Tabela 5: Subtipos HLA-B27, origem étnica e populações onde são encontrados⁽³²⁾.

O papel do HLA-B27 no processo patogénico da doença ainda está por esclarecer, mas a pesquisa atual está focada em várias hipóteses de associação do HLA-B27 às SpA:

2.3.1. Mimetismo Molecular

Esta hipótese consiste no reconhecimento de um auto-peptídeo específico apresentando “mimetismo molecular”, isto é, partilha de epítomos como um Ag bacteriano ou viral. Logo, estímulos infecciosos poderiam sensibilizar as células T para reações cruzadas com o HLA-B27, provocando respostas imunes e consequentemente a doença⁽⁷¹⁾.

2.3.2. Alteração do Self

Esta hipótese baseia-se na alteração da cisteína (Cys67) da proteína B27 que leva à formação de uma ponte bissulfito entre os resíduos de Cys67 originando homodímeros de cadeias pesadas. O que pode ocasionar este acontecimento são o excesso de cadeias pesadas ou o défice de β 2-microglobulina (β 2m). Porém, desconhece-se ainda como é que esta dimerização pode levar à ocorrência d EA.⁽⁷¹⁾

2.3.3. Aumento do Nível de Expressão do HLA-B27

Em ratos transgénicos, o grau de suscetibilidade para o desenvolvimento de EA correlaciona-se com os níveis de expressão do HLA-B27, em termos de mRNA (RNA mensageiro) e de proteínas. Nos humanos, verifica-se uma maior expressão de moléculas HLA-B27 em doentes com EA do que em indivíduos saudáveis. Foi assim, proposto que o aumento do nível de expressão do HLA-B27 fosse considerado como um fator de suscetibilidade para a EA mas que tal, não se correlacionasse com os índices de atividade ou gravidade da doença^(72,73).

2.3.4. Deposição de β 2-microglobulina

A dissociação do HLA-B27 na superfície celular poderá levar a uma libertação em baixos níveis de β 2m que, uma vez captada nos fluídos sinoviais e quando depositada nas articulações poderá levar a inflamações crónicas⁽⁷⁴⁾.

2.3.5. HLA-B27 e Resposta Celular ao Stress

O aumento dos níveis de expressão do HLA-B27 nos doentes com EA poderia determinar um aumento do *misfolding* de cadeias pesadas, uma sobrecarga no retículo endoplasmático (RE) e assim a produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-1⁽⁷⁵⁾.

2.4. Métodos de Deteção do HLA-B27

Visto a etiologia não estar claramente definida, os aspetos clínicos e de imagem são considerados indispensáveis para o diagnóstico de EA. Em pacientes com quadro clínico sugestivo, mas em fase inicial da patologia, a presença do alelo B27 do complexo HLA colabora de forma significativa para a confirmação do diagnóstico. Assim, as análises laboratoriais adquiriram um papel importante.

Inicialmente, na rotina laboratorial, a classificação do HLA-B27 só permitia a identificação dos seus Ags através de métodos serológicos como a microlinfotoxicidade de Terasaki. Posteriormente foi permitida a identificação por citometria de fluxo e mais recentemente por PCR (p.ex. HLA-B27 GenoQuick)⁽⁷⁴⁾.

2.4.1. Microlinfotoxicidade

O método clássico da microlinfotoxicidade deteta reações de citotoxicidade mediada por Acs e dependentes do complemento, baseia-se em soros sensibilizados com Ac anti-HLA conhecido, que é associado com os linfócitos a testar em diferentes poços de placas designadas de placas de Terasaki. Uma fonte de complemento, proveniente do soro de coelho, é adicionada aos poços, assim como um corante fluorescente que penetra somente nas células lisadas, aquando da adição de complemento que produz uma modificação na membrana celular. Após um período de incubação, os poços são examinadas sob um microscópio ótico invertido de contraste de fase, onde a presença de células que sofreram lise estarão coradas, indicado uma reação positiva

Este ensaio permite o uso de um pequeno volume tanto das amostras quanto dos reagentes, porém, caiu em desuso devido, às limitações da técnica, que requer células viáveis, dependentes do aloantisoro, de complemento e da expressão dos Ags⁽⁷⁶⁾.

2.4.2. Detecção do HLA-B27 por Citometria de Fluxo

O anticorpo monoclonal HLA-B27 conjugado de FITC/CD3-PE deteta as células que transportam o antigénio B27 nas suas membranas. É utilizado sangue total corado com o anticorpo monoclonal HLA-B27 conjugado de FITC/CD3-PE. Dá-se a lise dos glóbulos vermelhos e fixação dos glóbulos brancos com formaldeído. A intensidade da fluorescência dos linfócitos é analisada num citómetro de fluxo.

2.4.3. PCR (HLA-B27 GenoQuick)

A técnica de PCR (reação de polimerização em cadeia) foi descrita em 1985 pela primeira vez por Kary Mullis. Esta baseia-se na amplificação exponencial seletiva de uma pequena porção de cópias de DNA. Possibilita replicações *in vitro*, num curto intervalo de tempo, de quantidades mínimas de material genético, que podem ser amplificados milhões de vezes.

O teste de HLA B-27 GenoQuick possibilita a detecção molecular rápida do gene humano HLA B-27. Utilizando uma sequência de primers específica, no caso da presença do gene HLA-B27, formam-se fragmentos amplificados. Posteriormente, com o auxílio de tiras próprias, estes são detetados. Este aplica a técnica de PCR.

Os fragmentos amplificados de cadeia simples hibridam com uma sonda específica incluída na mistura de primers de nucleotídeos (PNM). Este complexo liga-se, então seletivamente à banda teste.

2.5. Conclusão

Desde sempre que a humanidade luta contra doenças desconhecidas que acometem o ser humano, doenças antes tidas como “doenças raras” há muito deixaram de ser “raras” e passaram a acometer grande e significativa parcela da população mundial. Os pesquisadores buscam incessantemente a cura para tais doenças, no entanto, nem sempre é possível obter êxito. Embora, apesar dos esforços, ainda não se tenha conseguido obter a cura, em várias situações já existem tratamentos através de remédios imunobiológicos que conseguem manter a patologia sobre controlo e travam a evolução da doença.

No caso da EA, os recentes avanços contribuem para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes ao desencadear da doença, a sua evolução e a identificação de novos alvos terapêuticos que favorecem o desenvolvimento de novos fármacos. A integração futura de dados de natureza clínica, imagiológica e genética (com recurso a diferentes abordagens), poderá contribuir para a construção de algoritmos que permitam estabelecer mais facilmente o diagnóstico e prognóstico, no entanto, é importante caracterizar a situação socioprofissional destes doentes, avaliando o impacto desta doença na vida profissional, criando critérios clínicos mais eficazes de diagnóstico, de modo, a reduzir o tempo decorrido entre manifestações dos primeiros sintomas e o diagnóstico, fundamentalmente no retardamento das incapacidades causadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of spondyloarthritides (Review). *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1):208.
2. Jaakkole E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Poiton JJ, Kaupp M et al. Finnish HLA studies confirm the incipied risk conferred by HLA-B27 ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6): 775-80.
3. Benjamin R, Parham D. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 1990; 11(4): 137-42.
4. Pinto-Marques A. O papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH (Tese). Porto: universidade do Porto 2011.
5. Bruges-Armas J. Espondiloartrites e Doenças Associadas – Heterogeneidade Genética e sua expressão. Porto: universidade do Porto 2001.
6. Zochling J, Braun J. Quality indicators, guidelines and outcome measures in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6suppl): 147-52.
7. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 212(4):423-30.
8. Sampaio-Barros P, Cerqueira E, Rezende S, Maeda L, Conde R, Zanardi V, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis *Clin Rheumatol.* 2007;26:225-30.
9. Ribeiro F, Leite M, Silva F, Sousa O. Exercício físico no tratamento da Espondilite Anquilosante: uma revisão sistemática. *Acta Reum Port.* 2007; 32:129-37.

10. Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu J. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatol Int* 2009; 29(4): 389-92.
11. Colbert RA. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today* 2000; 6(6):224-30.
12. Uchanska-Ziegler B, Ziegler A. Ankylosing spondylitis: a β 2m-disease? *Trends Immunol* 2003; 24:73-6.
13. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RB et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis in confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology* 2009; 48(4):386-9.
14. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC Class I peptides by a "molecular ruler" mechanism. *Proc. Natl. Acad* 2005; 102(47): 17107-12.
15. Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, Farrar C et al. Investigation the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Human Molecular Genetics* 2009 18(21): 4204-12.
16. Schiotis R, Sánchez A, Escudero A, Bartolomé N et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2013.
17. Kchir MM, Ghannouchi MM, Hamdi W, Azzouz D, Kochbati S, Sadellaoui K, et al. Impact de la spondylarthrite ankylosante sur l'activité professionnelle. *Rev Rheum.* 2009;76:668-72.
18. Spieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A, Ankylosing Spondylitis: na overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III).

19. Bywaters EGL: Historical introduction. In Moll JMH. Ankylosing Spondylitis, New York, Churchill Livingstone 1980; 1-12.
20. Khan Ma: Ankylosing Spondylitis: Clinical aspects. In Calin A, Taurog JD. The Spondyloarthrides, Oxford University, 1998; p.27-40.
21. Katarina RK, Brent RH. Spondyloarthropathies. Am Fam Physician 2004; 69 (12): 2853-60.
22. Sampaio, R. F. & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Revista Brasileira de Fisioterapia, 11 (1): 83-89.
23. Rudwaleit, M. Jurik, A. G. Hermann, K. G. Landewé, R. Van der Heijde, D. Baraliakos, X. Marzo-Ortega, H. Ostergaard, M. Braun, J. & Sieper, J. (2009). Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. Ann Rheum Dis, 68 (10):1520–7.
24. Ward, M. M. Weisman, M. H. Davis Jr, J. C. & Reveille, J. D. (2005). Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum, 53 (5): 710–717.
25. Van Tubergen, A. Coenen, J. Landewe, R. Spoorenberg, A. Chorus, A. Boonen, A. Van der Linden, S. & Van der Heijde, D. (2002b). Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. Arthritis Rheum, 47: 8-16.
26. Murray, H. C. Elliott, C. Barton, S. E. & Murray, A. (2000). Do patients with ankylosing spondylitis have poorer balance than normal subjects? Rheumatology, 39: 497-500.
27. Vergara, M. E. Shea, F. D. O. Inman, R. D. & Gage, W. H. (2011). Clinical biomechanics postural control is altered in patients with ankylosing spondylitis. Clinical Biomechanics, doi:10.1016/j.clinbiomech.2011.10.016.

28. Souza, M. C. de Tutiya, G. C. Jones, A. Júnior, I. L. & Natour, J. (2008). Avaliação do equilíbrio funcional e qualidade de vida em pacientes com espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol*, 48 (5): 274-277.
29. De Filippis, L. G. Balestrieri, A. Furfari, P. Caliri, A. Africa, A. & Bagnato, G. (2006). Muscle activation patterns and gait biomechanics in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatismo*, 58 (2): 132-7.
30. Bergfeld HLA-B27 – Associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 621-29.
31. Khan MA, Ankylosing Spondylitis. *OARL* 2009; p.3, 11-4, 30, 46,51,120.
32. Khan MA: A worldwide overview: the epidemiology of HLA.B27 and associated spondyloarthritides. In Calin A, Taurog JD. *The Spondylarthritides*, Oxford University Press, 1998b; p.17-26.
33. Zochling, J., & Braun, J. (2009). Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 27 (4 Suppl 55): S127-130.
34. Bom JL, Uries MK, Sniders MN, Vander Horst – Bruinsma IE, Van Royen Bj. Discovertebral (Andersson) lesion of the spine in ankylosing spondylitis revisited. *Clin rheumatol* 2009; 28: 883-892.
35. Seidl, E. M. F. & Zannon, C. M. L. C. (2004). Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública*, 20 (2): 580-588.
36. Turan, Y. Duruöz, M. T. & Cerrahoglu, L. (2007). Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol Int*, 27: 895–899.
37. Akkoc, N. Linden, S. V. D. & Khan, M. A. (2006). Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Clinical rheumatology*, 20 (3): 539-57.

38. Costa, R. M. D. & Monteagudo, M. D. G. (2008). Espondilite Anquilosante: o exercício físico como reabilitação e promotor da qualidade de vida. *Revista de Desporto e Saúde*, 4 (2): 11-20.
39. Rodrigues, S. M. (2009). A influência da prática de exercício físico a nível das auto-percepções e do estado de saúde geral nos indivíduos com Espondilite Anquilosante. Dissertação de mestrado não-publicada, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal. 175 pp.
40. Ozgul, A. Peker, F. Taskaynatan M. A. Tan, A. K. Dinçer, K. & Kalyon, T. A. (2006). Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol*, 25: 168-174.
41. Rugienė, R. Kirdaitė, G. Gražulevičiūtė, E. Dadonienė, J. & Venalis, A. (2008). The quality of life and functional ability in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Medica Lituanica*, 15 (2): 99-103.
42. Irons K, Jeffries L. the Bath Indices – outcome measures for use with ankylosing spondylitis patients. *Nass* 2004; p. 2-9.
43. Pimentel-Santos FM, Pinto LT, Santos H, Barcelos A, Cunha I, Branco JC, Ferreira PL. Portuguese version of the bath indexes for ankylosing spondylitis patients: a cross-cultural adaptation and validation. *Clin Rheumatol*. 2012 Feb; 31(2): 341-6.
44. Calin A, Brophy S, Blake D. impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: cohort study. *Lancet* 1999; 354(9135): 1687-90.
45. Mackay K, Mack L, Brophy S, Calin A. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): a new validated approach to disease assessment. *Arthritis rheum* 1998; 41(12): 2263-70.
46. Ulusoy H, Kaya A, Kamanli A, Akgol G, Ozgocmen S, radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability of available methods. *Acta Rheumatol Port* 2010; 35(2): 170-5.

47. Ruof, J. & Stuck, G. (1999). Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis. A literature review. *J Rheumatol*, 26: 966-70.
48. Peixoto, M. J. Gonzales, T. Spinola, H. Couto, A. R. Mora, M. G. Brehm, A. & Santos, M. R. (2005). Polimorfismo do alelo hla-b27 no desenvolvimento das espondilartropatias. *Acta Med Port*, 18: 283-294.
49. Braun, J. Bollow, M. Remlinger, G. Eggens, U. Rudwaleit, M. Distler, A. & Sieper, J. (1998). Prevalence of spondylarthropathies in HLAB27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*, 41 (1): 58–67.1
50. Scalapino, K.J. & Davis Jr., J.C. (2003). The treatment of ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Medicine*, 2 (4): 159-165.
51. Maksymowych, W. P. (2007). Update on the treatment of ankylosing spondylitis. *Ther Clin Risk Manag*, 3 (6): 1125-33.
52. Burgos-Vargas, R. Abud-Mendoza, C. Díaz-Jouanen, E. Garza-Elizondo, M. A. Medrano-Ramírez, G. Orozco-Alcalá, J. Pacheco-Tena, C. Pineda-Villaseñor, C. Carlos-Pozos, J. Ramos-Niembro, F. Robles-San, R. M. & Santana-Sahagún, E. (2009). Fundamentos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y su efecto en la reumatología mexicana. *Gac Med Mex*, 145 (1): 41-49.
53. Haroon, N. & Inman, R. D. (2010). Ankylosing spondylitis new criteria, new treatments. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 68 (3): 171-174.
54. Defino, H. L. A. Rodriguez-Fuentes, A. E. & Piola, F. P. (2002). Tratamento cirúrgico da cifose patológica. *Acta Ortop Bras*, 10 (1): 10-16.
55. Singh, J. A. & Strand, V. (2009). Health care utilization in patients with spondyloarthropathies. *Rheumatology*, 48 (3): 272-6.
56. Dagfinrud, H. Mengshoel, A. M. Hagen, K. B. Loge, J. H. & Kvien, T. K. (2004). Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann Rheum Dis*, 63: 1605–1610.

57. Passalent, L. A. (2011). Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol*, 23 (2): 142-147.
58. Nobel Media AB Web (2010). Nobel Prize. Acedido em 05/05/2011
59. Dausset J., (1998). *O Selo da Individualidade*; Tradução de Jorge Pinheiro (2000), Instituto Piaget.
60. Magalhães P., Böhlke M., Neubarth F., (2004). Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC): codificação genética, bases estruturais e implicações clínicas; *Rev. Med. UCPEL, Pelotas*, 2 (1), Jan-Jun: 54-59.
61. Roitt I., Brostoff J., Male D., (1999). *Imunologia*, 5ª Edição, Editora Manole LTDA.
62. Marin M., (2007). *Temas de Reumatologia Clínica*; Vol. 8, nº2, Jun: 40-43.
63. Donald E., (2000). Como Entender a Nomenclatura e os Mecanismos de Associação entre os Antígenos e os alelos de Histocompatibilidade com as Doenças. *Simpósio Faculdade de Medicina – Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo*, Jan./Mar. 7-18.
64. Vieira A. (2001). *Engenharia Genética, Princípios e Aplicações*, 2ª Edição, LIDEL
65. Bowness P.(2000); HLA-B27 in Health and Disease: a double-edged sword? *British Society for Rheumatology*, 2002: 41:857-868 (Oxford Journals).
66. Barcelos f. (2009/2010); *Artrite Psoriática*. Instituto Português de Reumatologia
67. Goodall C., Ellis L., Gaston H., (2006) Spondylarthritis-Associated and Non-Spondylarthritis- Associated B27 subtypes differ in their dependence upon tapasin for surface expression and their incorporation into the peptide loading complex. *Arthritis & Rheumatism*; 49: 138-147.
68. Carter W., Pluzhnikov A., Timms A., Miceli-Richard C., Bourgain C., Wordsworth B., Jean- Pierre H., Cox N., Palmer L., Breban M., Reveille J., Brown M., (2006);

Combined Analysis of Three Whole Genome Linkage Scans for Ankylosing Spondylitis. Oxford Journals; 46: 763-771.

69. Peixoto M., Gonzales T., Spínola R., Couto M., Gantes A., Brehm R., Santos F., Garrett J., Bruges A., (2005), Polimorfismo do Alelo HLA-B27 no desenvolvimento das Espondiloartropatias. Acta Médica Português, 18: 283-294.
70. Sheehan N. (2009); HLA-B27: what's new? Oxford Journals, 41: 621-631 (British Society for Rheumatology).
71. Silva F., Portelinha D. (2006); Espondilite Anquilosante. Núcleo de Estudos de Doenças Auto-Imunes (NEDAI) Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI)
72. Freitas A. (2011); Caracterização Fenotípica e Genotípica de Doentes Açorianos com Espondilite Anquilosante, Universidade dos Açores. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas).
73. Linssen A, Meenken C. (2005); Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27 negative acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol; 120:351-61.
74. Rejane A., Jorge E., et al (2003), Espondilite Anquilosante, Imunogenético e Radiológicos Ver Bras Reumatol, v. 43, n. 5, p. 287-93.
75. Cox, J., (2002), Dor Lombar, 6ª Edição, Editora Manole LTDA.
76. Mendonça, L., Ferreira, M. (2011); Associação do HLA com o Transplante Alogênico de Células-Tronco hematopoiéticas; Revista Pós Newton Paiva, nº 3.
77. Jenkinson TR, Mallorie PA, Wiltlock HC, Kennedy LG, Garret SL. Differing spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The bath metrology index. J. Rheumatol. 1994; 21(9).1694-8.

ANEXOS I

1. BASG

Bath Ankylosing Patient Global Score (BASG)

1) Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar o efeito que a sua doença tem tido no seu bem-estar durante a **ÚLTIMA SEMANA**.

muito bem muito mal

2) Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar o efeito que a sua doença tem tido no seu bem-estar nos **ÚLTIMOS 6 MESES**.

muito bem muito mal

Referencia original:

Jones SD, Steiner SL, A Calin (1996). The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global score (BAS-G) British Journal of Rheumatology. 35:66-71

2. BASDAI

ÍNDICE DE ACTIVIDADE DE BATH PARA A ESPONDILITE ANQUILOSANTE

FAÇA UM TRAÇO EM CADA UMA DAS LINHAS QUE SE SEGUEM PARA INDICAR A SUA RESPOSTA A CADA PERGUNTA, RELATIVAMENTE À ÚLTIMA SEMANA

1 Como descreveria, em geral, a **fadiga / o cansaço** que tem sentido?

NENHUMA |-----| MUITO INTENSA

2 Como descreveria, em geral, a dor que tem tido **no pescoço, nas costas ou na anca**, devido à doença?

NENHUMA |-----| MUITO INTENSA

3 Como descreveria, em geral, a dor / o inchaço que tem tido nas articulações, com excepção do **pescoço, das costas e da anca**?

NENHUMA |-----| MUITO INTENSA

4 Como descreveria, em geral, o **desconforto** sentido quando toca ou carrega em zonas que doem?

NENHUMA |-----| MUITO INTENSA

5 Como descreveria, em geral, a intensidade da **rigidez matinal** que tem tido **desde que acorda**?

NENHUMA |-----| MUITO INTENSA

6 Quanto tempo dura a rigidez matinal desde que acorda?

|-----|
0 horas ½ 1 1½ 2 ou mais horas

© 1994 Garrett S, Jenkinson, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994, 21 (12) 2286-2291.
© 2007 Versão Portuguesa BASDAI. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra

3. BASFI

FAÇA UM TRAÇO EM CADA UMA DAS LINHAS PARA INDICAR O SEU NÍVEL DE CAPACIDADE PARA CADA UMA DAS SEGUINTE ACTIVIDADES, DURANTE A ÚLTIMA SEMANA

Nota: Uma ajuda técnica é um acessório que o ajuda a executar uma acção ou um movimento

EXEMPLO:

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 1 Calçar meias ou meias-calças (*collants*) sem ajuda de alguém nem ajuda técnica (por exemplo, um dispositivo auxiliar para calçar meias).

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 2 Dobrar-se para a frente pela cintura para apanhar uma caneta do chão sem ajuda técnica.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 3 Esticar-se para chegar a uma prateleira alta sem a ajuda de alguém, nem ajuda técnica (por exemplo, alguém dar uma mão).

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 4 Levantar-se de uma cadeira sem braços sem usar as mãos ou qualquer outra ajuda.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 5 Partindo da posição de deitado/a de costas no chão, pôr-se de pé sem ajuda.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 6 Ficar de pé sem apoio durante 10 minutos, sem sentir desconforto.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 7 Subir 12-15 degraus sem usar o corrimão ou ajuda técnica. Um pé em cada degrau.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 8 Olhar por cima do ombro sem virar o corpo.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 9 Fazer actividades fisicamente exigentes (por exemplo, exercícios de fisioterapia, jardinagem ou desporto).

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL

- 10 Executar as actividades diárias, em casa ou no trabalho.

FÁCIL |-----| IMPOSSÍVEL