

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Júlia Faria Campos

**AVALIAÇÃO DA CALPROTECTINA FECAL COMO BIOMARCADOR PARA O
DIAGNÓSTICO DE INFLAMAÇÃO INTESTINAL EM PACIENTES COM
ESPONDILOARTRITE**

Belo Horizonte
2019

Júlia Faria Campos

**AVALIAÇÃO DA CALPROTECTINA FECAL COMO BIOMARCADOR PARA O
DIAGNÓSTICO DE INFLAMAÇÃO INTESTINAL EM PACIENTES COM
ESPONDILOARTRITE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

BELO HORIZONTE

2019

C198a Campos, Júlia Faria.
Avaliação da Calprotectina Fecal como Biomarcador para o diagnóstico de inflamação intestinal em pacientes com Espondiloartrite [recursos eletrônicos]. / Júlia Faria Campos. -- Belo Horizonte: 2019.
76f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria de Lourdes de Abreu Ferrari.
Área de concentração: Ciências aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Espondiloartrite Axial. 2. Espondilite Anquilosante. 3. Biomarcadores. 4. Doenças Inflamatórias Intestinais. 5. Dissertação Acadêmica. I. Ferrari, Maria de Lourdes de Abreu. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 420

ERRATA

Onde se lê -----> leia-se:

1. Página 41, figura 9, eixo das abscissas: inflamação histológica---> inflamação microscópica
2. Página 42, figura 11, título: para predição de inflamação histológica---> para predição de inflamação microscópica



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

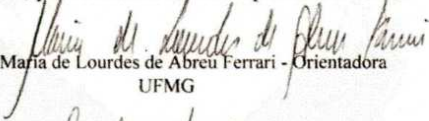
FOLHA DE APROVAÇÃO


**USO DA CALPROTECTINA FECAL COMO BIOMARCADOR PARA DIAGNÓSTICO
DE INFLAMAÇÃO INTESTINAL EM PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE**

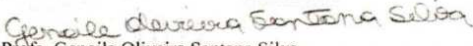
JÚLIA FARIA CAMPOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 30 de maio de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Maria de Lourdes de Abreu Ferrari - Orientadora
UFMG


Prof.ª Cristina Costa Duarte Lanna
UFMG


Prof.ª Genoile Oliveira Santana Silva
UFBA

Belo Horizonte, 30 de maio de 2019.

Aos meus pais,

Por não ensinarem limites aos sonhos,
E não medirem esforços para realizar os meus

Ao Rafa, meu amor,

Por compartilhar todos e cada um deles,
Embarcando por inteiro comigo nessa
caminhada,
Por vezes me carregando no colo e em todas
outras me impulsionando mais longe

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Lurdinha, pela generosidade na partilha do conhecimento. Apoio incondicional e estímulo constante nos momentos de incerteza. Sua orientação e exemplo vão muito além das páginas desta dissertação.

Ao Dr. Gustavo Gomes Resende, por me receber de portas abertas no Ambulatório de Espondiloartrites e, com sensibilidade e competência ímpares, despertar em mim um novo olhar sobre a Reumatologia. Entusiasta em “temas árdus”, da reumato às equações estatísticas, agradeço sua disponibilidade irrestrita e colaboração neste trabalho.

Ao Professor Alfredo José Afonso Barbosa, pelas valiosas horas divididas sobre o microscópio e o ensino metuculoso da difícil tarefa de enxergar o micro para compreender o macro.

Ao Dr. Silas Castro de Carvalho e aos residentes da endoscopia digestiva, pela hábil realização dos exames de colonoscopia, parte indispensável deste estudo.

Aos professores Luiz Gonzaga Vaz Coelho e Adriana Maria Kakehasi pelas preciosas sugestões para o aperfeiçoamento deste trabalho e pelo profissionalismo na condução da qualificação.

Aos colegas médicos e aos residentes dos Ambulatórios de Espondiloartrite e Ortopedia Geral HC- UFMG, pelo auxílio na seleção dos pacientes.

Aos companheiros de Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal, pelo aprendizado compartilhado nas tardes de segunda-feira, em especial ao amigo Anderson Antônio de Faria, meu parceiro na gastroenterologia, que muito contribuiu na formatação deste trabalho.

À Junia, ao Pedro e à Stella, pelo empenho e participação na linha de frente na coleta de dados e realização dos exames.

Aos amigos e familiares, ao meu irmão e às minhas primas pela concessão de mais esse período de ausência.

Por fim, agradeço aos pacientes, maiores protagonistas. Pela confiança e o generoso desprendimento em ingressar neste projeto.

“(...) é certo, se isso lhe serve de consolação, que se antes de cada acto nosso nos puséssemos a prever todas as consequências dele, a pensar nelas a sério, primeiro as imediatas, depois as prováveis, depois as possíveis, depois as imagináveis, não chegaríamos sequer a mover-nos de onde o primeiro pensamento nos tivesse feito parar. Os bons e os maus resultados dos nossos ditos e obras vão-se distribuindo, supõe-se que de forma bastante equilibrada, por todos os dias do futuro, incluindo aqueles, infindáveis, em que cá já não estaremos para poder comprová-lo, para congratular-nos ou pedir perdão, aliás, há quem diga que isso é imortalidade de que tanto se fala (...)”

Ensaio sobre a cegueira, José de Sousa Saramago

RESUMO

Introdução: Inflamação intestinal microscópica está presente em até 60% dos pacientes com espondiloartrites (EpA). Esse achado, de significado ainda incerto, parece associar-se a maior gravidade de doença articular e risco aumentado para desenvolvimento de doença inflamatória intestinal (DII). Foi desenvolvido um estudo que buscou avaliar a utilidade da calprotectina fecal (fCAL), um biomarcador não invasivo, em prever atividade inflamatória endoscópica e histológica em pacientes com EpA.

Material e métodos: Foram realizadas colonoscopias com biópsias e análises de fCAL de 65 pacientes com EpA (44 com espondilite anquilosante, 14 com artrite psoriásica, 7 com espondiloartrite axial não radiográfica) buscando-se avaliar a presença de inflamação intestinal.

Resultados: Em 47 (72,3%) deles, os níveis de fCAL foram superiores a 50 $\mu\text{g/g}$ e em 20 (30,7%), esses níveis estiveram acima de 250 $\mu\text{g/g}$. Um total de 40 (60,6%) pacientes com EpA apresentou inflamação microscópica e 13 (19,7%) tiveram úlceras, erosões e enantema diagnosticados à colonoscopia. Os valores de fCAL foram significativamente mais elevados nos pacientes com inflamação intestinal microscópica que naqueles sem esse achado ($p < 0.001$), e foram marginalmente mais altos nos pacientes com sinais endoscópicos de inflamação intestinal vistos à colonoscopia ($p = 0,053$). Um valor de corte de 96 $\mu\text{g/g}$ de fCAL foi capaz de prever inflamação intestinal histológica nestes pacientes com sensibilidade de 73% e especificidade de 67%. Não houve diferença significativa nos valores de fCAL dos pacientes que estavam e aqueles que não estavam em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Conclusões: A fCAL mostrou-se útil em prever inflamação intestinal microscópica no grupo estudado independente do uso de AINES. Sua avaliação nos pacientes com EpA parece ser útil na estratificação de risco e pode auxiliar na indicação judiciosa de colonoscopia. Valores do biomarcador acima de 96 $\mu\text{g/g}$ evidenciaram inflamação intestinal microscópica com sensibilidade de 73% e especificidade de 67%. Os resultados do presente estudo corroboram o uso da fCAL com biomarcador para avaliação de inflamação intestinal microscópica no paciente com EpA.

Palavras chave: calprotectina fecal; biomarcador; espondiloartrite; espondilite anquilosante; doença inflamatória intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Microscopic bowel inflammation is present in up to 60% of patients with spondyloarthritis (SpA) and it may be associated with more severe articular disease and higher risk of developing inflammatory bowel disease (IBD). It was conducted a study to determine the values of fecal calprotectin (fCAL) that are related to microscopic and endoscopic bowel inflammation in patients with SpA, treated or not with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Materials and Methods: FCAL measurement and ileocolonoscopy with multiple biopsies were performed in 65 patients with SpA (44 AS, 14 PsA, 7 NR axSpA) to assess the presence of microscopic and endoscopy signs of bowel inflammation.

Results: In 47 (72,3%) the levels of fCAL were higher than 50 $\mu\text{g/g}$ and 20 (30,7%) showed results above 250 $\mu\text{g/g}$. A total of 40 (60,6%) patients with SpA presented with microscopic bowel inflammation and 13 (19,7%) presented with erosions, enantema and/or ulcer at the ileocolonoscopy. FCAL levels were significantly higher in patients who presented with microscopic bowel inflammation compared to those without inflammatory findings in the ileoconolonoscopy biopsies ($p < 0.001$), and were marginally higher in patients with inflammatory signs (enantema, erosions and ulcers) found at the ileocolonoscopy ($p= 0,053$). A cutoff of 96 $\mu\text{g/g}$ of fCAL was able to predict microscopic bowel inflammation with 73% sensitivity and 67% specificity. There was no significative difference in fCAL levels between patients treated or not with NSAIDs.

Conclusions: The evaluation of fCAL levels proved to be useful in the identification of microscopic bowel inflammation in patients with SpA, treated or not with NSAIDs. It may be of utility in the stratification of those with higher risk of presenting with microscopic inflammation and could help in the more judicious indication of ileocolonoscopy. A fCAL cutoff value of 96 $\mu\text{g/g}$ predicted microscopic bowel inflammation with 73% sensitivity and 67% specificity. These result support the use of fCAL for the evaluation of microscopic bowel inflammation in SpA patients.

Key words: fecal calprotectin; biomarker; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; inflammatory bowel disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Classificação de Espondiloartrite Axial segundo o grupo ASAS, traduzido.....	26
Figura 2: Classificação de Espondiloartrite Periférica segundo o grupo ASAS, traduzido.....	26
Figura 3: Índice de atividade de Bath para Espondilite Anquilosante (BASDAI) validado para o português.....	28
Figura 4: ASDAS PCR- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score com PCR, traduzido.....	28
Figura 5: DAPSA- Disease activity in PSoriatic Arthritis score, traduzido.....	29
Figura 6: Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e o uso de AINES.....	38
Figura 7: Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e subtipos de EpA (axial e periférica).....	39
Figura 8: Microfotografia das biópsias cólicas.....	40
Figura 9: Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e a presença de inflamação intestinal histológica.....	41
Figura 10: Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e a presença de inflamação intestinal endoscópica.....	42
Figura 11: Análise ROC dos valores de calprotectina fecal e inflamação histológica.....	42

Figura 12:Análise ROC dos valores de calprotectina fecal e inflamação endoscópica.43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo.....	34
Tabela 2: Idade, tempo de doença, escores de atividade inflamatória das Espondiloartrites e proteína C reativa.....	35
Tabela 3: Características demográficas e clínicas dos 21 pacientes em uso de AINES sem EpA e sem doença gastrointestinal conhecida.....	36
Tabela 4: Resultados de média, mediana, percentis e limites de detecção da calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ nos pacientes em estudo.....	37
Tabela 5: Valores da calprotectina fecal, inflamação endoscópica e microscópica nos pacientes do estudo, em uso e sem uso de AINES.....	38
Tabela 6: Valores da calprotectina fecal e prevalência de inflamação endoscópica e microscópica nos diferentes subtipos de espondiloartrites.....	39
Tabela 7: Resultados da calprotectina fecal nos pacientes com e sem inflamação histológica e endoscópica, análise ROC e respectivas sensibilidade e especificidade.....	43
Tabela 8: Resultados de calprotectina fecal e comparação entre os subgrupos dos pacientes com e sem EpA.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS: ácido acetil aminosalicílico

AE: artrite enteropática

AINE anti-inflamatório não esteroideal

Anti TNF: anti fator de necrose tumoral

AP: artrite psoriásica

ASA: American Society of Anesthesiologist

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

ASCA: anticorpo anti *Saccharomyces cerevisiae*

ASDAS- PCR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score com proteína C reativa

AUC: área sob a curva

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BID: duas vezes ao dia

CE: cápsula endoscópica

COX: ciclooxigenase

Coxibs: inibidores seletivos da ciclooxigenase 2

DAPSA: Disease activity in PSoriatic Arthritis score

DC: doença de Crohn

DII: doença inflamatória intestinal

DP: desvio padrão

EA: espondilite anquilosante

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EnteroRM: Enterorressonância

EnteroTC: Enterotomografia

EpA: espondiloartrite

EpA AxNR: espondiloartrite axial não radiográfica

fCAL: calprotectina fecal

GIANT: Ghent Inflammatory Arthritis and Spondylitis

HE: hematoxilina eosina

IBD: inflammatory bowel disease

IBP: inibidor de bomba de prótons

IIQ: intervalo interquartil

IL-17: interleucina 17

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs

P- ANCA: anticorpo anti citoplasma do neutrófilo

PCR: proteína C reativa

RCU: retocolite ulcerativa

RNI: Relação normalizada internacional

ROC: Receiver Operating Characteristic

SpA: Spondyloarthritis

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TID: três vezes ao dia

TNF: fator de necrose tumoral

US: ultrassonografia

VHS: velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
3 METODOLOGIA	24
3.1 Delineamento geral da pesquisa.....	24
3.2 Descrição da metodologia.....	26
3.2.1 Grupos e variáveis analisadas.....	26
3.2.2 Dosagem da calprotectina fecal.....	29
3.2.3 Avaliação endoscópica.....	30
3.2.4 Avaliação histopatológica.....	30
3.3 Análise estatística.....	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Características gerais dos pacientes.....	33
4.2 Descritivas das variáveis avaliadas.....	36
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO	52
7 REFERÊNCIAS	53
8 APÊNDICES	61
9 ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

Há vários anos é conhecida a estreita relação entre intestino e articulações. Infecções causadas por *Shigella spp*, *Salmonella spp* e *Campylobacter spp* podem cursar com sintomas articulares dias a semanas após o início de quadros diarreicos¹. As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII); Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), apresentam essa relação intestino-articulação ainda mais estreita. Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com DC e RCU desenvolvam sacroilíte² e cerca de 20% apresentem doença articular periférica². Em muitos casos a artralgia é o principal sintoma extraintestinal e de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Ao se avaliar pacientes com espondiloartrites (EpA), aqui representados por espondiloartrites axiais; espondilite anquilosante (EA) e espondiloartrite axial não radiográfica (EpA AxNR); artrite psoriásica (AP), artrite enteropática (AE) e artrite reativa conforme o critério da *Assesment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)³, até 60% destes apresentam algum grau de inflamação intestinal⁴, em sua maioria de forma assintomática ou oligossintomática. Observa-se uma prevalências entre 5 a 10% de DII nos pacientes com EA^{1,2,5}. Essa associação entre EpA e inflamação intestinal, inicialmente descrita em 1984-1985⁴, tem sido objeto amplamente estudado¹. O intestino é tido, no conceito mais atual, como a interface entre o estímulo ambiental e os mecanismos imunológicos que deflagram a resposta inflamatória articular nos pacientes com EpA⁶. Muito se investiga sobre a susceptibilidade genética, o aumento da permeabilidade intestinal, as semelhanças quanto aos tipos de respostas inflamatórias e a disbiose do microbioma presentes nas EpA e DII, prováveis mecanismos fisiopatológicos que unem as doenças⁷. Ainda assim, o exato papel da inflamação intestinal nos pacientes com EpA e os desfechos que ela acarreta permanecem incertos.

Van Praet et al⁴ evidenciaram que a inflamação intestinal microscópica na EpA é mais frequente nos pacientes do sexo masculino (OR 8,9), com doença mais grave e ativa (OR 2,05), características estas que se assemelham ao perfil de pior prognóstico na DII. Além disso, a presença de inflamação intestinal microscópica em pacientes masculinos com EpA axial parece estar associada a maior grau de edema ósseo na sacroilíaca, reforçando o comportamento mais agressivo da doença⁸. Mielants et al⁹ evidenciaram que a presença de inflamação intestinal microscópica classificada como crônica em pacientes com EpA se associa ao maior risco de evolução para EA e desenvolvimento de DII.

Observou-se, em cinco anos de acompanhamento, uma incidência de DC em 6,5% dos pacientes com EpA e inflamação intestinal microscópica (aguda ou crônica). Ao se avaliar apenas os pacientes com subtipo crônico de inflamação intestinal, 20% desenvolveram DC. O padrão de inflamação intestinal crônico parece associar-se, ainda, à história familiar de EA e DC, a valores aumentados de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), a presença de sacroilíte, a redução de mobilidade, a lesões articulares destrutivas e a positividade do HLA-Bw62, antígeno este que também é observado com frequência aumentada nos pacientes com DC⁸. Esses achados sinalizam não só implicações prognósticas relevantes, mas também terapêuticas. Em uma coorte prospectiva do grupo de artrites inflamatórias de Ghent (GIANT), foi observada a associação de inflamação intestinal microscópica nos pacientes com EpA axial ou periférica à maior necessidade de uso de medicação anti fator de necrose tumoral (TNF) e a melhores taxas de resposta a essa medicação¹⁰.

Estratégias terapêuticas podem advir do conhecimento dessa associação EpA e inflamação intestinal, tais como a introdução precoce de drogas com ação tanto nas doenças articulares quanto nas DII e o uso consciencioso dos anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos indispensáveis no tratamento das EpA, mas potenciais causadores de lesão intestinal e de agravamento da inflamação intestinal nos pacientes com DII em franca atividade¹¹.

O diagnóstico de inflamação intestinal tem como método padrão a colonoscopia associada à avaliação histológica de fragmentos de biópsias intestinais. Esse método possibilita a caracterização das alterações macroscópicas da mucosa intestinal, é o principal exame diagnóstico das DII e permite a avaliação de inflamação microscópica. No entanto, é procedimento invasivo, dispendioso e de difícil acesso para a maior parte da população¹².

A ultrassonografia abdominal (US) e os exames de imagem seccionais como enterotomografia computadorizada (enteroTC), enterorressonância magnética (enteroRM) são métodos complementares à endoscopia no diagnóstico, estadiamento e avaliação das DII. Menos invasivos, eles permitem a avaliação da inflamação intestinal por meio de sinais indiretos tais como o achado de linfadenopatia, ingurgitamento de vasos, alterações na gordura e na espessura e estratificação da parede intestinal¹³. Além disso, tem papel importante na definição do padrão de acometimento na DC (penetrante, estenosante ou inflamatório), na extensão e no diagnóstico de complicações extraluminiais como fístulas e abscessos. Úteis para a diferenciação entre DC e RCU, os exames radiológicos são, em

alguns casos de DC, os métodos mais utilizados para o estudo de porções não acessadas pelo exame endoscópico¹⁴.

Vários marcadores séricos são estudados para avaliação de atividade inflamatória intestinal. A PCR, a VHS, a pesquisa de leucócitos fecais são alguns dos principais. No entanto, eles apresentam em linhas gerais, baixas sensibilidade e especificidade para diagnóstico da inflamação intestinal^{15,16}. A PCR foi, dentre os demais, o marcador sérico mais estudado e utilizado. Como vantagem, ela se eleva precocemente no início da inflamação e normaliza rapidamente após a sua resolução^{12,17}, mas é pouco específica, podendo refletir outros processos inflamatórios e/ou infecciosos sistêmicos, sobretudo no paciente com EpA. Mesmo em pacientes com inflamação intestinal inequívoca, como aqueles com DII, estima-se que até um terço dos pacientes com DC em atividade clínica e endoscópica leves não apresentem elevação de PCR¹⁷. Seu valor na inflamação precoce, microscópica, não foi ainda elucidado.

Inicialmente descrita em 1980, a calprotectina é uma proteína constituinte do citosol de neutrófilos, monócitos e macrófagos, representa até 60% das proteínas presentes nos granulócitos e pode ser dosada em diversos espécimes corporais¹⁸. Sua presença nas fezes está diretamente relacionada à migração dessas células inflamatórias para o trato gastrointestinal, tornando-a mais específica que os marcadores séricos¹². Possui boa correlação com os escores clínicos e endoscópicos na avaliação da atividade inflamatória intestinal¹⁹ nos pacientes com DII. Estável nas fezes por até sete dias em temperatura ambiente, a dosagem da calprotectina fecal (fCAL) é método simples e não invasivo. Esta pode ser quantificada por testes rápidos ou pela técnica do *Enzyme-linked immunosorbent assay*²⁰ (ELISA) ou anticorpos monoclonais. Seu valor no diagnóstico diferencial da DII e doenças funcionais do trato gastrointestinal, sobretudo a Síndrome do Intestino Irritável, está bem estabelecido²¹. Estudos recentes sugerem que a fCAL possa ser um marcador ainda mais útil por se elevar em estágios precoces da DII, antes mesmo do surgimento das manifestações clínicas, sistêmicas ou endoscópicas²². A concentração fecal dessa proteína correlaciona-se mais positivamente com a atividade inflamatória histológica do que com a atividade endoscópica, aspecto que sugere que a fCAL possa ser mais sensível do que a avaliação endoscópica¹⁵. O emprego desse biomarcador para avaliação e monitorização de atividade inflamatória intestinal tem sido crescente.

O papel da fCAL como marcador de inflamação intestinal nos pacientes com EpA é tema de recentes publicações na literatura. Estudo publicado por Klingberg et al³²

evidenciou níveis aumentados de fCAL nos pacientes com EA, mas não de calprotectina sérica. Duran *et al*²³ obtiveram resultados semelhantes em um estudo que envolveu 51 pacientes com EA, 94,1% deles em uso de AINES. Nesse estudo, a fCAL foi significativamente mais elevada no grupo de pacientes com EA quando comparado aos controles e se associou aos escores de atividade articular BASDAI, BASFI e aos marcadores séricos PCR e VHS. Já os valores de calprotectina sérica não diferiram entre os grupos controle e de pacientes com EA. Matzkies *et al*²⁴ observaram uma relação positiva entre níveis aumentados de fCAL e a positividade de anticorpos associados a DII (pANCA e ASCA) nos pacientes com EA, quando comparados a controles.

No entanto, são poucos os estudos que relacionam a fCAL aos aspectos colonoscópicos e histológicos nos pacientes com EpA. Um interessante trabalho publicado por Cypers *et al*²⁵ avaliou o nível de fCAL em 44 pacientes com EpA. Os autores observaram que os maiores valores deste biomarcador foram vistos nos pacientes com inflamação intestinal microscópica e que houve correlação positiva com níveis elevados de PCR, mas não com a calprotectina sérica. Outro dado importante observado foi que para o valor de corte de 85 $\mu\text{g/g}$ de fCAL, obteve-se uma sensibilidade de 64,3% e especificidade de 73,3% para detecção de inflamação intestinal microscópica. Estudo prospectivo que incluiu 204 pacientes com EA, no qual se avaliou os níveis de fCAL em intervalo de 5 anos, demonstrou que esse biomarcador se encontrava elevado ($>50 \mu\text{g/g}$) em dois terços dos pacientes, e que valores mais altos associaram-se ao uso de AINES e etanercept, sendo que níveis mais baixos foram observados nos pacientes em uso de outras drogas anti TNF. Nesse estudo, a colonoscopia foi realizada em 24 pacientes, demonstrando incidência de DC de 1,5% em cinco anos, quadro que se associou aos maiores valores de fCAL²⁶.

Estudos mais recentes têm avaliado a associação da fCAL não só com a inflamação cólica, mas também com a inflamação do intestino delgado por meio de cápsula endoscópica (CE) e ampliado sua utilidade na avaliação prognóstica da EpA. Trabalho publicado por Ostgard *et al*²⁷ evidenciou que a fCAL $>100 \mu\text{g/g}$ tem sensibilidade 92% e especificidade 82% para a identificação de inflamação intestinal, sendo ela mais prevalente no intestino delgado, quando comparado ao intestino grosso. Além disso, a fCAL elevada se associou não só a maiores taxas de inflamação da sacroilíaca, como também a melhores taxas de resposta ao adalimumabe, sinalizando que a inflamação intestinal possa ser um preditor de resposta terapêutica ao anti TNF.

Os AINES são um dos principais tratamentos da EpA. Utilizados como medicamentos de primeira linha não só para controle sintomático, mas também para prevenção de complicações da EpA^{11, 28}, os AINES podem alterar os níveis de fCAL, provocar lesões no trato gastrointestinal e piorar a atividade inflamatória intestinal, sobretudo nas DII¹. Estima-se que entre 10 a 30% dos pacientes em uso de AINES desenvolvam úlceras gastroduodenais e um percentual ainda maior apresente lesões de intestino delgado²⁹. A enteropatia por AINES, antes subdiagnosticada por ser muitas vezes assintomática e de difícil avaliação, após o advento da CE e de outros biomarcadores como a fCAL, se tornou uma das principais complicações gastrointestinais diagnosticadas advindas do uso dessa medicação.

Estudo publicado por Maiden et al²⁹ evidenciou aumento de fCAL acima do limite da normalidade em 75% dos pacientes hígidos que fizeram uso de diclofenaco sódico 75mg BID por 14 dias e surgimento de lesões macroscópicas no intestino delgado vistas à CE em 68% deles. No entanto, dentre essas lesões, apenas 1/3 eram erosões ou úlceras e não houve associação entre os níveis de fCAL e os achados macroscópicos, ou seja, os valores de fCAL se elevaram de forma semelhante nos pacientes que apresentaram lesões diagnosticadas ao exame de CE e naqueles que mantiveram a mucosa do intestino delgado sem alterações.

Em linhas gerais, os AINES exibem ação tópica e sistêmica. Eles atuam pela inibição da produção de prostaglandinas com ação pró e anti-inflamatória. A ciclooxigenase 1 (COX 1) é uma enzima constitutiva, responsável pela produção de prostaglandinas com ação citoprotetora e anti-inflamatória. No trato gastrointestinal, essa prostaglandina reduz a secreção gástrica, os mecanismos de adesão entre endotélio e leucócito, aumenta a secreção de bicarbonato e muco, além de provocar vasodilatação da microcirculação³⁰. A ciclooxigenase 2 (COX 2), por sua vez, ainda que constitutiva de alguns tecidos em pequena proporção, é majoritariamente a enzima secretada em resposta aos processos inflamatórios³¹. Acredita-se que haja também um efeito tópico dos AINES relacionado a lesão direta da mucosa intestinal, prejuízo das reações de oxidação mitocondrial e aumento da permeabilidade intestinal³². Além disso, estudos em animais, evidenciaram que os AINES interagem com os sais biliares, aumentando sua citotoxicidade³³. A depender da seletividade, as diferentes classes de AINES têm efeitos distintos no trato gastrointestinal. Os AINES convencionais inibem ambas ciclooxigenases, enquanto os coxibes, ou inibidores seletivos da COX 2, têm ação exclusiva na inibição da isoforma pró-inflamatória. Estes têm potência analgésica e anti-

inflamatória semelhantes a dos AINES convencionais, mas causam menos dano ao trato gastrointestinal, sobretudo no que se refere às lesões do trato gastrointestinal superior³⁴.

Os riscos do uso dos AINES nos pacientes com DII são tema de debate entre os gastroenterologistas e reumatologistas. Várias coortes e estudos retrospectivos buscaram avaliar o impacto do uso dos AINES na agudização de atividade inflamatória das DII, mas os resultados são contraditórios e inconclusivos e, por questões éticas, faltam ensaios clínicos randomizados. Apesar dos *guidelines* de DII não recomendarem o uso de AINES por tempo prolongado³⁵, estudos como uma coorte que incluiu 426 pacientes com DC e 203 com RCU³⁶ evidenciou que o uso de AINES em baixa dose e por curto período de tempo (AAS ((ácido acetil aminosalicílico)) < 325mg/dia, ibuprofeno <200mg/dia, naproxeno <220mg/dia ou outro AINE utilizado em frequência inferior à diária) é bem tolerado por esses pacientes. Além disso, os inibidores seletivos de COX 2 como etoricoxibe³⁷ e celecoxibe³⁸ se mostraram mais seguros e com menor risco de agudização das DII que os AINES convencionais.

Assim, a influência dos AINES no trato gastrointestinal e sobretudo na DII é tema complexo e permeado de questionamentos. Sua ação na inflamação intestinal quiescente dos pacientes com EpA e as alterações que essas drogas provocam nos níveis de fCAL seguem como perguntas a serem respondidas^{39,40}.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A pesquisa se justifica porque, apesar do número crescente de publicações internacionais sobre a importância da fCAL como marcador não invasivo na avaliação da atividade inflamatória intestinal, pouco se conhece sobre sua utilidade nas EpA, sua associação com inflamação microscópica e possíveis variações relacionadas ao uso de AINES nesses pacientes. Acredita-se que esse exame possa contribuir para avaliação não invasiva de inflamação intestinal nesses pacientes, com implicações prognósticas e terapêuticas relevantes, tais como introdução precoce de medicação modificadora da história natural da doença, restrição, quando necessário, ao uso de AINES na menor dose e pelo menor tempo necessário e melhor compreensão do desenvolvimento da DII no paciente com EpA. Na literatura revisada, observaram-se poucos estudos e alguns com pequenas amostras que avaliam fCAL, achados microscópicos e endoscópicos de inflamação intestinal em pacientes com EpA com ou sem uso de AINES, nenhum deles

realizado na população brasileira. Uma vez que cada população está exposta a diferentes fatores ambientais, tem contato com diferentes bactérias e vírus e apresenta distintos microbiomas intestinais, esta pesquisa tem ainda como valor adicional, seu pioneirismo no estudo do intestino dos pacientes com EpA do Brasil, mais especificamente aqueles de Minas Gerais.

2.1 Objetivo geral

Avaliar a utilidade da fCAL como biomarcador de atividade inflamatória intestinal (endoscópica e microscópica) em paciente com EpA.

2.2 Objetivos específicos

- Estabelecer os níveis de fCAL associados à atividade inflamatória intestinal microscópica no paciente com EpA;
- Estabelecer os níveis de fCAL associados à atividade inflamatória intestinal endoscópica no paciente com EpA;
- Avaliar a influência do uso de AINES nos níveis de fCAL e na inflamação intestinal;
- Avaliar a relação entre atividade de doença medida por meio dos índices de atividade axial (BASDAI e ASDAS-PCR) e periférica no caso da artrite psoriásica (DAPSA) e presença ou não de inflamação intestinal.
- Avaliar a associação da fCAL com atividade das EpA.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento geral da pesquisa

Trata-se de estudo transversal realizado em 24 meses que incluiu pacientes com EpA consecutivamente atendidos no Ambulatório de Espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG).

- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados pacientes adultos, com idade entre 18 e 76 anos e EpA que aceitaram participar do estudo e concordaram em assinar o termo de consentimento livre

esclarecido (TCLE). O diagnóstico da EpA foi estabelecido com base nos critérios ASAS – *Assesment of Spondyloarthritis International Society*,^{39,40} (Figuras 1 e 2), incluindo pacientes com EA, AP, EpA Ax NR, que foram caracterizados como pacientes com EpA axial e/ou periférica. Estes pacientes não tinham doença gastrointestinal diagnosticada. Não houve restrição à entrada no estudo de pacientes com sintomas gastrointestinais, nem quanto ao tratamento para EpA e ao uso de AINES, IBP (inibidor de bomba de prótons) e AAS.

- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com EpA e diagnóstico estabelecido de DII (DC ou RCU), aqueles com outras doenças crônicas conhecidas do trato gastrointestinal (colite microscópica, colite eosinofílica, diarreia crônica, úlceras gástricas e duodenal conhecidas e em atividade) e pacientes com risco aumentado para realização de colonoscopia – ASA III, aqueles em uso de anticoagulantes (varfarina, rivaroxabana, enoxaparina e outros) e gestantes.

Além disso, foi selecionado um segundo grupo de pacientes, sem doença articular inflamatória crônica ou gastrointestinal conhecidas, mas em uso de AINES há pelo menos 15 dias, atendidos no Ambulatório de Ortopedia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), para o estudo do efeito do uso do AINES nos valores de fCAL. Não houve pareamento entre os grupos, portanto este grupo não se caracteriza como grupo controle.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer número 2.510.480 (Anexo A).

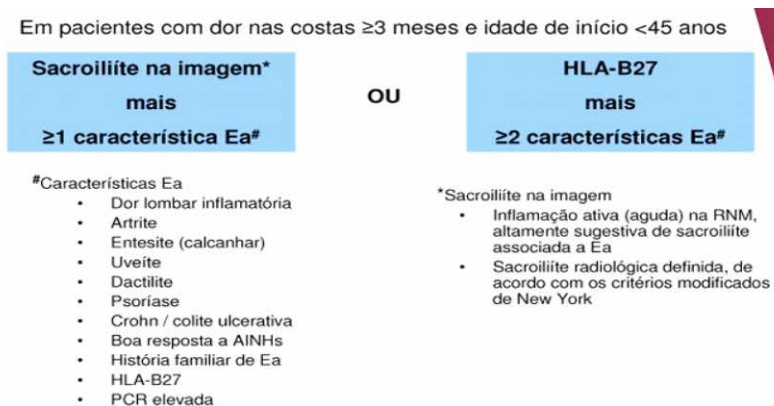


Figura 1- Classificação de Espondiloartrite Axial segundo o grupo ASAS, traduzido³⁹

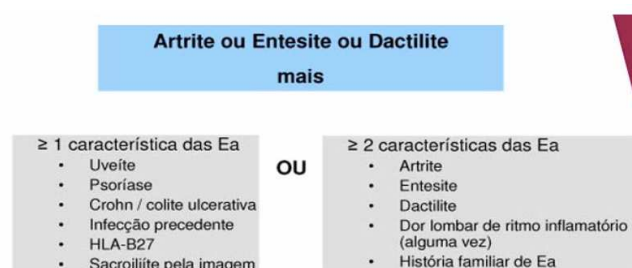


Figura 2- Classificação de Espondiloartrite Periférica segundo o grupo ASAS, traduzido⁴⁰

3.2 Descrição da metodologia

3.2.1 Grupo e variáveis analisadas

Grupo em estudo: formado por pacientes com diagnóstico de EpA axial ou periférica, com ou sem sintomas gastrointestinais, em uso ou não de AINES e outras drogas para o tratamento da doença articular, tais como: metotrexato, corticoide e imunobiológico. Dentre os imunobiológicos utilizados pelos pacientes com EpA foram incluídos os anti TNF alfa: infliximabe, adalimumabe e golimumabe. Apenas um paciente fazia uso de secuquinumabe (inibidor da IL-17).

Esses pacientes foram avaliados quanto aos seguintes dados clínicos e demográficos: idade, sexo, tipo de EpA e tempo de diagnóstico. Foram calculados os escores de atividade, quando presente doença articular axial: Índice de atividade de Bath para Espondilite Anquilosante - BASDAI e Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -ASDAS PCR^{41,42} (Figuras 3 e 4) ou quando presente apenas sintomas articulares periféricos no paciente com artrite psoriásica, Disease Activity in Psoriatic Arthritis-DAPSA⁴³ (Figura 5). Estes escores foram ainda avaliados conjuntamente, considerando-

se o paciente com atividade de doença, aquele em que algum desses índices indicava atividade moderada (BASDAI > ou igual a 4 pontos, ASDAS PCR > ou igual 2,1 e DAPSA > ou igual a 12).

Foram coletadas informações sobre HLA-B27, o valor da PCR da última consulta, medicações em uso, com ênfase aos AINES, escore de ingesta de anti-inflamatório (NSAID SCORE²⁸), outras drogas usadas no tratamento da EpA como corticoide, metotrexato e imunobiológico, além de inibidor de bomba de prótons e AAS, medicamentos que sabidamente podem influenciar os valores de fCAL^{60,63,64}. O escore de ingesta de anti-inflamatório foi calculado a partir da dose proporcional do AINE utilizado, em relação à dose equivalente de 150mg de diclofenaco de sódio, os dias de semana em que foi feito uso, na fração $x/7$ e o período de uso⁴⁴. Foram questionadas a presença de sintomas atuais do trato gastrointestinal alto tais como pirose e regurgitação ou baixos, definidos por dor abdominal, diarreia e/ ou sangue nas fezes, bem como o histórico de manifestações extra articulares como: uveíte, psoríase ou eritema nodoso. Por fim, procedeu-se à coleta da fCAL e realização de colonoscopia.

Com objetivo de se estudar especificamente a interferência do uso de AINES nos valores da fCAL, foi realizado o estudo de pacientes sem diagnóstico de EpA ou doença gastrointestinal conhecidas, mas que faziam uso de AINES há pelo menos 15 dias. Esses pacientes, recrutados no ambulatório de Ortopedia Geral do HC- UFMG, não foram pareados em relação ao grupo estudo, tendo sido, portanto, analisados separadamente. Neles, foram avaliados os dados demográficos de idade, sexo, uso de IBP e AAS, além do escore de ingesta de AINES. Dentre os parâmetros laboratoriais, mediu-se apenas o valor da fCAL.

*THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY
INDEX (BASDAI)*

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão, relacionada à SEMANA PASSADA:

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?
2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à espondilite anquilosante que você tem tido?
3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?
4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve em regiões do corpo dolorosas ao toque ou à compressão?
5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido à partir da hora em que você acorda?

Nenhum Intenso

6. Quanto tempo dura a sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

|-----|-----|-----|-----|

30 min 1h30 min

Figura 3- Índice de atividade de Bath para Espondilite Anquilosante (BASDAI) validado para o português⁴⁵

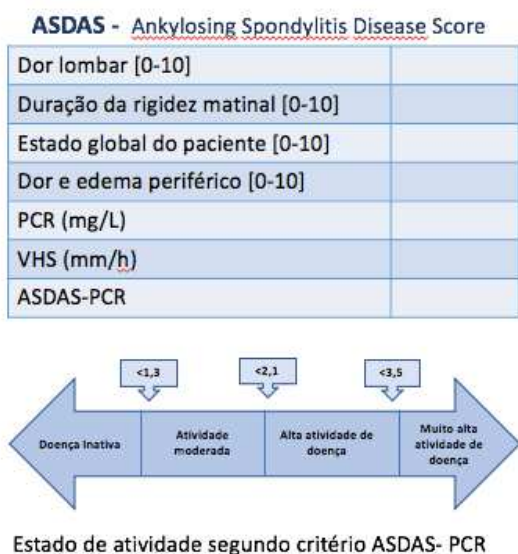
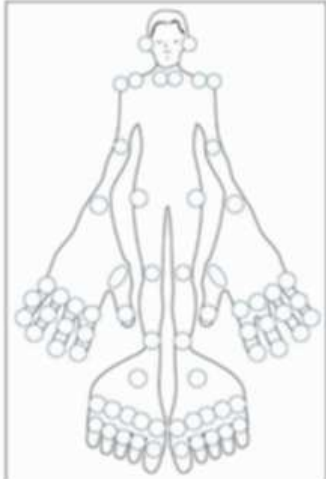


Figura 4- ASDAS PCR- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score com PCR, traduzido

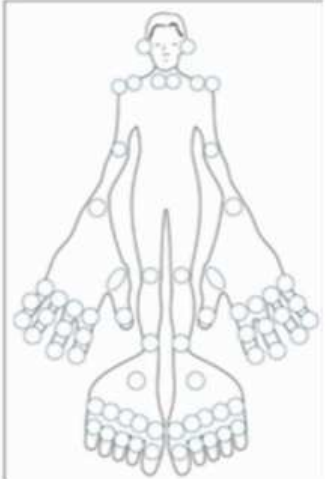
Fonte: https://www.guideline-service.de/ASDAScalc/asdas_neu.html

DAPSA- Disease Activity in Psoriatic Arthritis (Score)

Articulações doloridas



Articulações edemaciadas



1. Número de articulações doloridas (0-68) 2. Número de articulações edemaciadas (0-66)

AD

AE

3. PCR (mg/dl)

4. Avaliação do paciente quanto a atividade da doença e dor:

Em média, o quão ativa esteve sua doença reumatológica na última semana?

inativa \leftarrow 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \rightarrow Muito ativa

Como você descreveria sua dor articular na última semana?

ausente \leftarrow 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \rightarrow Muito intensa

DAPSA= AD + AE + PCR + atividade de doença + dor articular =

Atividade de doença: 0-4: remissão, >5-14: baixa, 15-28: moderada, > 28: alta atividade de doença

Figura 5- DAPSA- Disease activity in PSoriatic Arthritis score, traduzido

Fonte: http://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc13/rheuma/Templates/DAPSA_ENG.pdf

3.2.2 Dosagem da calprotectina fecal

Foi coletada uma amostra das primeiras fezes da manhã em frasco estéril e sem conservantes, um dia antes do início do preparo para colonoscopia para os pacientes do grupo em estudo. A colonoscopia foi realizada em intervalo de até 15 dias da consulta na qual foram coletados os dados clínicos do estudo. O grupo de pacientes sem EpA e em uso de AINES coletou também uma amostra da primeira evacuação do dia, realizada até três dias antes da análise. As fezes colhidas foram armazenadas em freezer a -20°C , no Laboratório do Grupo de Estudo da Barreira Gastrointestinal, localizado na sala 103 da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. A dosagem da fCAL foi realizada pelo método de teste rápido-Quantum Blue® (BÜHLMANN Laboratories

AG®), conforme as orientações do fabricante. Por meio de um minicassete, 60µl de fezes são introduzidos em uma máquina digital que utiliza anticorpos monoclonais para a análise quantitativa da calprotectina presente nas fezes do paciente. O processo leva, entre diluição, decantação e mensuração, um total de 23 minutos e 30 segundos para ser finalizado. Os valores de detecção deste método têm como limite inferior 30 µg/g e limite superior 1000 µg/g. O teste foi validado, tendo como padrão o método ELISA, com coeficiente de concordância de 0,89⁴⁶.

3.2.3 Avaliação endoscópica

A colonoscopia foi realizada no Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), por um único médico endoscopista, sem qualquer conhecimento dos dados de atividade inflamatória ou de valores de fCAL do paciente. Utilizaram-se os aparelhos Fujinon EC 530DL e 530LP. O estudo colonoscópico foi realizado após a assinatura por parte do paciente de TCLE com informações referentes ao exame endoscópico e consistiu na descrição dos achados macroscópicos, buscando-se identificar: enantema, edema, perda do padrão vascular da submucosa e principalmente a presença de erosões e ulcerações da mucosa cólica e ileal. Durante o procedimento foram coletados dois fragmentos de cada segmento intestinal (íleo terminal, cólons direito, transverso, esquerdo e reto) conforme rotina para avaliação de DII, para estudo histopatológico. Os espécimes obtidos foram fixados em solução de formol a 10% e encaminhados para serem analisados por um único patologista do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina/UFG, sem qualquer informação a respeito dos achados macroscópicos ao exame colonoscópico.

3.2.4 Avaliação histopatológica

As alterações histopatológicas dos fragmentos de mucosa foram divididas em duas classificações utilizadas para descrição de inflamação microscópica nos pacientes com EpA: aguda e crônica^{1,4,25}. Essa classificação se refere às características morfológicas e não à duração da doença.

Inflamação aguda: os achados se assemelham aos encontrados em infecções intestinais bacterianas. São eles: preservação da arquitetura da mucosa, infiltração das criptas e vilosidades por neutrófilos, formação de abscesso de criptas e presença de polimorfonucleares na lâmina própria.

Inflamação crônica: Os achados se assemelham aos da DC. Há alteração da arquitetura da mucosa com edema e distorção das vilosidades e criptas e infiltrados de células mononucleares na lâmina própria. Podem estar presentes ulcerações e erosões, folículos linfóides, metaplasia pseudopilórica e granulomas sarcoidoides. A presença de um fragmento de biópsia classificado como inflamação crônica, foi suficiente para determinar a classificação final, independente da presença de sinais de inflamação aguda em outros fragmentos de biópsias.

3.3 Análise estatística

Inicialmente foi realizado o cálculo do tamanho amostral. Estimou-se um poder estatístico de 80% para detecção de inflamação microscópica, a inclusão de pelo menos 52 pacientes com EpA. Para isso, utilizou-se o *Software PASS 11*. As demais análises estatísticas foram realizadas por meio dos programas SPSS para Windows versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) e GraphPad PRISM versão 6.01 para Windows (GraphPad Software Inc). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk para a seleção da apresentação dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de percentuais. As variáveis numéricas foram comparadas entre si utilizando-se o teste t de Student ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados, e, para comparação entre as variáveis categóricas, o qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Para a comparação de medianas de mais de 2 grupos, como por exemplo a análise da fCAL por etiologia de EpA, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. A análise de correlação entre duas variáveis numéricas, tais como PCR, idade, escore de ingesta de AINES e escores de atividade x fCAL, foi feita por meio do teste não-paramétrico de Spearman. O nível de significância adotado para o valor de p foi menor que 0,05.

Os valores de corte da fCAL para inflamação microscópica e endoscópica foram obtidos utilizando-se a curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), sendo selecionados aqueles que apresentavam o maior valor de soma de sensibilidade e especificidade, correspondendo ao Índice de Youden.

A prevalência da inflamação intestinal microscópica nos pacientes com EpA não é conhecida e difere entre os estudos. Mas, para fins de discussão, realizou-se a média ponderada apresentada de três estudos de relevância^{4,23,47} e foi então possível o cálculo dos valores preditivos, positivo e negativo, bem como a razão de verossimilhança para resultado positivo.

O grupo formado por pacientes sem EpA ou doença gastrointestinal conhecida e em uso de AINES foi inicialmente calculado com base em estudos prévios que avaliaram o impacto do uso de AINES nos valores de fCAL^{29,48}, compostos por 30 a 40 pacientes. No entanto, devido à dificuldade de seleção destes pacientes, foram incluídos 21 pacientes em uso de AINES para estudo da fCAL.

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais dos pacientes

As características gerais dos 67 pacientes com EpA incluídos no estudo estão sumarizadas na Tabela 1. Houve predomínio do sexo masculino (55,2%) e a média de idade foi de 49,9 anos (desvio padrão \pm 11,8) com limites de 22 a 76 anos. Idade inferior a 60 anos foi observada em 75% dos casos. A doença no grupo das EpA mais frequente foi EA em 46 (68,7%) pacientes, seguida de AP em 14 (20,9%) casos e EpA AxNR em 7 (10,4%). Dois terços apresentavam mais de 10 anos de evolução de doença e a mediana de tempo foi de 15 anos (intervalo interquartil 10-20 anos) com limites que variaram de 1 a 42 anos de diagnóstico.

Acometimento axial foi observado em 61 (91,0%) pacientes. Destes, 30 tinham acometimento axial exclusivo e em 31 observou-se a combinação deste com manifestações articulares periféricas. Seis pacientes tinham acometimento periférico exclusivo, totalizando 37 (55,2%) pacientes com doença articular periférica. Os escores utilizados para avaliação de atividade axial (BASDAI e ASDAS-PCR) foram calculados em 54 (80,6%) e 52 (77,6%) pacientes, respectivamente. Já o DAPSA, que avalia a atividade de doença periférica nos pacientes com AP, foi calculado em 11 dos 14 (78,5%) pacientes (Tabela 2). Pelo menos um escore de atividade foi avaliado em 61 (91%) pacientes e, destes, 34 (55,7%) estavam com doença ativa. A dosagem da PCR no momento de inclusão foi determinada em 66 pacientes (98,5%). Esta mostrou mediana de 5,8mg/dl (intervalo interquartil 4,3- 12,9). O HLA-B27 foi pesquisado em 47 (70,1%) pacientes e resultou positivo em 37 (78,7%) deles.

Em relação ao histórico de manifestações extra-articulares, 15 (22,4%) pacientes apresentaram psoríase em algum momento de sua doença e 39 (58,2%) manifestaram uveíte. Apenas 1 (1,4%) paciente intercorreu com eritema nodoso.

Os sintomas intestinais caracterizados por dor abdominal, diarreia e/ou sangue nas fezes foram relatados por 22 (32,8%) pacientes, já os sintomas gástricos como pirose e epigastralgia estiveram presentes em 28 (41,8%), totalizando 35 (52,2%) pacientes com manifestações gastrointestinais.

Quanto ao tratamento medicamentoso, 47 (70,1%) estavam em uso de AINES, enquanto 17 (25,4%) faziam uso de biológico com predomínio de anti TNF alfa (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) e apenas um fazia uso de inibidor da

interleucina 17 (secuquinumabe), 10 (14,9%) de metotrexato e 8 (11,9%) de corticoide em dose média diária de 7,5mg de prednisona. Dentre aqueles em uso de AINES, a mediana do escore de ingesta de AINES foi de 0,5. Em relação a outros medicamentos de interesse avaliados no estudo, sobretudo aqueles passíveis de influenciar os valores de fCAL, cinco (7,5%) pacientes faziam uso de AAS e 30 (44,8%) de IBP. Um total de 24 (35,8%) faziam uso de AINES associado a IBP.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos 67 pacientes incluídos no estudo

Característica	N=67(%)
SEXO	
- Masculino	37 (55,2)
- Feminino	30 (44,8)
SUBTIPO DA EpA	
- Espondilite anquilosante	46 (68,7)
- Artrite psoriásica	14 (20,9)
- Espondiloartrite axial não radiográfica	7 (10,4)
ACOMETIMENTO	
- Axial exclusivo	30 (44,8)
- Periférico exclusivo	6 (9)
- Axial e periférico	31 (46,2)
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS	
- Pirose e/ou epigastralgia	28 (41,8)
- Dor, diarreia e/ou sangue nas fezes	22 (32,8)
MANIFESTAÇÕES EXTRA	
ARTICULARES	
- Psoríase	15 (22,4)
- Uveíte	39 (58,2)
- Eritema nodoso	1 (1,5)
TRATAMENTO	
- AINES	47 (70,1)
- Corticoide	8 (11,9)
- Metotrexato	10 (14,9)
- Biológico*	17 (25,4)

AINES: anti-inflamatório não esteroide

EpA: espondiloartrite. Biológico: anti TNF (infiximabe, adalimumabe, golimumabe) e inibidor da interleucina 17 (secuquinumabe)*

Tabela 2 – Idade, tempo de doença, escores de atividade inflamatória das Espondiloartrites e proteína C reativa

Característica	Mediana (IIQ*)	Média (DP**)
Idade em anos		49,9 (±11,8)
Tempo de doença em anos	15 (10-20)	
Escore ou marcador de atividade inflamatória		
BASDAI	2,5 (1,1- 4,8)	
DAPSA	4,5 (1,2-20)	
PCR (mg/L)	5,85 (4,3- 12,9)	
ASDAS PCR		2,4 (± 1,2)

*Intervalo interquartil **Desvio padrão

*BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. PCR: Proteína C Reativa*

Dentre os 21 pacientes recrutados do ambulatório de Ortopedia Geral que não tinham EpA ou doença gastrointestinal conhecidas e estavam em uso de AINES há pelo menos 15 dias, a mediana de idade foi de 56 anos (IIQ 45-63), sendo cinco (23%) do sexo masculino. A média do escore de ingestão de AINES foi de 0,4(DP ± 0,3) e dentre eles, 16 (77%) relataram algum sintoma gastrointestinal tais como pirose, epigastria, diarreia, dor abdominal ou sangue nas fezes. Quanto ao uso de outros medicamentos de relevância, um paciente fazia uso de omeprazol e dois de AAS em dose para profilaxia de doença arterial coronariana (100mg). A Tabela 3 sumariza esses achados.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos 21 pacientes em uso de AINES sem EpA e sem doença gastrointestinal conhecida

Características	N=21(%)	
SEXO		
- Masculino	5 (23)	
- Feminino	16 (77)	
Sintomas Gastrointestinais	16 (77)	
Uso de IBP	1 (4,7)	
Uso de AAS	2 (9,5)	
Características	Mediana (IIQ*)	Média (DP**)
Idade	56 (45-63)	
Escore ingesta AINES		0,4 (± 0,3)

*Intervalo interquartil **Desvio padrão

AINES: anti-inflamatório IBP: inibidor de bomba de prótons AAS: ácido acetil salicílico

4.2 Descritiva das variáveis avaliadas

A fCAL foi quantificada em 65 dos 67 pacientes do grupo em estudo. Dois deles não forneceram amostra de fezes para análise da fCAL. A mediana foi de 144 $\mu\text{g/g}$ (IIQ 45 – 284,5 $\mu\text{g/g}$) e o valor médio de 250,2 $\mu\text{g/g}$ (DP \pm 291,3 $\mu\text{g/g}$), variando entre 30 e 1000 $\mu\text{g/g}$, valores que representam os limites de detecção do método (Tabela 4). Quarenta e sete (72,3%) casos apresentaram níveis acima de 50 $\mu\text{g/g}$, considerado o ponto de corte estabelecido pelo laboratório como referência da normalidade, e 20 (30,7%) tiveram valores acima de 250 $\mu\text{g/g}$, nível tido como possível referência para o diagnóstico de atividade inflamatória na DII^{49,50,22,51}.

Tabela 4 – Resultados de média, mediana, percentis e limites de detecção da calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ nos pacientes em estudo

Característica	fCAL ($\mu\text{g/g}$)
- Média (DP**)	250,2 (\pm 291,3)
- Mediana (IIQ*)	144 (45 – 284,5)
Limites de detecção fCAL ($\mu\text{g/g}$)	N=65 (%)
- 30 – mínimo	15 (23)
- 1000 – máximo	6 (9,2)

*Intervalo interquartil **Desvio padrão

fCAL – Calprotectina fecal.

Não houve diferença significativa entre os valores de fCAL observados nos pacientes com EpA que estavam em uso de AINES (mediana 150 $\mu\text{g/g}$, IIQ 45-309 $\mu\text{g/g}$) e aqueles que não faziam uso dessa medicação (mediana 116,5 $\mu\text{g/g}$, IIQ 40,7-231 $\mu\text{g/g}$, $p=0,623$), tampouco houve associação entre o escore de ingestão de AINES e os níveis de fCAL ($p=0,552$) (Tabela 5 e Figura 6). Ao se avaliar os subtipos de EpA, os pacientes com EA apresentaram mediana de fCAL mais elevada (165,5 $\mu\text{g/g}$, IIQ 55-378,7 $\mu\text{g/g}$) quando comparados aos pacientes com AP (82,5 $\mu\text{g/g}$, IIQ 39-228 $\mu\text{g/g}$) e EpA AxNR (88 $\mu\text{g/g}$, IIQ 41-183 $\mu\text{g/g}$), mas sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,209$), conforme consta na Tabela 6. Ao se agrupar os pacientes com EpA axial (EA e EpA Ax NR) e compará-los àqueles com doença periférica (AP), apesar de os pacientes com doença axial apresentarem mediana de fCAL mais elevada (150 $\mu\text{g/g}$, IIQ-49-378) x (83 $\mu\text{g/g}$, IIQ- 39-228), não houve diferença estatística ($p=0,150$) (Figura 7).

Tabela 5- Valores da calprotectina fecal, inflamação endoscópica e microscópica nos pacientes do estudo, em uso e sem uso de AINES

	EpA (N=65)	EpA em uso de AINES (N=47)	EpA sem uso de AINES (N=20)	Valor p
Mediana fCAL* (IIQ)**	144 $\mu\text{g/g}$ (45-284,50 $\mu\text{g/g}$)	150 $\mu\text{g/g}$ (45-309 $\mu\text{g/g}$)	116,5 $\mu\text{g/g}$ (40,7-231 $\mu\text{g/g}$)	0,623
Inflamação endoscópica N (%)	13 (20%)	10 (21,3%)	3 (15%)	0,739
Inflamação microscópica N (%)	40 (61,5%)	31 (66%)	9 (45%)	0,087

*fCAL – Calprotectina fecal. AINES – anti-inflamatório não esteroidal

*Intervalo interquartil **Desvio padrão

EpA: Espondiloartrite

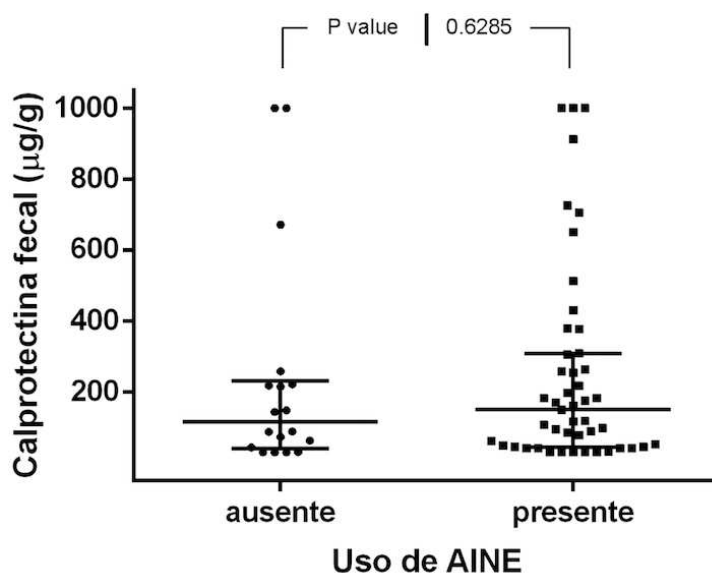


Figura 6- Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e o uso de AINES (n=65)

Tabela 6- Valores da calprotectina fecal e frequência de inflamação endoscópica e microscópica nos diferentes subtipos de espondiloartrites

	EA (N= 46)	AP (N=14)	EpA AxNR(N=7)	Valor p
Mediana fCAL* (IIQ)**	165 µg/g (55-378,75 µg/g)	82,5 µg/g (39-228 µg/g)	88 µg/g (941-183 µg/g)	0,209
Inflamação endoscópica N=13 (100%)	10 (77,0%)	2 (15,3%)	1 (7,7%)	0,890
Inflamação microscópica N=40 (100%)	31(77,5%)	6 (15,0%)	3 (7,5%)	0,130

*fCAL – Calprotectina fecal.

**Intervalo Interquartil

EA: espondilite anquilosante, AP: artrite psoriásica, EpA AxNR: espondiloartrite axial não radiográfica

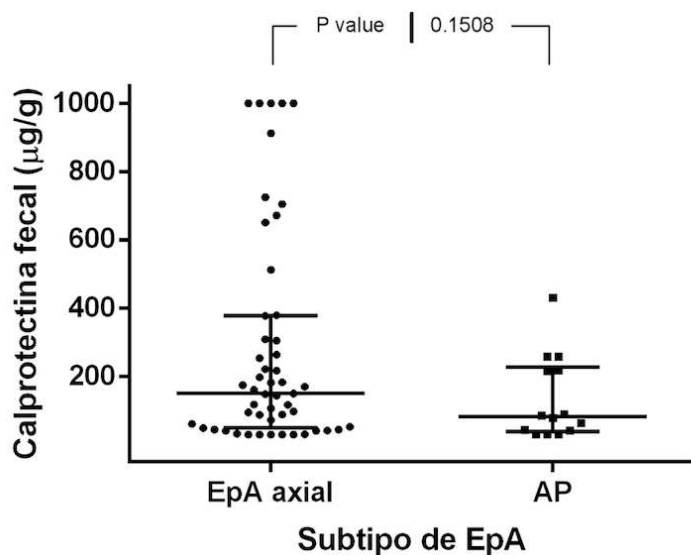


Figura 7- Associação entre os valores de calprotectina fecal em µg/g e subtipos de EpA (axial e periférica) (n=65)

Dentre os 67 pacientes avaliados, um deles não compareceu ao exame de colonoscopia. Assim, dentre os 66 pacientes que realizaram colonoscopia, 13 (19,7%) apresentaram sinais endoscópicos de inflamação intestinal, sendo 12 deles a presença de lesões ulceradas (8 exclusivas do íleo distal, 3 exclusivas dos cólons e 1 em íleo e cólons) e em um observou-se enantema em cólon. A análise histopatológica dos fragmentos coletados à colonoscopia evidenciou em 40 (60,6%) pacientes, alterações inflamatórias,

sendo 36 (54,5%) sugestivas de inflamação microscópica crônica e 4 (6%) inflamação microscópica aguda (Figura 8, letras D, B e C).

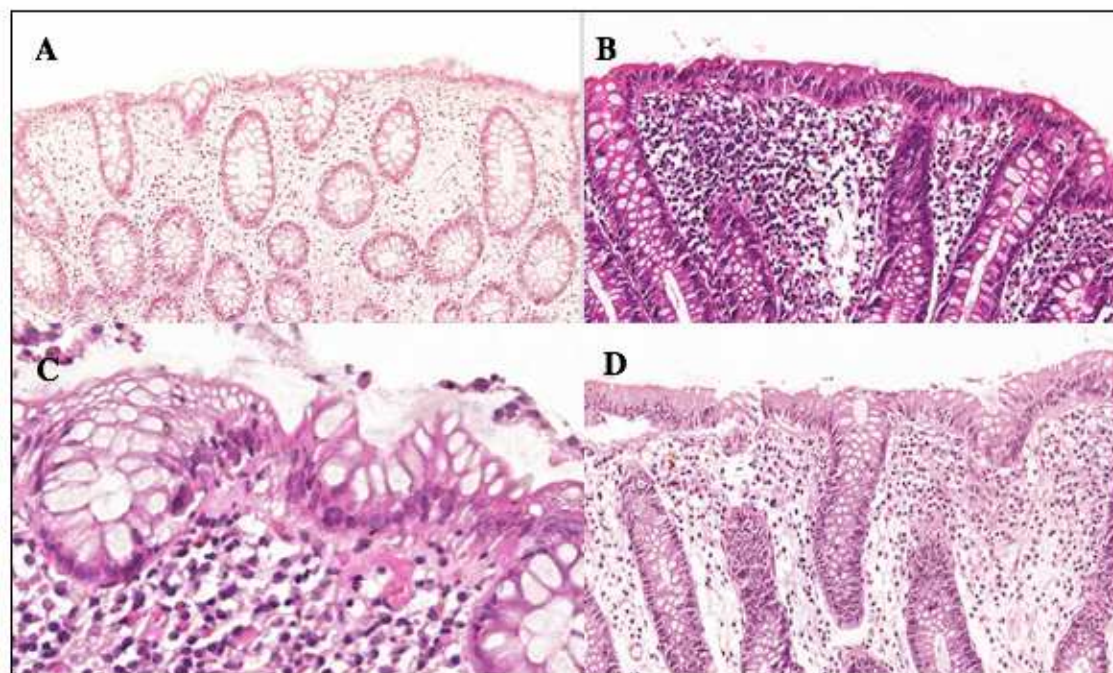


Figura 8- Microfotografia das biópsias cólica

- A. Coloração HE, aumento de 20x original. Mucosa cólica sem alterações histológicas relevantes. Evidência de glândulas e criptas com arquitetura preservadas.
 - B. Coloração HE, aumento de 30x original. Mucosa cólica com alterações inflamatórias agudas.
 - C. Coloração HE, aumento de 45,3x original. Mucosa cólica com alterações inflamatórias agudas.
- Em B e C se evidenciam os achados de infiltrado inflamatório polimorfonuclear, edema de mucosa e criptas preservadas.
- D. Coloração HE, aumento de 26,9x original. Mucosa cólica com alterações inflamatórias crônicas. Evidência de moderado infiltrado inflamatório granulomononuclear e distorção de criptas.

As inflamações endoscópica e microscópica foram mais frequentes nos pacientes com EpA axial (EA e EpA axNR) do que nos pacientes com AP, mas sem significância estatística, conforme demonstrado na Tabela 6.

A inflamação microscópica apresentou forte associação aos níveis de fCAL ($p < 0,001$). Pacientes com inflamação microscópica à biópsia tiveram mediana de fCAL

de 235,5 $\mu\text{g/g}$ (IIQ 88-656 $\mu\text{g/g}$), enquanto aqueles pacientes sem inflamação, a mediana foi de 56 $\mu\text{g/g}$ (IIQ 30-154 $\mu\text{g/g}$) (Figura 9). Não houve diferença entre os subtipos de inflamação microscópica (aguda e crônica) e os níveis de fCAL. Quanto à avaliação endoscópica, houve associação entre o valor de fCAL e a inflamação endoscópica com valor de p limítrofe ($p=0,053$), já que a mediana de fCAL nos pacientes sem inflamação à colonoscopia foi de 98 $\mu\text{g/g}$ (IIQ 42- 258 $\mu\text{g/g}$) e naqueles com inflamação endoscópica, o valor da mediana de fCAL aumentou para 183 $\mu\text{g/g}$ (IIQ 106-661 $\mu\text{g/g}$) (Figura 10). Não se observou associação entre inflamação endoscópica e inflamação microscópica ($p=0,179$).

Os dados obtidos nesse estudo não mostraram associação entre o uso de AINES e inflamação intestinal, tanto endoscópica ($p=0,739$), quanto histológica ($p=0,087$).

Por meio da curva ROC (Figura 11), determinou-se em 96 $\mu\text{g/g}$ o valor de fCAL de melhor acurácia para a avaliação de inflamação microscópica, com sensibilidade 73%, especificidade 69% ($p=00015$) e área sob a curva de 0,78. A escolha deste ponto de corte determinou um valor preditivo positivo de 67,2% e um valor preditivo negativo de 74,6%, com razão de verossimilhança para o resultado positivo de 2,4. Para a inflamação endoscópica, foi encontrado o valor de corte de 117,5 $\mu\text{g/g}$ com sensibilidade 77%, especificidade 55% ($p= 0,054$) e área sob a curva 0,67 (Figura 12).

A Tabela 7 sumariza os principais achados referentes aos valores de fCAL a presença de inflamação histológica e endoscópica.

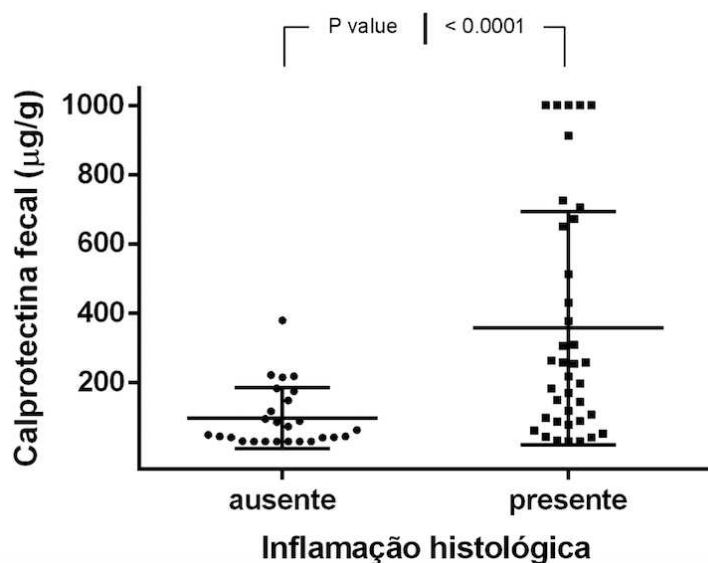


Figura 9- Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e a presença de inflamação intestinal microscópica ($n=65$)

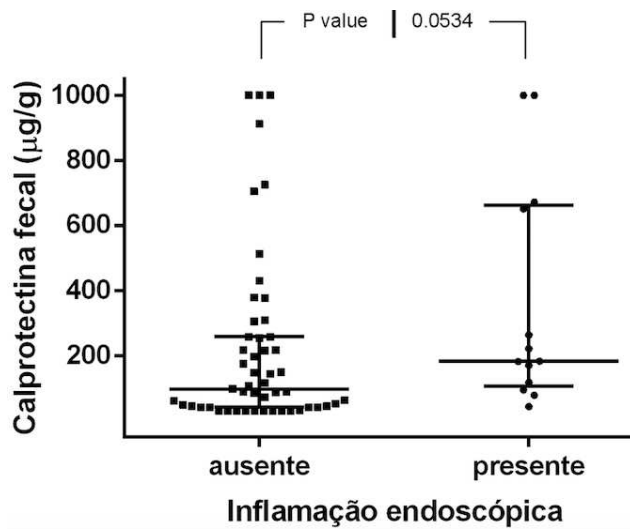


Figura 10- Associação entre os valores de calprotectina fecal em $\mu\text{g/g}$ e a presença de inflamação intestinal endoscópica (n=65)

Análise ROC para predição de inflamação histológica pela calprotectina fecal

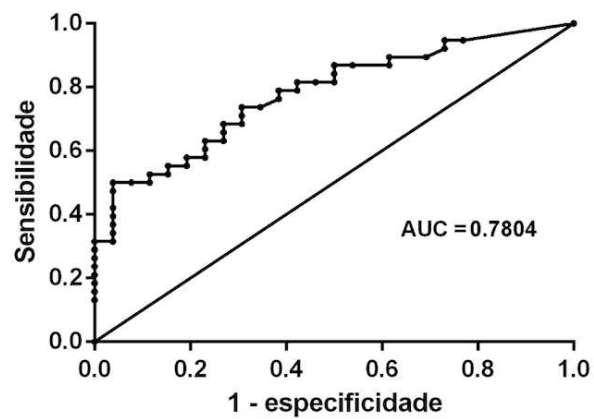


Figura 11- Análise ROC dos valores de calprotectina fecal e inflamação microscópica

Análise ROC para predição de inflamação endoscópica pela calprotectina fecal

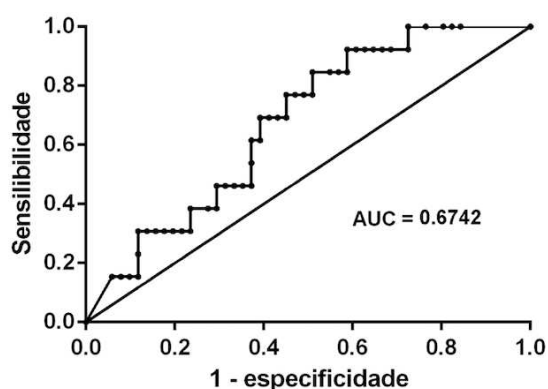


Figura 12- Análise ROC dos valores de calprotectina fecal e inflamação endoscópica

Tabela 7- Resultados da calprotectina fecal nos pacientes com e sem inflamação histológica e endoscópica, análise ROC e respectivas sensibilidade e especificidade

	Inflamação histológica presente	Inflamação histológica ausente	Valor p	Corte pela análise ROC $\mu\text{g/g}$	AUC	Sens	Espec
Mediana							
fCAL*	235,5	56	<0,001	96	0,78	0,76	0,69
($\mu\text{g/g}$)	(88-656)	(30-154)					
IIQ**							
	Inflamação endoscópica presente	Inflamação endoscópica ausente	Valor p	Corte pela análise ROC	AUC	Sens	Espec
Mediana							
fCAL*	98	183	0,053	117,5	0,67	0,77	0,55
($\mu\text{g/g}$)	(42-258)	(106-661)					
IIQ**							

*fCAL – Calprotectina fecal. ** Intervalo Interquartil

ROC- Receiver Operating Characteristic AUC- area under the curve

Sens- sensibilidade Espec- especificidade

A atividade de doença avaliada individualmente pelos escores BASDAI, ASDAS PCR e DAPSA ou pelo estado global de atividade não se associou ao aumento da fCAL, nem à presença de inflamação endoscópica ou microscópica.

Nenhuma, dentre todas as demais variáveis avaliadas nos pacientes do grupo em estudo, sejam as demográficas (idade, sexo), as manifestações extra-articulares (psoríase, uveíte, eritema nodoso), os sintomas gastrointestinais, outros biomarcadores avaliados (PCR, HLA-B27) ou mesmos os medicamentos para tratamento da EpA (anti TNF, metotrexato e corticoide) ou de outras afecções (AAS e IBP), apresentou associação significativa com o aumento da fCAL, presença de inflamação intestinal endoscópica e histológica.

O diagnóstico de DII é estabelecido a partir de uma combinação de critérios: clínicos, endoscópicos, histológicos e elevação de fCAL, além de outros biomarcadores. Neste estudo, seis (9,2%) pacientes apresentaram inflamação endoscópica associada à inflamação histológica e valor de fCAL maior ou igual a 250 µg/g, nível compatível com DII em atividade ^{49,50,22,51}. Ao se adicionar o relato de sintomas com dor abdominal, diarreia e/ou sangue nas fezes respondidos em questionário, dois (3%) dos seis pacientes preencheram critérios que os aproxima de um provável diagnóstico de DII.

Ao se comparar os pacientes com EpA com aqueles selecionados no ambulatório de Ortopedia Geral, sem EpA, mas em uso de AINES; eles eram homogêneos quanto à idade ($p=0,057$) e escore de ingesta de AINES ($p=0,289$), mas heterogêneos quanto ao sexo ($p=0,012$).

A média de fCAL no grupo de pacientes sem EpA e em uso de AINES foi de 210 µg/g (DP ± 270), a mediana de 62 µg/g (IIQ 52-283) e apesar de apresentar níveis mais baixos, não diferiu significativamente dos valores encontrados nos pacientes do estudo com EpA ($p=0,487$). Ao se comparar os valores de fCAL do subgrupo de 47 pacientes que estavam em uso de AINES no grupo de pacientes com EpA, eles também não foram estatisticamente diferentes dos valores de fCAL dos pacientes sem EpA (mediana 150 µg/g e 62 µg/g, respectivamente e $p=0,477$) (Tabela 8).

Não houve associação entre o valor de fCAL e a presença de sintomas gastrointestinais ($p=0,275$), tampouco houve correlação entre os valores de fCAL e o escore de ingesta de AINES ($p=0,660$) no grupo dos 21 pacientes sem EpA, à semelhança do que ocorreu nos pacientes com EpA.

Tabela 8- Resultados de calprotectina fecal e comparação entre os subgrupos dos pacientes com e sem EpA.

fCAL	Pacientes com EpA (n=65)	Pacientes sem EpA em uso de AINES (n=21)	Valor p
Mediana IIQ*	144 µg /g (45-284,5 µg /g)	62 µg /g (52-283 µg /g)	0,487
	Pacientes com EpA e em uso de AINES (n=47)	Pacientes sem EpA em uso de AINES (n=21)	Valor p
Mediana IIQ*	150 µg /g (45-309 µg /g)	62 µg g/g (52-283 µg /g)	0,477

fCAL: calprotectina fecal

* Intervalo Interquartil

EpA: Espondiloartrite

5 DISCUSSÃO

O presente estudo, ao avaliar a utilidade da fCAL como biomarcador de inflamação intestinal nos pacientes com EpA, incluiu pacientes com AP e EpA Ax NR, além daqueles com EA, o subgrupo mais frequentemente estudado em trabalhos semelhantes. A inclusão de pacientes em uso de AINES e outros medicamentos indicados para tratamento da EpA teve como objetivo reproduzir de forma mais fidedigna a situação de vida real. Buscou-se com esse desenho clínico reproduzir o atendimento do cotidiano dos ambulatórios, no qual a maior parte dos pacientes se encontra em uso de AINES. A sua suspensão, por pelo menos sete dias antes da coleta de fCAL e realização de colonoscopia, como tem sido adotada em outros estudos⁵², poderia implicar em reativação ou piora do controle sintomático articular²⁸. Como os pacientes foram recrutados em ambulatório de centro terciário, não foram incluídos pacientes com artrite reativa, quadro agudo, frequentemente atendidos na atenção primária ou secundária. Trata-se de um estudo pioneiro no Brasil que avaliou a inflamação intestinal nos pacientes com EpA utilizando fCAL e colonoscopia. Uma vez que cada população está exposta a diferentes agentes patogênicos e tem peculiaridades específicas do microbioma intestinal, a avaliação da inflamação intestinal em estudos nacionais reveste-se de grande importância.

Na casuística avaliada, houve predomínio do sexo masculino na proporção de 1,2 homem para cada mulheres. A mediana de idade de 49,9 anos foi superior a idade de maior incidência da EpA, sinalizando o perfil dos pacientes que se voluntariaram ao estudo: indivíduos mais velhos, com mais tempo de acompanhamento no Serviço e, proporcionalmente, mais mulheres. Foram incluídos mais pacientes com doença articular axial que periférica. E como já evidenciado por Mielants et al⁹, mais pacientes com EA apresentaram inflamação intestinal microscópica quando comparados àqueles com AP, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Observou-se elevada prevalência de inflamação intestinal microscópica, 40 pacientes (60%), corroborando os achados já descritos por Mielants et al⁹ e outros pesquisadores⁴. O predomínio do subtipo crônico sobre agudo ocorreu em proporções superiores ao descrito na literatura. Enquanto Liesbet et al⁴ avaliaram 65 pacientes com EpA e evidenciaram em 46% deles inflamação intestinal microscópica, sendo 17% aguda e 29% do subtipo crônico; no presente estudo, observou-se 54,5% dos pacientes com subtipo de inflamação crônica e 6% agudo. Quanto aos aspectos colonoscópicos, 19,7% dos pacientes estudados apresentaram sinais de inflamação, com predomínio de

ulceração, sobretudo no íleo terminal. Dentre os estudos semelhantes da literatura, poucos descrevem os aspectos colonoscópicos. Cyper et al²⁵ evidenciaram alterações macroscópicas em 31% dos 125 pacientes submetidos à colonoscopia. No entanto, os autores não fazem referência ao tipo de lesão endoscópica, nem à sua localização. Em estudo publicado pelo grupo de Ghent⁴, os autores referem que os aspectos endoscópicos sugestivos de inflamação foram observados em 24,6% dos 65 pacientes avaliados, sendo que em 50% destes, estas alterações estavam localizadas no íleo distal, porém não foram descritas as características das lesões intestinais. Trabalhos recentes, que complementaram o estudo do intestino delgado por meio de CE, método que permite a avaliação de porções proximais desse órgão, reforçaram que esse segmento do tubo digestivo é de fato o local mais comprometido. Ostgard et al⁵³ em estudo no qual foram selecionados 30 pacientes, 15 deles com fCAL > 100 µg/g e outros 15 com níveis <50 µg/g, realizaram o estudo completo do intestino por meio de CE e colonoscopia. No grupo com fCAL elevada, foram observadas lesões ulceradas ou erosões no intestino delgado em 12 de 15 pacientes e lesões cólicas em apenas três. Todos os pacientes com lesões cólicas também exibiram erosões ou ulcerações no intestino delgado. Kopylov et al⁵⁴, por sua vez, avaliaram inflamação intestinal em 64 pacientes com EpA. Destes, 27 apresentaram lesões sugestivas de DC pelo escore de Lewis calculado após o exame de CE e sete tiveram alterações sugestivas de DC diagnosticadas à colonoscopia. Dentre os sete pacientes com lesões cólicas, seis foram identificados também ao exame de cápsula. Já dentre os pacientes com lesão de intestino delgado, apenas 6 de 30 tiveram diagnóstico de inflamação intestinal ao exame de colonoscopia. Esses resultados ressaltam a importância da avaliação detalhada do intestino delgado dos pacientes com EpA e sinalizam uma possível limitação da avaliação endoscópica realizada apenas por colonoscopia, como no presente estudo.

No estudo, os valores de fCAL mostraram-se acima do valor de referência (> 50 µg/g) em mais de 70% dos pacientes avaliados e cerca de 30% deles tinham níveis compatíveis com aqueles encontrados em pacientes com DII em atividade (> 250 µg/g)^{49,50,22,51}. Esse aumento da fCAL se associou fortemente à inflamação intestinal microscópica ($p < 0,001$) e, dentre todas as variáveis avaliadas, estas foram as únicas que se associaram de forma estatisticamente significativa. Os valores de fCAL se associaram à inflamação endoscópica, mas com valor de p limítrofe ($p=0,053$). A avaliação endoscópica se deu apenas pela colonoscopia, com estudo limitado do intestino delgado,

o que pode justificar, ainda que parcialmente, a ausência de forte associação entre inflamação intestinal endoscópica e os níveis de fCAL.

O diagnóstico de DII em grande parte dos pacientes é desafiador. Sem um critério único, ele é estabelecido a partir da combinação de achados que partem de sintomas como dor abdominal, diarreia, emagrecimento e sangramento em fezes, à presença de inflamação intestinal à endoscopia e histologia e aumento de biomarcadores sugestivos de inflamação local ou sistêmica. Neste estudo, observou-se a combinação de inflamação endoscópica, histológica e aumento de fCAL acima de 250 $\mu\text{g/g}$ em seis (9,2%) dos 65 pacientes com EpA. Dentre estes, 2 (3%) apresentaram relato de dor abdominal, diarreia e/ou sangramento nas fezes dentre os sintomas extra-articulares. Não é possível ainda firmar o diagnóstico de DII nestes casos, mas se tratam de pacientes de maior probabilidade diagnóstica e que merecem acompanhamento gastroenterológico.

Determinou-se como valor de melhor acurácia, 96 $\mu\text{g/g}$ de fCAL para a presença de inflamação intestinal microscópica, com sensibilidade de 73% e especificidade de 69%, muito próximo do valor estabelecido pelo estudo de Cypers et al²⁵, que encontrou como valor de referência 85 $\mu\text{g/g}$ com sensibilidade de 64,3% e especificidade de 73,3%²⁵. A escolha deste ponto de corte determinou um valor preditivo positivo de 67,2% e um valor preditivo negativo de 74,6%, com razão de verossimilhança para o resultado positivo de 2,4. Assim, os dois estudos apontam que valores de fCAL próximos a 100 $\mu\text{g/g}$ sinalizam para avaliação detalhada da inflamação intestinal por meio da colonoscopia.

Apesar da presença da inflamação intestinal microscópica e de valores mais altos de fCAL sinalizarem para maior atividade da doença articular⁴, a literatura diverge quanto aos resultados sobre a associação dos escores BASDAI, ASDAS PCR e DAPSA à inflamação intestinal e à fCAL. Assim como no estudo aqui apresentado, Cypers²⁵ e Matzkies⁵⁵ não observaram associação entre os escores avaliados e aos valores de fCAL. Já Klingberg⁵² e Duran²³ evidenciaram que o biomarcador se associa de fato a escores mais altos de doença articular axial e periférica.

O uso de AINES, no presente estudo, não influenciou de forma significativa os níveis de fCAL, nem o achado de inflamação intestinal microscópica e endoscópica. Acredita-se que, neste caso, um fator importante a ser considerado seja a possibilidade de ocorrência do erro tipo II, ou seja uma amostra de pacientes insuficiente para a avaliação do efeito almejado. Com os 65 pacientes avaliados, o poder (1- β) foi de 5,9%, muito pequeno para se encontrar uma possível diferença estatística nos valores da fCAL.

Apesar de grande número de estudos semelhantes interromperem o uso de AINES nos pacientes com EpA, pelo menos 7 dias antes da coleta de fCAL e do estudo endoscópico, pela sua potencial influência no aumento desse biomarcador e no surgimento de lesões intestinais^{27,29,56}; neste estudo optou-se pela manutenção da medicação de uso contínuo do paciente, incluindo os AINES. Os dados sobre o real impacto do uso dessa classe de medicamentos nos valores de fCAL são variáveis. Em estudo publicado por Demir et al⁵⁷, os autores realizam uma análise retrospectiva de 5943 pacientes sem DII, com objetivo de reconhecerem possíveis fatores que pudessem justificar resultados falso positivos dessa proteína. Foram incluídos apenas os pacientes com fCAL entre 50 e 150 µg/g. Os autores demonstraram que não houve associação entre os valores de fCAL e o uso de AINES, sendo que a inflamação intestinal foi o único fator que se relacionou aos níveis desse biomarcador. No entanto, outras publicações obtiveram resultado diferentes. Um estudo pioneiro realizado por Tibble et al⁵⁸ comparou os níveis de fCAL às taxas de excreção de ¹¹¹In, marcador padrão para avaliação de permeabilidade intestinal, em 47 pacientes em uso de AINES. Foi observada forte correlação entre os dois métodos, reforçando a utilidade da fCAL na avaliação do aumento da permeabilidade intestinal. Além disso, neste estudo, observou-se um aumento significativo dos níveis de fCAL no grupo de pacientes em uso de AINES, quando comparados ao grupo controle (fCAL 11 x 2mg/L respectivamente, equivalentes a 55 x 10 µg/g), mas sem associação com o tipo de AINES utilizado. De forma mais objetiva, Rendek et al⁴⁸ tentaram quantificar o impacto do uso de AINES no aumento da fCAL. Para isso, avaliaram os níveis de fCAL em medidas seriadas em 30 pacientes hígidos que fizeram uso de diclofenaco 50mg TID por 14 dias. Foi observado aumento dos níveis de fCAL acima de 50 µg/g em 27% dos pacientes e sua posterior normalização em até 14 dias de suspensão do medicamento. Meling et al⁵⁹, por sua vez, observaram aumento dos níveis de fCAL em pacientes em uso de indometacina ou naproxeno por 14 dias, mas não naqueles em uso de lomoxicam, um inibidor seletivo da COX2. Além disso, o estudo sugeriu uma possibilidade de surgimento de mecanismos de adaptação intestinal para as possíveis lesões provocadas por AINES, já que a fCAL se elevou de forma significativa apenas nos primeiros 7 dias de uso dos medicamentos, mas não nos 7 dias subsequentes.

Assim, apesar do conceito já estabelecido que os AINES interferem nos níveis de fCAL e podem provocar surgimento de lesões variadas no trato gastrointestinal, persistem dúvidas sobre a magnitude do impacto de seu uso, sobre as diferenças de efeitos a depender do tipo de AINES, do tempo, do padrão de utilização e do surgimento de

mecanismos adaptativos intestinais. Também nesta comparação, não houve diferença significativa entre os níveis de fCAL dos pacientes independente da presença de EpA, que estavam de AINES. Mesmo quando se avaliou apenas o subgrupo de 47 pacientes com EpA e em uso de AINES comparado ao grupo de pacientes sem EpA, os níveis de fCAL não diferiram de forma significativa. Ressalta-se que este grupo de 21 pacientes selecionados no ambulatório de Ortopedia Geral apresentou limitações que restringem sua interpretação, tais como: o não pareamento e sua heterogeneidade em relação ao grupo principal do estudo, sobretudo quanto ao sexo dos pacientes incluídos.

O erro tipo II também pode justificar a ausência de associação entre os níveis de fCAL e o uso de medicamentos com ação na redução da inflamação intestinal, como corticoide, metotrexato e imunobiológicos. Esperava-se que os valores do biomarcador fossem mais baixos, sobretudo nos pacientes em uso de imunobiológicos, como demonstrado por Klingberg et al⁵². No entanto, neste estudo apenas 17 (25,4%) pacientes estavam em uso de medicação biológica e, nestes, os valores de fCAL não diferiram dos demais.

Outras duas drogas frequentemente citadas como passíveis de alterar os valores de fCAL são o AAS e os IBP. O AAS, agente antiplaquetário com ação anti-inflamatória leve em doses convencionais (100 a 300mg/dia), atua inibindo parcialmente a atividade da enzima COX 1⁶⁰. Comparado aos AINES, o AAS é menos lesivo ao trato gastrointestinal⁶¹. Ainda assim, estudos apresentam resultados inconclusivos sobre o seu efeito nos valores de fCAL. Montalto et al⁶² não observaram diferença entre os resultados de fCAL de 22 pacientes em uso de AAS em dose profilática para doenças cardiovasculares (100mg/dia) e o grupo controle. Por sua vez, Smecoul et al⁶³ evidenciaram aumento de fCAL em 20 voluntários em uso de AAS de liberação lenta, além de aumento da permeabilidade intestinal e lesões novas intestinais vistas à CE. No entanto, em apenas três deles os valores de fCAL se elevaram acima de 50 µg/g e também em três pacientes foram vistas lesões como erosões ou úlceras ao exame endoscópico.

Os estudos relacionados ao uso de IBP e fCAL são mais escassos. Dentre eles, o mais referenciado, publicado por Poullis et al⁶⁴, evidenciou que pacientes em uso de IBP apresentaram valores de fCAL mais elevados que aqueles que não faziam seu uso (média de fCAL de 78,1 x 30,9 µg/g e $p < 0,0001$), independentemente da queixa de dispepsia, sintoma que motivou a prescrição do IBP. O mecanismo dessa alteração parece ser a ocorrência de disbiose intestinal, que permite a exposição da barreira gastrointestinal a toxinas e a translocação bacteriana. Esse efeito parece agravado frente à associação IBP

e AINES. O aumento da permeabilidade intestinal provocado pelo AINES é potencializado pela disbiose intestinal causada pela inibição ácida, tanto da mucosa gástrica, quanto de possíveis bombas H^+/K^+ -ATPase presentes na mucosa cólica^{33,65,66}. Por ser uma droga amplamente utilizada, os autores sugerem a suspensão dos IBP antes da coleta de fCAL, como forma de aumentar a especificidade do exame.

No presente estudo, os IBP foram utilizados por 44,8% dos pacientes, em sua maioria para proteção gástrica devido a elevada prevalência do uso de AINES. A concomitância do uso IBP e AINES se deu em 35,8% dos pacientes. Já o AAS, foi utilizado por 7,5% como profilaxia cardiovascular primária ou secundária. Em nenhum dos grupos de pacientes houve associação do uso desses medicamentos com os valores de fCAL.

O estudo apresentou como principais limitações o pequeno tamanho amostral de pacientes incluídos, a avaliação intestinal realizada apenas pela colonoscopia e, portanto, restrita ao íleo terminal e cólons e a análise da histologia feita por apenas um único patologista. O pequeno tamanho amostral pode ter prejudicado o ajuste de fatores de confusão, dentre eles a avaliação do impacto do tratamento das EpA nos níveis de fCAL ou mesmo a associação entre AINES e a presença de inflamação microscópica e endoscópica.

6 CONCLUSÃO

O estudo permite concluir que a fCAL é um biomarcador útil para avaliar a inflamação intestinal microscópica no paciente com EpA. Valores acima de 95 $\mu\text{g/g}$ podem ser utilizados para indicação conscienciosa de colonoscopia na avaliação da possível inflamação intestinal microscópica nestes pacientes. Existe ainda uma associação dessa proteína à inflamação macroscópica com valor de p limítrofe. Os AINES, possíveis fatores de confusão na avaliação da inflamação intestinal, no presente estudo, não foram associados de forma significativa a variações nos níveis do fCAL. A atividade de doença articular, seja ela axial ou periférica, tampouco se associou ao aumento de fCAL ou presença de inflamação intestinal, endoscópica ou histológica

Estudos prospectivos que avaliem a evolução destes pacientes com inflamação intestinal microscópica oligossintomática são desejáveis e de importância para a elucidação da história natural dessa associação: EpA-DII.

7 REFERÊNCIA

1. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):451–471. doi:10.1016/j.berh.2006.03.010.
2. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-D’Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis - Frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435–444. doi:10.3109/00365521.2011.648953.
3. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, 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(6):777–783. doi:10.1136/ard.2009.108233.
4. Van Praet L, Van Den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414–417. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202135.
5. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65–73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582.
6. Wendling D. The gut in spondyloarthritis. *Jt Bone Spine*. 2016;83(4):401–405. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.017.
7. Van Praet L, Jacques P, Van Den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):288–295. doi:10.1038/nrrheum.2012.42.
8. Praet L Van, Jans L, Carron P, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex : results from the GIANT cohort. 2014:1186–1189. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203854.
9. Mielants H, Veys EM, De Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2266–

2272.

10. Cypers H, Varkas G, ... F van DB-A&, 2015 U. Microscopic Bowel Inflammation in Spondyloarthritis As a Baseline Predictor of Anti-tnf Response. *InsightsOvidCom*. <https://insights.ovid.com/arthritis-rheumatology/arrh/2015/10/001/microscopic-bowel-inflammation-spondyloarthritis/2047/01781602>.
11. Varkas G, Van Praet L, Cypers H, Elewaut D. Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Z Rheumatol*. 2013;72(6):524–529. doi:10.1007/s00393-012-1114-5.
12. Vilela EG, da Gama Torres HO, Martin FP, de Lourdes de Abreu Ferrari M, Andrade MM, da Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(9):872–881. doi:10.3748/wjg.v18.i9.872.
13. Sergio P, Panizza B. Inflammatory Bowel Disease : Current Role of Imaging in Diagno- sis and Detection of Complications 1. 2017:701–702.
14. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease : Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(7):556–585. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020.
15. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1190–1198. doi:10.1002/ibd.20933.
16. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364–368. doi:10.1136/gut.2004.043406.
17. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;62(12):1806–1816. doi:10.1136/gutjnl-2012-303957.
18. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of

- inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571–607.
doi:10.1136/gut.2010.224154.
19. Köbis E, Köbis MA. Overshoot optimized newmark-type methods. *Investig Operacional*. 2018;39(3):391–410. doi:10.1002/ibd.22917.
 20. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1894–1899. doi:10.1002/ibd.22861.
 21. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(55). doi:10.3310/hta17550.
 22. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis? *J Crohn’s Colitis*. 2010;4(2):144–152. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.008.
 23. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(1):71–74. doi:10.17305/bjbms.2016.752.
 24. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6). doi:10.1186/ar4106.
 25. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1357–1362. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208025.
 26. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):21. doi:10.1186/s13075-017-1223-2.
 27. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, et al. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and

- may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2017;00(00):1–8. doi:10.1080/03009742.2017.1299216.
28. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher PAL. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Intake According to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score in Clinical Trials Evaluating Tumor Necrosis Factor Blockers : Example of Etanercept in Advanced Ankylosing. 2012;64(2):290–294. doi:10.1002/acr.20671.
 29. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172–1178. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.020.
 30. Vane J. Leading article COX-1 and COX-2 products in the gut : therapeutic impact of COX-2 inhibitors. 2000:320–325.
 31. Mahadevan U, Loftus E V, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. 2002;97(4):0–4.
 32. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Kim D, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.049.
 33. Verhaegh BPM, Vries F De, Masclee AAM, Keshavarzian A, Boer A De, Souverein PC. Alimentary Pharmacology and Therapeutics High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. 2016;(February). doi:10.1111/apt.13583.
 34. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. 2013;15(Suppl 3):1–8.
 35. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. 2016:239–254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213.
 36. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. ORIGINAL ARTICLE A Long-term Cohort Study of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Disease Activity in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease. 2004;10(6):751–757.

37. Miedany Y El, Youssef S, Sc M, Ahmed I, Gaafary M El, Miedany E. The Gastrointestinal Safety and Effect on Disease Activity of Etoricoxib , a Selective Cox-2 Inhibitor in Inflammatory Bowel Diseases. 2006;(4):311–317. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x.
38. Randomized RA, Study P, Sandborn WJ, et al. Safety of Celecoxib in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study. 2006;3565(05):203–211.
39. Rudwaleit M, Heijde D Van Der, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. 2009;(part II):777–783. doi:10.1136/ard.2009.108233.
40. Rudwaleit M, Heijde D Van Der, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. 2011;27:25–31. doi:10.1136/ard.2010.133645.
41. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. 2009:18–24. doi:10.1136/ard.2008.094870.
42. Measures O. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. 2018;0(0):2011–2012. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213184.
43. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA / DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. :1441–1448. doi:10.1136/ard.2009.122259.
44. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting , analysing and reporting NSAID intake in clinical trials / epidemiological studies in axial spondyloarthritis. 2011:249–251. doi:10.1136/ard.2010.133488.
45. Shinjo SK, Gonçalves R, Gonçalves CR. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(5):340–346. doi:10.1590/S0482-50042006000500007.

46. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJM. Faecal calprotectin : comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. 2013;51(4):825–831. doi:10.1515/cclm-2012-0386.
47. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut*. 1987;28(4):394–401. doi:10.1136/gut.28.4.394.
48. Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, et al. Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(1):28–32. doi:10.3109/00365521.2015.1066421.
49. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn ' s disease. 2000:506–513.
50. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, et al. From bench to bedside : F ecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. 2018;24(33):3681–3694. doi:10.3748/wjg.v24.i33.3681.
51. Angelo FD, Louis J. Calprotectin in Daily Practice : Where Do We Stand in 2017 ? 2017:293–301. doi:10.1159/000476062.
52. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2017:1–9. doi:10.1186/s13075-017-1223-2.
53. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(1):48–55. doi:10.1080/03009742.2017.1299216.
54. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: The SpACE capsule study. *J Rheumatol*. 2018;45(4):498–505. doi:10.3899/jrheum.161216.
55. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R261. doi:10.1186/ar4106.

56. Espinosa M, Giraldez CR, Merino C, Antoran BR, Campos J. Utility of Fecal Calprotectin Levels for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Spondylorthritis. 12:8–9.
57. O.M. D, R. A, Y. W, R.P.H. L. What factors might contribute to borderline faecal calprotectin levels? *J Crohn's Colitis*. 2012;6:S56. doi:10.1016/S1873-9946(12)60134-2.
58. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362–366. doi:10.1136/gut.45.3.362.
59. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(12):1569–1582. doi:4453 [pii].
60. Disease B. Selective Use of Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Inflammatory Bowel Disease. 2006:157–159.
61. Shin SJ, Noh C, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. enteropathy. 2017;15(4):446–455.
62. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. :965–967.
63. Smecuol E, Ines M, Sanchez P, et al. Low-Dose Aspirin Affects the Small Bowel Mucosa: Results of a Pilot Study With a Multidimensional Assessment. *YJCGH*. 2009;7(5):524–529. doi:10.1016/j.cgh.2008.12.019.
64. Poullis A, Foster R, Mendall MA. Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited. 2003:573–574. doi:10.1097/01.meg.0000059108.41030.23.
65. Handa O, Naito Y, Fukui A, Omatsu T, Yoshikawa T. The impact of non steroidal anti inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. 2014;54(1):6–10. doi:10.3164/jcbn.13.
66. Microbiome G. HHS Public Access. 2017;22(2):1–15. doi:10.1016/j.cmi.2015.10.003.The.

67. Brookes MJ, Whitehead S, Gaya DR, Hawthorne AB. Practical guidance on the use of faecal calprotectin. 2018:87–91. doi:10.1136/flgastro-2016-100762.
68. Praet L Van, Bosch F Van Den, Mielants H, Elewaut D. Mucosal Inflammation in Spondylarthritides : Past , Present , and Future. 2011:409–415. doi:10.1007/s11926-011-0198-2.

8 APÊNDICES

APÊNDICE A: Formulário de coleta de dados

GRUPO EM ESTUDO

Paciente: _____ F M

Registro: _____ Idade: _____ DN: ____/____/____

Telefone: _____ Tabagista () S () N

Diagnóstico

EPA: _____

Início sintoma: _____

Manifestação axial () S () N

BASDAI: _____

ASDAS PCR: _____

BASMI : _____

Manifestação periférica () S () N

DAPSA: _____

Já teve:

Psoríase () S () N

Eritema nodoso: () S () N

Uveíte () S () N

Sintoma intestinal: () S () N

Dor abdominal: () S () N

Epigastralgia: () S () N

Sangue nas fezes: () S () N

Pirose: () S () N

Constipação recente: ()S ()N

Diarreia crônica: ()S ()N

Medicamentos EPA:

Biológico: ()S ()N

Início: _____

dose: _____

Corticoide: ()S ()N Dose: _____

Metotrexato: ()S ()N Dose: _____

Azatioprina: ()S ()N Dose: _____

Ciclosporina: ()S ()N Dose: _____

AINES: N S Qual: _____. Dose: _____

Tempo de uso: _____

NSAID. score: _____

Outros: _____

Exames:

Colono prévia N S Data: ____ / ____ / ____

Descrição: _____

Laboratório:

Retorno:

Exame/ data

Calprotectina F

Calprotectina S

PCR

Hemograma

Hb:

GL:

Plaq:

HLA B27

ASCA / pANCA

RNI

GRUPO SEM EPA COM AINES

Paciente _____ F M

Registro: _____ Idade: _____ DN: ____/____/____

Telefone: _____ Tabagista () S () N

Comorbidades:

HAS: () S () N

DM: () S () N

Hipotireoidismo () S () N

DAC: () S () N

Outras:

Sintoma intestinal: () S () N

Dor abdominal: () S () N

Constipação recente: () S () N

Diarreia crônica: () S () N

Emagrecimento () S () N

Sangue nas fezes: () S () N

AINES: N S Qual: _____

Dose: _____

Tempo de uso: _____

NSAID score: _____

Outros:

Exames:

Laboratório:

Exame/ data

Calprotectina F

Calprotectina S

PCR

Hemograma

Hb

GL

Plaq

Colono HC - N S Indicação: _____ Data: ____/____/____

Descrição: _____

Anatomopatológico HC:

Data: ____/____/____

Descrição: _____

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(GRUPO EM ESTUDO)

Você, _____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que tem como objetivo investigar o papel de um biomarcador nas fezes (calprotectina fecal) nas espondiloartrites. Trata-se de marcador de inflamação intestinal que pode ser útil na avaliação da sua doença.

Sua participação neste estudo é voluntária e gratuita. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado. O estudo constituirá em permitir que as informações sobre a sua doença contidas no seu prontuário sejam utilizadas na pesquisa, sejam coletados exames de fezes para dosagem de calprotectina, respondidas algumas perguntas de um questionário e realizado colonoscopia com biópsias para avaliação de inflamação da mucosa intestinal. Os riscos associados à pesquisa são: desconforto da coleta do exame de fezes, risco de desidratação durante a realização do preparo intestinal, riscos relacionados ao procedimento de sedação profunda durante a colonoscopia e sangramento nas biópsias intestinais. Para evitar possíveis danos, participarão apenas os pacientes sem risco anestésico aumentado (ASA I ou II) e que não fazem uso de medicação anticoagulante. Vocês serão orientados e supervisionados na realização do preparo intestinal no momento de entrada no estudo e no dia anterior ao início do preparo via ligação telefônica. Os custos serão minimizados pelo fornecimento de recipientes para coleta de fezes e dos medicamentos do preparo intestinal. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Os médicos responsáveis pela pesquisa poderão ser contatados através de dos telefones 3409- 9403. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais é 34094592, em caso de dúvidas.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu, _____, registro _____ do Hospital das Clínicas da UFMG, após esclarecido sobre a pesquisa, aceito a participar do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das informações clínicas e laboratoriais da minha doença e dos resultados obtidos com o tratamento.

____/____/____

Assinatura do voluntário

Pesquisadores responsáveis:

1. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari e-mail: lferrari@medicina.ufmg.br

2. Júlia Faria Campos e-mail: j.fariacampos@gmail.com

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 2º andar ala oeste CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – Mg

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(GRUPO SEM EPA EM USO DE AINES)

Você, _____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, foi convidado para participar de um projeto de pesquisa e tem o direito de saber sobre sua participação.

O projeto tem como objetivo avaliar as alterações de um biomarcador (calprotectina fecal) nos pacientes que fazem uso de antiinflamatórios. Trata-se de marcador de inflamação intestinal que pode ser útil para avaliação de uma doença conhecida com espondiloartrite.

Sua participação neste estudo é voluntária e gratuita. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado. Ela constituirá em permitir que as informações sobre a sua doença contidas no seu prontuário sejam utilizadas na pesquisa, dentre elas exames anteriores seus tais como hemograma e proteína C reativa, sejam coletados exames de fezes para avaliação da calprotectina fecal e sejam respondidas algumas perguntas de um questionário. Os riscos associados à pesquisa são: desconforto e inibição da coleta do exame de fezes. Para evitar possíveis danos, o participante coletará o exame de fezes no domicílio que será entregue ao pesquisador na consulta posterior no ambulatório. Os custos serão minimizados pelo fornecimento de recipientes para coleta de fezes. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Os médicos responsáveis pela pesquisa poderão ser contatados através de dos telefones 3409- 9403. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais é 34094592, em caso de dúvidas.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu, _____, registro número _____ do Hospital das Clínicas da UFMG, após esclarecido sobre a pesquisa, aceito a participar do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das informações clínicas e laboratoriais da minha doença e dos resultados obtidos com o tratamento.

___/___/___

Assinatura do voluntário

Pesquisadores responsáveis:

1. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari e-mail: lferrari@medicina.ufmg.br

2. Júlia Faria Campos e-mail: j.fariacampos@gmail.com

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 2º andar ala oeste

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

9 ANEXOS ANEXO A: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O uso da calprotectina fecal como biomarcador para diagnóstico de inflamação intestinal no paciente com espondiloartrite.

Pesquisador: MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82193417.3.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.510.480

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto para investigar a relação entre doença inflamatória articular e doença inflamatória intestinal. Os autores propõem estudar o comportamento da calprotectina, uma proteína presente em células inflamatórias como neutrófilo, como biomarcador da doença inflamatória intestinal associada a espondiloartrites (EPA). No projeto, pacientes com EPA serão convidados a participar como voluntários e submetidos a avaliação colonoscópica com biópsia intestinal para verificação de sinais de inflamação intestinal. Além disso, os pacientes serão avaliados quanto aos níveis de calprotectina nas fezes através de kit comercial. Os dados serão avaliados quanto a associação entre si e com fatores como hemograma, score clínico da EPA, presença de HLA B27, etc.

Serão estudados 3 grupos distintos:

Grupo estudo: formado por pacientes com diagnóstico de espondiloartrites axial ou periférica.

Grupo controle 1: formado por indivíduos sem qualquer doença reumatológica ou gastrointestinal conhecidas. Colonoscopia será realizada nesse grupo apenas se for indicada pelo médico assistente por algum outro motivo de saúde.

Grupo controle 2: formado por pacientes sem diagnóstico de espondiloartrites ou doença gastrointestinal mas que estejam em uso de antiinflamatório não esteroidal há pelo menos 15 dias.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: ccep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.510.480

Critério de Inclusão:

- Pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico espondiloartrite axial ou periférica

Critério de Exclusão:

- Pacientes que não concordarem em participar do estudo;
- Pacientes com espondiloartrites e diagnóstico estabelecido de Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa).
- Pacientes com outras doenças conhecidas do trato gastrointestinal (colite microscópica, colite eosinofílica, infecções)
- Pacientes com risco aumentado para realização de colonoscopia – ASA III e ou em uso de anticoagulantes (marevan, xarelto, enoxaparina e outros).
- Gestantes.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

- Pacientes com espondiloartrite terão calprotectina fecal mais elevada que o grupo controle ou pacientes em uso de AINES
- O nível mais elevado de calprotectina terá correlação com a presença de inflamação intestinal micro ou macroscópica

Objetivo Primário:

Avaliar o valor da calprotectina fecal em prever atividade inflamatória intestinal (macro e microscópica) em paciente com espondiloartrites e estabelecer um valor de corte que possibilite o diagnóstico precoce de acometimento intestinal.

Objetivo Secundário:

- Estabelecer os níveis de calprotectina associados à atividade inflamatória intestinal microscópica no paciente com espondiloartrites
- Estabelecer os níveis de calprotectina associados à atividade inflamatória intestinal endoscópica no paciente com espondiloartrites
- Avaliar a influência do uso de antiinflamatório não esteroidal nos níveis de calprotectina fecal.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coop@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.510.480

- Avaliar se outros parâmetros laboratoriais tais como hemograma, PCR e HLA-B27 nos pacientes com espondiloartrites estão relacionados à atividade inflamatória intestinal.
- Avaliar por meio dos índices de atividade da doença articular (BASDAI, ASDAS PCR, DAS 28) a relação entre doença articular em atividade e presença ou não de inflamação intestinal

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do estudo estão relacionados ao risco de realização do preparo intestinal tais como desconforto abdominal, diarreia e desidratação e os riscos inerentes a colonoscopia diagnóstica (sedação profunda e sangramento aumentado pela coleta de biópsias). Eles serão minimizados pela seleção rigorosa de pacientes ASA I e II, sem uso de medicações anticoagulantes, que serão orientados quanto à realização adequada do preparo intestinal com antecedência e na véspera pelo telefone.

Benefícios:

Os benefícios do estudo são a possibilidade de desenvolver um marcador não invasivo (calprotectina fecal) com sensibilidade e especificidade adequadas para o rastreio de inflamação intestinal nos pacientes com EPA, subgrupo que apresenta risco aumentado de desenvolvimento de DII e pior prognóstico frente ao seu surgimento. Para o paciente individualmente o benefício é possibilidade de diagnóstico precoce de inflamação intestinal subclínica ou oligossintomática, a prevenção de câncer colorretal naqueles com histórico familiar positivo, pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva ou idade igual ou superior a 50 anos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se projeto relevante com possibilidade de contribuir com a melhora do atendimento de pacientes com Espondiloartrites.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

TCLE – Inadequado

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sít 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.510.400

Projeto completo – Adequado

Autorização do GEP-HC/Ebser – Adequado

Compromisso da gerência do HC – Adequado

Folha de rosto – Adequado

Parecer consubstanciado do Departamento da Pós Graduação da Saúde do Adulto – Adequado

Foram ainda apresentados

Declaração de infraestrutura

Aprovação pelo Departamento de Clínica Médica

Autorização do Instituto Alfa onde esclarece que o projeto não prevê gastos ao hospital

Anuência do Serviço de Reumatologia onde também explicita que "não serão utilizados recursos físico, humanos ou materiais além do necessário ao atendimento dos pacientes".

Não foi apresentado orçamento

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo a aprovação do projeto.

TCLE:

a) O TCLE deve ser em forma de convite: "você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa", nunca "você foi escolhido".

b) Explicar ao voluntário que o projeto é avaliar o papel da calprotectina nas EPAs não é correto. A calprotectina, conforme o próprio projeto informa, está sendo investigada como um biomarcador de possível DII associado a EPA. O TCLE deve ser preciso nas suas informações.

c) O TCLE não deve se referir ao voluntário na terceira pessoa passiva, como "o paciente". Refira-se sempre de forma direta ao mesmo utilizando pronomes como "você".

d) O TCLE deve explicar todos os procedimentos a que os voluntários serão submetidos. No projeto menciona-se que os voluntários submetidos a avaliação de score clínicos através de questionários, mas esse procedimento não está descrito no TCLE. A menos que tais informações sejam obtidas na papeleta do participante, esse procedimento deve ser mencionado no TCLE.

e) O TCLE deve deixar claro que os voluntários não podem ter gastos para participar da pesquisa. Esclarecer se haverá necessidade dos voluntários irem ao hospital para entregar amostras ou fazer

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad S1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4582

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.510.480

exames. Nesses casos, o gasto com transporte deverá ser ressarcido.

f) Esclarecer que o COEP deve ser consultado em caso de dúvidas éticas

g) Pagar e, se houver mais de uma página, colocar espaço para rubrica na página não assinada. A assinatura deve preferencialmente vir na última página.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1093172.pdf	07/01/2018 18:29:06		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	GEPnovo.pdf	07/01/2018 18:26:53	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_estudo_Platbrasil.docx	07/01/2018 18:26:05	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	12/11/2017 21:29:19	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_gonzaga.pdf	12/11/2017 21:23:25	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_gilda.pdf	12/11/2017 21:21:45	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_alfa.pdf	12/11/2017 21:20:18	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e	parecer_departamento.pdf	12/11/2017 21:18:05	MARIA DE LOURDES DE	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.510.480

exames. Nesses casos, o gasto com transporte deverá ser ressarcido.

f) Esclarecer que o COEP deve ser consultado em caso de dúvidas éticas

g) Pagar e, se houver mais de uma página, colocar espaço para rubrica na página não assinada. A assinatura deve preferencialmente vir na última página.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1003172.pdf	07/01/2018 18:29:06		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	GEPnovo.pdf	07/01/2018 18:26:53	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_estudo_Platbrasil.docx	07/01/2018 18:26:05	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	12/11/2017 21:29:19	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_gonzaga.pdf	12/11/2017 21:23:25	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_gilda.pdf	12/11/2017 21:21:45	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_alfa.pdf	12/11/2017 21:20:18	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Declaração de Instituição e	parecer_departamento.pdf	12/11/2017 21:18:05	MARIA DE LOURDES DE	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.510.490

Infraestrutura	parecer_departamento.pdf	12/11/2017 21:18:05	MARIA DE LOURDES DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_coop.pdf	12/11/2017 21:16:53	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	12/11/2017 21:15:45	MARIA DE LOURDES DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	clm.pdf	12/11/2017 21:12:04	MARIA DE LOURDES DE ABREU FERRARI	Aceito
Outros	821934173aprovacaoassinada.pdf	23/02/2018 15:05:22	Vivian Resende	Aceito
Outros	821934173parecerassinado.pdf	23/02/2018 15:05:30	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Fevereiro de 2018

**Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

ANEXO B: Certificados de apresentação do trabalho em Congresso Nacional e Internacional



O CURSO DAS ESPONDILOARTRITES ALÉM DO ACOMETIMENTO AXIAL

SIMPÓSIO CIENTÍFICO

Dia 7 de setembro, às 13h00
Sala 9 - 2º Andar

13h00

ABERTURA

Dr. Flavio Melo (Chairman)

13h05

A EVOLUÇÃO DA ESPONDILOARTRITE E O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E NO PLANEJAMENTO FAMILIAR

Dr. Gustavo Resende

13h20

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

Dr. Ivânio Pereira e Dra. Julia Faria Campos

13h35

ALGORITMO DE TRATAMENTO NA ESTRATÉGIA TREAT TO TARGET (CRIB & CRADLE)

Dr. Rodrigo Luppino

13h50

PERGUNTAS E RESPOSTAS

Evento destinado aos profissionais de saúde. Convite pessoal e intransferível.



Eleventh International Congress on Spondyloarthritis

October 4-6, 2018
Gent, Belgium

Presidents

Maxime Brehan
Dept. of Rheumatology Hôpital Ambroise Paré
University of Versailles-Saint-Quentin-Andrézieux-Bellancourt
France

Helena Marzo-Ortega
Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals Trust
and Leeds Institute of Rheumatology and Musculoskeletal Sciences,
University of Leeds, UK

Local Organising Committee

Dirk Elewaut
Filip Van der Burch
Dept. of Rheumatology
Ghent University, Belgium

Abstracts

	Page no.
Invited Lectures (INV1 – INV27)	690
Oral Presentations (O1 – O13)	695
Poster Presentations (P1 – P166)	702
Author Index	758

Clinical and Experimental Rheumatology 2018, 36: 689-762.

Poster Presentations

HAQ scores were significantly lower in patients with PsA who met MDA than those who did not achieve MDA ($p=0.05$). The pain, physical activity and fatigue subscores of NSP and HAQ scores were significantly lower in patients with PsA in remission or LDA in defined (DAS28-CRP < 2.6), but no statistically significant difference was observed between patient's groups with or without in DAS28-CRP remission in the terms of their duration, structural erosion, social activities subscores of NSP, PAINQ, SF36-mental component, FSS, DASH, HAQ, HAQ-Disruption and HAQ-Activity scores ($p>0.05$). There was no statistically significant difference with respect to the fatigue, sleep disturbance, emotional structure, social activities subscores of SHH, PAINQ, SF36 mental component, FSS, DASH, HAQ, HAQ-Disruption and HAQ-Activity scores in patients with and without DAS28 remission, although pain and physical activity subscores of NSP were significantly lower in DAS28 remission group ($p=0.03$). 85.2% of patients in DAS28-CRP remission had high rate for depression and 82.0% for anxiety. 75% of patients in DAS28 remission had high rate for depression and 57% for anxiety.

Conclusions: Due to facts that disease course and clinical manifestation of patients with PsA are highly heterogeneous, it is very difficult to measure all aspects of disease by using current outcome measures. In patients with PsA despite achieving remission or LDA, some levels of fatigue, poor HRQL and the risk of depression and anxiety are present. These residual symptoms may result in a negative effect on patient daily activity, productivity and also on ongoing disease burden.

P47

FECAL CALPROTECTIN, A USEFUL BIOMARKER OF MICROSCOPIC BOWEL INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

Carpen OJ, Roszko G.G., Lape LA, Cavallaro S.C., Barbosa A.J.A., Ferraz M.L.A.
Hospital de Clinicas de UFMS, Dept. of Gastroenterology and Hepatology, BMS, Mato Grosso do Sul, Brazil

Introduction: Microscopic bowel inflammation is present in up to 60% of patients with spondyloarthritis and it may be associated with more severe disease and higher risk of developing inflammatory bowel disease. It was conducted a study to determine the values of fecal calprotectin that are sensitive to microscopic bowel inflammation in patients with spondyloarthritis, treated or not with NSAIDs.

Materials and Methods: Fecal calprotectin measurement and deoxyribonuclease with endoglycospol were performed in 51 patients with SpA (38 with Ankylosing Spondylitis and 13 with Psoriasis Arthritis) in terms of presence of microscopic and endoscopic signs of bowel inflammation.

Results: A total of 44 (86%) patients presented with microscopic bowel inflammation and 13 (25%) presented with moderate/severe ulcer at the colonoscopy. Fecal calprotectin levels were significantly higher in patients who presented with microscopic inflammation compared to those without inflammatory findings in the sigmoid ($p=0.0002$) and only marginally higher in patients with endoscopic signs of inflammation (moderate and severe) compared to those without these lesions in the deoxyribonuclease ($p=0.07$). A cutoff of 96 ng/g of fecal calprotectin was able to predict histological bowel inflammation with 79% sensitivity and 67% specificity. There was no significant difference in fecal calprotectin levels between patients treated or not with NSAIDs.

Conclusions: Patients with spondyloarthritis are at increased risk of developing inflammatory bowel disease. The highest prevalence of microscopic bowel inflammation is these group of patients, treated or not with NSAIDs, may be an early sign of this increased risk. The measurement of fecal calprotectin in patients with spondyloarthritis, without known gastrointestinal disease, may be useful in the stratification of those with higher risk of presenting with microscopic bowel inflammation and could be helpful in the diagnosis, indication of colonoscopy. The results of this study support the use of fecal calprotectin as a valuable biomarker of early intestinal inflammation in patients with spondyloarthritis.

P48

UNDIFFERENTIATED SPONDYLOARTHRITIS IN BRAZILIAN PATIENTS – PREDICTORS OF PERSISTENT DISEASE COMPARED TO REMISSION AFTER EIGHT YEARS OF FOLLOW-UP

de Oza Lapi W., Romagnolo C.A.S., Kakefani A.M., Cavallaro M.A.P., Roszko G.G. Unit of Rheumatology, Dept. of Laboratory Science, Federal University of Mato Grosso, Mato Grosso, Brazil

Introduction/Aim: In previous published data, we have shown that in predominantly female African Brazilian patients with undifferentiated spondyloarthritis (USpA), the progression rate to ankylosing spondylitis (AS) was 25% after eight years of follow-up. However pain and low grade radiographic alterations, but not HLA-B*27, were statistically associated with progression to AS, as defined by the modified New York Criteria (1). In the present analysis, we focus on the characteristics associated with persistent disease compared to remission in Brazilian patients with USpA during an eight year follow-up period.

Materials and Methods: Patients fulfilling the European Spondyloarthritis Study Group Classification Criteria were enrolled. Remission was defined as the absence of symptoms without medications for at least one year. Results from patients were seen at baseline, and 14 patients participated in the follow-up study. The Assessment of SpA International Society (ASAS) classification criteria for axial SpA were fulfilled by 77% of patients and the ASAS criteria for peripheral SpA were fulfilled by 39%. Twenty three (66%) were female, and there were 24 (66%) African Brazilians enrolled. HLA-B*27 was positive in 18 (45%) patients. At disease onset, the first presenting symptoms were joint peripheral manifestations in 26 (77.2%) patients. After the study period, axial disease (total + peripheral) predominant occurring in 23 (69.4%) patients. After eight years, six (16.7%) of 36 patients entered remission and 30 (83.3%) patients had persistent disease, nine (25%) of them were classified as having AS. HLA-B*27 positivity (56.7% vs 69%, $p=0.02$) and use of oral corticosteroid at baseline (45.3% vs 19%, $p=0.004$, "yes") were associated by logistic SV compared to remission. **Conclusion:** Thus, in this predominantly female African Brazilian patients with USpA, the presence of HLA-B*27 was a predictor of persistent disease compared to remission, besides it was not associated with the progression to AS.

References

1. de Oza LAPI W, de MOURA BOMFIM D, Cavallaro AM et al. Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study. *Rheumatol Int* 2014; 34(7): 1014-23.

P49

SERUM mR-214 AS A NOVEL NONINVASIVE BIOMARKER FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS

Tan J.H., Koike H., Jia H.M., Cho Y.N., Lee S.S., Park Y.W., Kim T.J.
Dept. of Rheumatology, Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju, South Korea

Introduction: Recently, the discovery of mRNAs (mR) has paved a new way for the diagnosis of various other diseases. However, the global serum mR pattern in AS patients has rarely been determined. So, the aim of this study was to find AS-specific mR in the sera of patients with AS.

Materials and Methods: Total RNA was isolated from whole sera in AS patients, in patients with RA, and in healthy controls (HC), using miRCA technology.

