

Ricardo da Cruz Lage

**AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE PACIENTES COM
ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA – OITO ANOS DE
SEGUIMENTO**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte – MG
2012**

Ricardo da Cruz Lage

**AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE PACIENTES COM
ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA – OITO ANOS DE
SEGUIMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio P. Carvalho
Co-orientadora: Profa. Dra. Adriana Maria Kakehasi

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte – MG
2012**

L174a Lage, Ricardo da Cruz.
Avaliação longitudinal de pacientes com espondiloartrite
indiferenciada [manuscrito]: oito anos de seguimento . / Ricardo da Cruz
Lage. - - Belo Horizonte: 2012.

88f.: il.

Orientador: Marco Antonio Parreiras de Carvalho.

Co-Orientadora: Adriana Maria Kakehasi.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Espondiloartropatias/diagnóstico. 2. Antígeno HLA-B27. 3.
Evolução Clínica. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Carvalho, Marco Antonio
Parreiras de. II. Kakehasi, Adriana Maria. III. Universidade Federal de
Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 725

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-reitor: Prof. Ricardo Santiago Gomez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

COORDENAÇÃO DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representantes Docentes:

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profa. Suely Meireles Rezende

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Representante Discente:

William Pedrosa de Lima



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Marco Antônio Parreiras de Carvalho, Adriana Maria Kakehasi, Cristina Costa Duarte Lanna e Percival Degrava Sampaio Barros, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA – OITOS ANOS DE SEGUIMENTO”**, apresentada pelo mestrando **RICARDO DA CRUZ LAGE**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de março de 2012.


Prof. Marco Antônio Parreiras de Carvalho
Orientador


Prof. Adriana Maria Kakehasi
Coorientadora


Prof. Cristina Costa Duarte Lanna


Prof. Percival Degrava Sampaio Barros



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RICARDO DA CRUZ LAGE, nº de registro 2010652821. Às oito horas e trinta minutos do dia vinte e oito de março de 2012. reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA – OITOS ANOS DE SEGUIMENTO", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marco Antônio Parreiras de Carvalho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marco Antônio Parreiras de Carvalho – orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Adriana Maria Kakehasi – coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Cristina Costa Duarte Lanna	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Percival Degrava Sampaio Barros	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado Aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de março de 2012.

Prof. Marco Antônio Parreiras de Carvalho – orientador Marco Antonio Parreiras

Profa. Adriana Maria Kakehasi – coorientadora Adriana Maria Kakehasi

Profa. Cristina Costa Duarte Lanna Cristina Lanna

Prof. Percival Degrava Sampaio Barros Percival Degrava Sampaio Barros

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

À Juliana, minha amada, pela confiança e cumplicidade.

Ao pequeno Pedro, que veio dar sentido a tudo isso.

*Aos meus pais e avós por me ensinarem, dia após dia, que a felicidade está
nas coisas simples da vida.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus tios e tias, “pais e mães do coração”, pelo carinho, pelo amor e pelo suporte que me deram para conquistar meus objetivos.

À família Silva Fraga que me acolheu como filho, pelo exemplo de perseverança, honestidade e sucesso através do trabalho.

Ao orientador, Prof. Marco Antônio Parreiras de Carvalho, mestre e amigo, por ter acreditado neste projeto e pelo exemplo de ética e dedicação aos pacientes.

À co-orientadora, Profa. Adriana Maria Kakehasi, pela competência e pela forma como enriqueceu o trabalho.

Ao amigo reumatologista Carlos Alexandre de Souza Bomtempo que foi o grande precursor deste trabalho.

À Profa. Cristina Costa Duarte Lanna, chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo incentivo e pela serenidade com que sempre absorve as nossas demandas.

Aos preceptores e ex-preceptores do Serviço de Reumatologia, em especial: Caio Moreira, Gilda Aparecida Ferreira, Flávia Patrícia Sena Teixeira, Maria Raquel da Costa Pinto, Débora Cerqueira Calderaro, Leandro Augusto Tanure e Rejane Pinheiro Damasceno pelos ensinamentos e pelo apoio.

Aos colegas de ambulatório Gustavo Gomes Resende, Fabrícia Fonseca Simil e Daniela Castelo Azevedo pela ajuda com o seguimento dos pacientes e pelo bom papo.

À Profa. Rosa Weiss Telles pela amizade, disponibilidade e pela valorosa consultoria nas análises estatísticas.

Aos residentes e ex-residentes do Serviço de Reumatologia por contribuírem para o bom andamento da pesquisa e pelo estímulo ao aprimoramento constante.

À secretária do Serviço de Reumatologia, Neusa Beata de Almeida Nunes, pela eficiência, dedicação e por cuidar de todos nós.

Aos pacientes por nos confiarem informações tão preciosas e por nos permitirem crescer como profissionais e como pessoas.

RESUMO

Introdução: Espondiloartrite indiferenciada (EI) refere-se ao quadro clínico apresentado por pacientes com sintomas e sinais sugestivos de espondiloartrite (EpA), mas que não preenchem critérios para uma das doenças estabelecidas do grupo, ou seja, a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriásica (AP), a artrite reativa e a artrite das doenças inflamatórias intestinais. Sabe-se que a incidência e o espectro de manifestações das EpA apresentam variações de acordo com o grupo étnico acometido. Os estudos brasileiros de pacientes com EI são provenientes de um único centro. Num país de dimensões continentais como o Brasil, considerando a intensa miscigenação, é importante descrever as características da EI em diferentes regiões, com subgrupos distintos de pacientes. **Objetivos:** Descrever as manifestações e a evolução de pacientes brasileiros com EI, durante oito anos de seguimento. **Métodos:** Foram incluídos pacientes que preenchessem critérios para EpA, segundo o Grupo Europeu para Estudo das EpA, mas que não preenchessem critérios para uma das doenças estabelecidas do grupo. Foram avaliados no momento basal, após 2,5 anos e após 7,7 anos de seguimento. Radiografias das articulações sacroilíacas foram realizadas em cada tempo de avaliação. **Resultados:** Quarenta pacientes foram examinados no momento basal e 36 participaram do acompanhamento. Vinte e três (58%) pacientes eram do sexo feminino, 16 (40%) eram brancos e 24 (60%) afro-brasileiros, sendo o HLA-B27 positivo em 18 (45%). A artrite periférica foi a manifestação inicial mais frequente (20/55,6%), seguida da entesite de calcâneos (13/36,1%). Dor lombar inflamatória (DLI) foi o primeiro sintoma em oito (22,2%) pacientes e dor na nádega em três (8,3%). Após o período do estudo, a entesite ocorreu em 34 (94,5%) pacientes, DLI em 26 (72,2%) e dor na nádega em 14 (39%). Os novos critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) para EpA axial foram preenchidos por 77% dos pacientes e os critérios ASAS para EpA periférica foram preenchidos por 59%. Após 2,5 anos, seis (16,7%) de 36 doentes preencheram os critérios modificados de Nova Iorque para EA e um (2,7%) para AP. Vinte e seis pacientes foram seguidos por 7,7 anos e houve três novos casos de EA, totalizando 10 (27,8%) pacientes com EpA definida ao final dos oito anos. Seis (16,7%) doentes apresentaram remissão dos sintomas. Dor na nádega ($p = 0,006$, OR = 10,55; IC 95%: 2,00 – 65,90) e sacroilíte radiográfica de baixo grau ($p = 0,025$, OR = 11,50; IC 95%: 1,33 – 83,39), no momento basal, associaram-se com EpA definida. **Conclusão:** Neste grupo pacientes com EI, em que se observou uma predominância de mulheres afro-brasileiras, sintomas periféricos iniciais foram seguidos por uma alta prevalência de sintomas axiais durante o acompanhamento. A evidência de sacroilíte clínica ou radiográfica, no momento basal, associou-se com EpA definida.

ABSTRACT

Introduction: Undifferentiated spondyloarthritis (USpA) is used to describe patients with symptoms suggestive of a spondyloarthritis (SpA), but who do not fulfill the classification criteria for the currently established diseases of the group, e.g., ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis and arthritis of the inflammatory bowel diseases. It is known that the incidence and clinical spectrum of SpA show different patterns around world, which are related to the affected ethnic group. Brazilian studies including patients with USpA were performed at only one medical center. In a continental country like Brazil, considering the intense miscegenation, it is important to describe USpA features and outcomes in different regions, with distinct subgroups of patients. **Objectives:** The aim of the present study was to describe the manifestations and outcomes of Brazilian patients with USpA during an eight-year follow-up period. **Methods:** Patients fulfilling the European Study Group Classification Criteria for SpA, but who did not fulfill the criteria for any established diseases of the group were enrolled. Clinical, laboratorial e radiological data were collected using a standard protocol at the baseline, after 2.5 years and after 7.7 years of follow-up. Sacroiliac joints radiographies were taken at each time of evaluation. **Results:** Forty patients were seen at baseline, and 36 participated in the follow-up study. Twenty-three (58%) were female, there were 16 (40%) whites and 24 (60%) African Brazilians enrolled. HLA-B27 was positive in 18 (45%) patients. At disease onset, the predominant symptom was peripheral arthritis (20/55.6%), which was followed by heel pain (13/36.1%). Inflammatory low back pain (ILBP) was the onset symptom in 8 (22.2%) patients, and buttock pain was the onset symptom in 3 (8.3%) patients. After the study period, heel pain occurred in 34 (94.5%) patients, peripheral arthritis occurred in 24 (66.7%) patients, ILBP occurred in 26 (72.2%) patients and buttock pain occurred in 14 (39%) patients. 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 59% of patients. After 2.5 years, 6 (16.7%) of the 36 patients fulfilled the modified New York Criteria for AS, and 1 (2.7%) patient fulfilled the criteria for PsA. Twenty-six patients were followed over 7.7 years, and 3 new cases of AS were classified. A total of 10 (27.8%) patients progressed to definite SpA over the study period. Six (16.7%) patients entered disease remission. Buttock pain ($p = 0.006$, OR = 10.55; 95% CI: 2.00 – 65.90) and low-grade radiographic sacroiliitis ($p = 0.025$, OR = 11.50; 95% CI: 1.33 – 83.39) at baseline were associated with definite SpA. **Conclusion:** Thus, in this Brazilian cohort, which had a predominance of female African Brazilian patients, prevalent peripheral onset symptoms were followed by a high frequency of axial manifestations during the follow-up period. Evidence of clinical or radiological sacroiliitis, at baseline, was associated with progression to definite SpA.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3	ARTIGO	18
3.1	RESUMO.....	19
3.2	ABSTRACT	20
3.3	INTRODUÇÃO	22
3.4	PACIENTES E MÉTODOS	24
3.5	RESULTADOS.....	26
3.6	DISCUSSÃO	30
3.7	ILUSTRAÇÕES	39
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	APÊNDICES	48
	APÊNDICE A – Carta de esclarecimento aos pacientes a respeito do estudo.....	48
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	49
	APÊNDICE C – Projeto de pesquisa.....	50
	APÊNDICE D – Protocolo de coleta de dados	60
	APÊNDICE E – Descrição do acometimento articular periférico	67
	APÊNDICE F – Medidas de mobilidade axial.....	68
	APÊNDICE G - Descrição das manifestações radiográficas	69
	APÊNDICE H – Características associadas com espondiloartrite definida em comparação à remissão da doença.....	70
	APÊNDICE I – Cópia do artigo submetido para publicação	71
	ANEXOS.....	82
	ANEXO A – Critérios de Classificação do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartropatias	82
	ANEXO B – Critérios de Amor para classificação das espondiloartropatias	83
	ANEXO C – Critérios de classificação do grupo ASAS para espondiloartrite axial e espondiloartrite periférica.....	84

ANEXO D – Critérios de Nova York modificados para classificação da espondilite anquilosante.....	85
ANEXO E – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.....	86
ANEXO F – Cópia da carta de aceite do artigo para publicação	88

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As espondiloartrites (EpA) são um conjunto de doenças inter-relacionadas, com características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiográficas semelhantes que permitem classificá-las dentro do mesmo grupo de enfermidades. Dentre essas características, destacam-se: a presença de artrite periférica assimétrica, com envolvimento de grandes articulações, sobretudo dos membros inferiores; o acometimento das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, especialmente do segmento lombar; a extensão do processo inflamatório às ênteses, sítios cartilagosos nos quais tendões e ligamentos unem-se aos ossos; história familiar positiva de EpA; associação com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27); negatividade para o fator reumatóide; manifestações extra-articulares sobrepostas, como a presença de uveíte e de alterações cutâneo-mucosas, intestinais, geniturinárias, neurológicas, renais, cardíacas e pulmonares ^(1, 2).

Entre as doenças estabelecidas do grupo, incluem-se a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa, a artrite psoriásica (AP) e a artrite associada às doenças inflamatórias intestinais. Espondiloartrite indiferenciada (EI) é a denominação dada ao quadro clínico que não se insere nos critérios de classificação propostos para as enfermidades estabelecidas ⁽¹⁻⁴⁾.

A EA predomina em indivíduos caucasianos, do sexo masculino, na proporção de 2 a 4 homens para cada mulher e é considerada o protótipo do grupo das EpA. Usualmente, os sintomas iniciam-se dos 20 aos 35 anos e manifestam-se por dor inflamatória no esqueleto axial com ênfase à inflamação das articulações sacroilíacas. A artrite periférica ocorre em cerca de um terço dos casos, predomina nas grandes articulações dos membros inferiores e tem distribuição assimétrica. Descreve-se uma forte associação com o HLA-B27, positivo em 80 a 98% dos pacientes brancos europeus e em 64 a 79% dos brasileiros com EA ^(1, 5-12).

A artrite reativa é definida como a presença de artrite que ocorre dentro de um mês após uma infecção urogenital ou gastrintestinal. No caso da infecção gastrintestinal, os agentes etiológicos implicados são do gênero *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*. A *Chlamydia trachomatis* tem sido o agente etiológico encontrado nos casos de infecção urogenital. O termo síndrome de Reiter que vinha sendo empregado para definir uma forma clínica de artrite reativa com a tríade artrite, uretrite e conjuntivite, está, praticamente, em desuso. ^(13, 14).

A AP é, basicamente, definida como a presença de artrite axial ou periférica associada a lesões cutâneas atuais ou progressas de psoríase^(15, 16). A associação de artropatia axial ou periférica com a doença de Crohn ou com a retocolite ulcerativa define a artrite das doenças inflamatórias intestinais^(17, 18).

A EI refere-se ao quadro clínico apresentado por pacientes que têm manifestações clínicas, laboratoriais e radiográficas sugestivas de EpA, mas que não se classificam dentro de uma das enfermidades estabelecidas do grupo. Foi primeiramente descrita na década de 1980, mas o conceito só foi consolidado após a publicação dos critérios de classificação de Amor em 1990 e dos critérios do Grupo Europeu para Estudo das EpA (GEEE) em 1991^(1, 3, 4, 19). A EI engloba subgrupos heterogêneos de doentes, com características clínico-epidemiológicas e fatores prognósticos ainda pouco conhecidos. Poderia representar um estágio precoce de uma das doenças estabelecidas do grupo, uma forma frustra que não irá se diferenciar ou uma nova subcategoria de EpA, ainda não descrita⁽²⁰⁾.

Antes da publicação dos critérios de classificação para as EpA, alguns autores, na década de 1980, seguiram pacientes com EI por períodos variáveis de tempo. No entanto, as denominações utilizadas e os critérios de inclusão foram muito heterogêneos, como “oligoartrite HLA-B27 positiva” ou “doença reumática não classificada associada ao HLA-B27”^(21, 22). Mau *et al.* observaram a progressão para doença definida, sobretudo EA, em 59% de 54 doentes com “possível espondilite anquilosante” após 10 anos de acompanhamento⁽²³⁾. Após a publicação dos critérios de classificação, poucos estudos fizeram o seguimento de pacientes com EI⁽²⁴⁻²⁸⁾. Huerta-sil *et al.*, utilizando os critérios do GEEE para inclusão, diagnosticaram EA em 42% de 50 pacientes mexicanos com EI em um tempo médio de 3,3 anos de acompanhamento⁽²⁴⁾.

No Brasil, os estudos de seguimento de pacientes com EI foram realizados em um único centro⁽²⁶⁻²⁸⁾. Sampaio-Barros *et al.* acompanharam 111 pacientes com EI por 10 anos, sendo que 27 (24,3%) evoluíram para EA e três (2,7%) para artrite psoriásica. Houve predomínio de brancos (78,4%) e o HLA-B27 foi positivo em 61,3% dos casos⁽²⁶⁾. Por outro lado, em estudo transversal conduzido no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), Bomtempo *et al.* encontraram positividade para o HLA-B27 em apenas 37,5% de 32 pacientes com EI e houve predomínio de não brancos (72%)⁽⁶⁾. Outros autores, no mesmo serviço, também encontraram

um predomínio de não brancos em pacientes com EpA, demonstrando tratar-se de uma população brasileira com características demográficas diferentes daquelas descritas por Sampaio-Barros *et al* ^(29, 30). A questão é se os pacientes com EI do HC-UFMG poderiam ter uma evolução diferente daquela observada por Sampaio-Barros *et al.*, em um estudo longitudinal.

Sabe-se que existem variações populacionais nas EpA relacionadas, principalmente, à prevalência do HLA-B27. Esse antígeno tem alta prevalência entre esquimós da Rússia e do Alaska, onde são freqüentes as EpA e baixa prevalência entre negros da África subsaariana, onde as EpA ocorrem raramente ^(31, 32). Portanto, num país de dimensões continentais e com intensa miscigenação como o Brasil, descrever o perfil de manifestações e a evolução da EI em regiões distintas é muito importante ^(33, 34).

O presente estudo propõe-se a avaliar, longitudinalmente, pacientes com EI acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG, com especial atenção à progressão ou não para uma enfermidade estabelecida.

Seguindo as diretrizes do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG, a dissertação será apresentada na forma de artigo científico.

REFERÊNCIAS

- [1] Carvalho MAP, Lage RC. Espondiloartropatias. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB, eds. *Reumatologia - diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2008:335-63.
- [2] Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Annals of internal medicine*. 2002 Jun 18;136(12):896-907.
- [3] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1990 Feb;57(2):85-9.
- [4] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27.
- [5] Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;65(1):12-20.
- [6] Bomtempo CAS, Lage RC, Ferreira GA, Carvalho MAP. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol*. 2006 jul/aug 2006;46(4):238-45.
- [7] Chahade WB, El-Khoury AB, Szwarc IS. Incidência de HLAB27 em espondilite anquilosante em caucásios brasileiros. Associação dos locos A, B e C/ espondilite anquilosante/tuberculose pulmonar. *Rev Bras Reumatol*. 1979;19:23-6.
- [8] Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2512.
- [9] Cury SE, Vilar MJ, Ciconelli RM, Ferraz MB, Atra E. Evaluation of the European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) preliminary classification criteria in Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:79-82.
- [10] Ramalho ES. Espondilite anquilosante: estudo epidemiológico em trinta casos. *Rev Bras Reumatol*. 1989;28:1-2.
- [11] Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001;28:560-5.
- [12] van der Linden SvdH, D. Ankylosing spondylitis. In: Harris EDB, R. C.; Genovese, M. C., ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier 2005:1142-54.

- [13] Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996 Aug;55(8):564-84.
- [14] Yu DTY, Fan PT. Reiter's syndrome, undifferentiated spondyloarthropathy, and reactive arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GM, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders 2005:1142-54.
- [15] Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2002 Jul;14(4):361-6.
- [16] Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.
- [17] Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2728-36.
- [18] Wollheim FA. Enteropathic arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GM, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders 2005:1165-73.
- [19] Burns T, Marder A, Becks E, Sullivan L, Calin A. Undifferentiated spondylarthritis: a nosological missing link? *Arthritis Rheum*. 1982;25(Suppl):S142.
- [20] Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1992 Feb;18(1):187-202.
- [21] Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: followup of 23 patients. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):258-9.
- [22] Schattenkirchner M, Kruger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clinical rheumatology*. 1987 Sep;6 Suppl 2:83-6.
- [23] Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988 Jul;15(7):1109-14.
- [24] Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 May;65(5):642-6.
- [25] Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatology international*. 2001 Aug;20(6):221-4.
- [26] Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1195-9.

- [27] Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2632-7.
- [28] Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 2001;20(3):201-6.
- [29] Carvalho MAP, Campos WR, Araújo CAA, Lacerda RR, Oréfice F. Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA-B27. *Rev Bras Reumatol*. 1999 jul/aug 1999;39(4):195-02.
- [30] Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clinical rheumatology*. 2008 Apr;27(4):503-9.
- [31] Adebajo A, Davis P. Rheumatic diseases in African blacks. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1994 Oct;24(2):139-53.
- [32] Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, Templin DW, Alexeeva LI, Lawrence RC, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Revue du rhumatisme (English ed)*. 1996 Dec;63(11):815-22.
- [33] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics) 2012 [cited Jan, 22, 2012]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/0000000126.pdf>
- [34] Skare TL, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):141-7.

2 OBJETIVOS

Avaliar pacientes com espondiloartrite indiferenciada, acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no momento inicial e durante oito anos de seguimento.

2.1 Objetivos Específicos

Descrever a progressão ou não para uma doença definida, e sua frequência ao longo de oito anos de seguimento.

Identificar características clínicas, laboratoriais e radiográficas que possam estar associadas à progressão para uma doença definida.

3 ARTIGO

Avaliação de brasileiros com espondiloartrite indiferenciada – oito anos de seguimento.

Ricardo da Cruz Lage¹, Carlos A. S. Bomtempo², Adriana M. Kakehasi³, Marco Antônio P. Carvalho⁴

- 1 Médico reumatologista, mestrando em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG
- 2 Médico reumatologista, mestre em medicina pela Faculdade de Medicina da UFMG
- 3 Professora adjunta doutora da Faculdade de Medicina da UFMG
- 4 Professor associado doutor da Faculdade de Medicina da UFMG

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas e Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG – Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG, área de concentração em Ciências Clínicas.

Correspondência

Ricardo da Cruz Lage

Av. Brasil, 248/ sala 705 – 30140001 – Belo Horizonte, MG

E-mail: ricolage@gmail.com

3.1 Resumo

Espondiloartrite indiferenciada (EI) refere-se ao quadro clínico apresentado por pacientes com sintomas e sinais sugestivos de espondiloartrite (EpA), mas que não preenchem critérios para uma das doenças estabelecidas do grupo. As EpA podem ter manifestações diferentes em grupos étnicos distintos. Num país multirracial como o Brasil, é importante conhecer o comportamento da EI em diversos subgrupos populacionais, no entanto os estudos de pacientes brasileiros com EI provêm de um único centro. O objetivo do presente estudo foi descrever as manifestações de pacientes brasileiros com EI, em oito anos de seguimento, com especial atenção à progressão ou não para uma doença definida. Pacientes com EI, segundo os critérios do Grupo Europeu para Estudo das EpA, foram avaliados no momento basal, após 2,5 anos e após 7,7 anos de seguimento. Radiografias das articulações sacroilíacas foram realizadas em cada tempo de avaliação. Quarenta pacientes foram examinados no momento basal e 36 participaram do seguimento. Vinte e três (58%) pacientes eram do sexo feminino, 24 (60%) eram afro-brasileiros e o HLA-B27 foi positivo em 18 (45%). No início da doença, 26 (72,2%) pacientes tiveram manifestação periférica pura (artrite e/ou entesite). Após o tempo de seguimento, predominou a doença mista (axial + periférica) em 25 (69,4%) pacientes. Os novos critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) para EpA axial foram preenchidos por 77% dos pacientes e os critérios ASAS para EpA periférica foram preenchidos por 59%. Após 2,5 anos, seis (16,7%) de 36 doentes preencheram os critérios modificados de Nova York para EA e um (2,7%) para AP. Vinte e seis pacientes foram seguidos por 7,7 anos e houve três novos casos de EA, totalizando 10 (27,8%) pacientes com EpA definida ao final dos oito anos. Seis (16,7%) doentes apresentaram remissão dos sintomas. Dor na nádega ($p = 0,006$, OR = 10,55; IC 95%: 2,00 – 65,90) e sacroiliíte radiográfica de baixo grau ($p = 0,025$, OR = 11,50; IC 95%: 1,33 – 83,39), no momento basal, associaram-se com EpA definida. Portanto, neste grupo de pacientes, em que se observou uma predominância de mulheres afro-brasileiras, sintomas periféricos iniciais foram seguidos por uma alta prevalência de sintomas axiais, durante o seguimento. A presença de sacroiliíte clínica ou radiográfica, no momento inicial, associou-se com EpA definida.

3.2 Abstract

Undifferentiated spondyloarthritis (USpA) is used to describe patients with symptoms suggestive of a spondyloarthritis (SpA), but who do not fulfill the classification criteria for the currently established diseases of the group. It is known that the incidence and clinical spectrum of SpA show different patterns around world, which are related to the affected ethnic group. In Brazil, prospective studies of USpA were performed at only one medical center. Considering the intense miscegenation of the Brazilian population, it's important to investigate USpA manifestations and outcomes in different subgroups of patients. The aim of the present study was to describe the outcomes of Brazilian patients with USpA during an eight-year follow-up period and to detect the progression or not to a definite disease. Patients fulfilling the European Study Group Classification Criteria for SpA, but not for the established SpA syndromes were enrolled. Sacroiliac joints radiographies were taken at baseline, after 2.5 years and after 7.7 years. Forty patients were seen at baseline, and 36 participated in the follow-up study. Twenty-three (58%) were female, and there were 24 (60%) African Brazilians enrolled. HLA-B27 was positive in 18 (45%) patients. At disease onset, the first presenting symptoms were pure peripheral manifestations (arthritis and/or enthesitis) in 26 (72.2%) patients. After the study period, mixed disease (axial + peripheral) predominated occurring in 25 (69.4%) patients. 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 59% of patients. After 2.5 years, 6 (16.7%) of the 36 patients fulfilled the modified New York Criteria for ankylosing spondylitis (AS), and 1 (2.7%) progressed to psoriatic arthritis. A total of 10 (27.8%) patients progressed to definite SpA during the eight-year study period. Six (16.7%) patients entered disease remission. Buttock pain ($p = 0.006$, OR: 10.55; 95% CI: 2.00 – 65.90) and low-grade radiographic sacroiliitis ($p = 0.025$, OR = 11.50; 95% CI: 1.33 – 83.39) at baseline were associated with definite SpA. Thus, in this Brazilian cohort, which had a predominance of female African Brazilian patients, prevalent peripheral onset symptoms were followed by a high frequency of axial manifestations during the follow-up period. Evidence of clinical or radiological sacroiliitis was associated with progression to definite SpA.

Palavras-chave

Espondiloartrite indiferenciada, espondilite anquilosante, HLA-B27, evolução

Key-words

Undifferentiated spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, HLA-B27, outcome

Título resumido

Espondiloartrite indiferenciada, oito anos de seguimento.

Título em inglês

Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study.

3.3 Introdução

Espondiloartrite indiferenciada (EI) faz referência ao quadro clínico apresentado por pacientes que têm manifestações clínicas, laboratoriais e radiográficas sugestivas de espondiloartrite (EpA), mas que não se classificam dentro de uma das enfermidades estabelecidas do grupo, ou seja, espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP), artrite reativa e artrite das doenças inflamatórias intestinais. A EI foi, primeiramente, descrita na década de 1980, mas o conceito só foi consolidado após a publicação dos critérios de classificação de Amor em 1990 e dos critérios do Grupo Europeu para Estudo das EpA (GEEE) em 1991⁽¹⁻³⁾.

Previamente aos critérios de classificação, os autores que avaliaram a evolução da EI utilizaram metodologias e nomenclaturas heterogêneas como: “oligoartrite HLA-B27 positiva” ou “doença reumática não classificada, associada ao HLA-B27”⁽⁴⁻⁶⁾. Mau *et al.* observaram a progressão para doença definida, sobretudo EA, em 59% de 54 pacientes com “possível espondilite anquilosante” após 10 anos de seguimento⁽⁶⁾. Após a publicação dos critérios de classificação, poucos estudos descreveram o comportamento da EI ao longo do tempo^(7, 8). No México, Huerta-sil *et al.* avaliaram 50 pacientes com EI, segundo os critérios do GEEE, e diagnosticaram EA em 42% após um tempo médio de 3,3 anos de acompanhamento⁽⁷⁾.

No Brasil, os estudos prospectivos de pacientes com EI são provenientes de um único centro⁽⁹⁻¹¹⁾. Sampaio-Barros *et al.* acompanharam 111 pacientes com EI por 10 anos, sendo que 27 (24,3%) evoluíram para EA e três (2,7%) para AP. Houve predomínio de brancos (78,4%) e o HLA-B27 foi positivo em 61,3% dos casos⁽⁹⁾. Por outro lado, em estudo transversal conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Bomtempo *et al.* encontraram positividade para o HLA-B27 em apenas 37,5% de 32 pacientes com EI e houve predomínio de não brancos (72%), portanto um perfil demográfico diferente daquele descrito por Sampaio-Barros *et al.*⁽¹²⁾.

Sabe-se que a incidência e o espectro de manifestações das EpA apresentam variações de acordo com o grupo étnico acometido. A prevalência e o subtipo de HLA-B27 exercem influência significativa nessas manifestações⁽¹³⁾. Esse antígeno tem alta prevalência entre esquimós da Rússia e do Alaska, onde são frequentes as EpA, e baixa prevalência entre negros da África subsaariana, onde essas doenças ocorrem raramente^(14, 15). Portanto, num

país de dimensões continentais e com intensa miscigenação como o Brasil, é muito importante conhecer as características da EI em diferentes regiões, com subgrupos distintos de pacientes (16, 17).

O presente estudo propõe-se a avaliar, longitudinalmente, pacientes com EI acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG com especial atenção à progressão ou não para uma doença definida.

3.4 Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo prospectivo que avaliou, consecutivamente, pacientes acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC-UFG, no período de fevereiro/2002 a março/2011. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos que preenchessem os critérios do GEEE para EpA, mas não para uma das doenças estabelecidas do grupo⁽³⁾. Foram excluídos os pacientes que apresentassem sacroiliíte \geq grau 2 bilateral ou \geq grau 3 unilateral à radiografia simples, segundo os critérios de Nova York modificados⁽¹⁸⁾.

Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo padronizado para a coleta dos dados. Foram avaliados quanto a sexo, cor/raça, idade ao início dos sintomas e ao diagnóstico, tempo de duração da doença e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Quanto à cor/raça, foram classificados como brancos ou afro-brasileiros. A avaliação clínica consistiu da pesquisa dos primeiros sintomas de EpA, da descrição detalhada do acometimento do esqueleto axial, das articulações periféricas e das ênteses. Dor lombar inflamatória foi considerada de acordo com critérios previamente estabelecidos⁽¹⁹⁾. Foram investigadas ainda a história familiar de EpA e as manifestações extra-articulares. Casos suspeitos de lesão ocular foram avaliados pelo Serviço de Uveítes do HC-UFG. Manifestação atual ou pregressa de uretrite, cervicite ou diarreia também foi pesquisada. Velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) foram mensuradas. Considerou-se a VHS alterada de acordo com o valor de referência estabelecido pelo laboratório do HC-UFG (> 15 mm/h para homens e > 20 mm/h para mulheres). Devido à utilização de técnicas variáveis, a PCR foi considerada apenas qualitativamente. A presença do antígeno HLA-B27 foi pesquisada pela técnica da microlinfocitotoxicidade (n=29) ou pela reação em cadeia de polimerase (n=11). Os novos critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis international Societ* (ASAS) foram aplicados, mesmo sem a disponibilidade da ressonância nuclear magnética (RNM) das articulações sacroilíacas^(20, 21). Os critérios de Amor também foram utilizados⁽¹⁾. O mesmo protocolo foi aplicado no momento basal, após dois a três anos e após seis a oito anos de seguimento, pelo mesmo pesquisador (Lage RC).

Radiografias das articulações sacroilíacas em visão ântero-posterior (com angulação caudal de 25 a 30°) e dos calcâneos em perfil foram realizadas em todos os doentes no momento de entrada no estudo e em cada momento de reavaliação. As alterações das articulações sacroilíacas foram graduadas de acordo com os Critérios de Nova York modificados, por dois

dos autores (Lage RC e Carvalho MAP), de forma independente, e as divergências foram resolvidas por consenso⁽¹⁸⁾.

Durante o seguimento, foi feito o diagnóstico de EA nos pacientes que preenchessem os critérios de Nova York modificados, e de AP naqueles que apresentassem lesões cutâneas de psoríase, confirmadas por dermatologista, segundo os critérios propostos por Moll e Wright^(18, 22). Para as análises, tais pacientes foram denominados em conjunto, EpA definida. Pacientes assintomáticos por um período maior que seis meses, sem a necessidade de medicação analgésica ou antiinflamatória e sem sinais de sacroilíte radiográfica foram considerados em remissão da doença.

Análise estatística: Para a construção do banco de dados, utilizou-se o programa EpiData v3.0 (EpiData Association, Odense, Denmark). O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado, foi usado para verificar as associações entre as variáveis categóricas de interesse. Para variáveis contínuas, utilizou-se o teste *t* de Student ou o teste *U* de Mann-Whitney. Análise de regressão logística multivariada foi aplicada, considerando variáveis que tivessem valor de $p < 0,20$ ou a critério clínico. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos, e foi considerada tendência estatística quando $0,05 \leq p < 0,10$. Utilizou-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA) para as análises.

Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (pareceres nº 239/01 e nº ETIC 237/09).

3.5 Resultados

Quarenta pacientes com EI foram submetidos à avaliação inicial, sendo 23 (58%) do sexo feminino, com relação mulher:homem de 1,4:1. A média de idade ao entrar no estudo foi de 36 (amplitude:18 a 64) anos e a média de idade ao início dos sintomas foi de 30 (amplitude: 9 a 63) anos. O tempo de duração dos sintomas (média \pm DP), no momento inicial, foi de 6 ± 4 anos e o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de EI foi de 4 ± 3 anos. Quatro (10%) indivíduos iniciaram os sintomas antes dos 16 anos de idade e três (7,5%) após os 50 anos. Dezesesseis (40%) eram brancos e 24 (60%) afro-brasileiros, dentre esses, 21 pardos (nesta casuística, descendentes da mistura de brancos com negros) e três negros. O antígeno HLA-B27 foi positivo em 18 (45%) pacientes. História familiar de EpA estava presente em quatro (10%) indivíduos, todos do sexo feminino, três deles com HLA-B27 positivo e da cor branca. A pontuação média \pm DP nos critérios de Amor foi de $7 \pm 2,5$ e 30 (75%) pacientes obtiveram seis ou mais pontos nesses critérios ($\text{Amor} \geq 6$). Os critérios ASAS para EpA axial foram preenchidos por 14 (77%) de 18 pacientes com dor espinhal e 12 (86%) deles tinham o HLA-B27 positivo. Entre os 13 (59%) de 22 pacientes que preencheram os critérios ASAS para EpA periférica, seis (46%) tinham o HLA-B27 positivo. As características demográficas, clínicas e laboratoriais basais estão demonstradas na tabela 1.

Trinta e seis pacientes participaram do estudo de seguimento. No início da doença, os primeiros sintomas foram os seguintes: quadro periférico puro em 26 (72,2%) pacientes, dentre esses, 20 (55,6%) apresentaram artrite periférica e 13 (36,1%) entesite de calcâneos. A artrite foi mais frequente nos membros inferiores e, predominantemente, oligoartrite assimétrica. Nove (25%) iniciaram com manifestação axial pura, sendo que oito (22,2%) apresentaram dor lombar inflamatória (DLI), três (8,3%) dor na nádega e um (2,8%) iniciou com cervicalgia inflamatória. Um (2,8%) paciente iniciou com sintoma misto, apresentou DLI, dor na nádega e oligoartrite assimétrica simultaneamente. Nenhum apresentou coxartrose ou dactilite como primeira manifestação. A uveíte anterior aguda (UAA) ocorreu, como sintoma inicial, em cinco (13,9%) casos, sendo que precedeu os sintomas articulares em três e foi concomitante em dois pacientes (tabela 2).

Durante o período de seguimento, 10 (27,8%) dos 36 doentes mantiveram manifestação periférica pura e um (2,8%) quadro doloroso axial puro. Predominou a doença mista (axial + periférica) que ocorreu em 25 (69,4%) pacientes. A artrite periférica ocorreu em 24 (66,7%) e

a entesite em 34 (94,5%) casos. O tornozelo e o joelho foram as articulações mais acometidas em 18 (50%) pacientes cada uma. Vinte seis (72,2%) pacientes apresentaram DLI e 14 (39%), dor na nádega durante o seguimento. Coxartrite manifestou-se em oito (22,2%) doentes e dactilite em seis (16,7%). Houve 13 (36,1%) casos de uveíte durante o estudo, em 12 foi diagnosticada a uveíte anterior aguda unilateral. Um paciente apresentou uveíte posterior crônica bilateral. A tabela 2 mostra a frequência de manifestações clínicas no início da doença e durante o tempo de seguimento.

Com relação aos medicamentos, todos os pacientes usaram antiinflamatórios não hormonais (AINHs) por um tempo médio de cinco (amplitude: 0,5 a 12) anos, sendo que 29 (80%) usaram AINHs por mais de 50% do tempo de seguimento. Vinte e um (58,3%) doentes receberam corticóide oral em doses baixas (≤ 10 mg/dia), 15 (41,7%) usaram metotrexato e dois (5,6%) sulfassalazina durante o tempo do estudo. Ao final, duas (5,6%) pacientes estavam em uso de bloqueadores de TNF- α , uma por artrite periférica refratária e outra por dor axial persistente (tabela 3).

No momento basal, a sacroiliíte radiográfica de baixo grau (< grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral) foi identificada em sete (19,4%) pacientes (grau 1 unilateral em um, grau 1 bilateral em 4 e grau 2 unilateral em dois). Após o seguimento, 15 (41,7%) pacientes apresentaram sacroiliíte radiográfica, classificada como baixo grau em seis (16,7%), como grau 2 bilateral em três (8,3%) e como grau 3 bilateral em seis (16,7%). Dos pacientes que apresentavam sacroiliíte de baixo grau no momento basal, três de sete (43%) tiveram progressão para grau 2 bilateral ou grau 3 bilateral no seguimento. Dentre aqueles que tinham articulações sacroilíacas normais no início, seis de 29 (20%) progrediram para grau 2 bilateral ou grau 3 bilateral. Vinte e três (64%) indivíduos apresentaram calcificação retro e/ou subcalcaneana à radiografia simples, no momento basal. Na avaliação final, 26 (72,2%) tiveram calcificações detectáveis nos calcâneos.

Pelo teste de Fisher, a positividade do HLA-B27 associou-se com uveíte ($p = 0,009$; OR = 7,07, IC95%: 1,68 - 29,82), dor na nádega associou-se com sacroiliíte radiográfica ($p = 0,002$; OR = 10,5, IC 95%: 2,30 - 47,77) e artrite periférica com Amor ≥ 6 ($p = 0,004$; OR = 23,33; IC95%: 2,29 - 237,67), considerando todo o período de seguimento (tabela 4).

Todos os 36 pacientes foram reavaliados após 2,5 (amplitude: 2 a 3) anos. Seis (16,7%) preencheram critérios para EA e um (2,7%) para AP. Este último, de 43 anos, branco e do sexo masculino manifestou psoríase cutânea quatro anos após o início de artrite de membros inferiores e foi o único a apresentar uveíte posterior crônica bilateral com baixa acuidade visual. Na análise univariada, a presença de dor na nádega e de sacroilíte radiográfica de baixo grau, no momento basal, associou-se com a progressão para EpA definida ($p=0,029$; $OR=7,85$, $IC95\%: 1,24 - 49,83$ e $p=0,016$; $OR=11,55$ $IC95\%: 1,70 - 78,46$, respectivamente). A presença de entesite de calcâneos associou-se com a persistência de EI ($p=0,033$) (tabela 5).

Vinte e seis pacientes foram seguidos por um tempo médio de 7,7 (amplitude: 6 a 8) anos. Cinco preencheram os critérios de classificação para EA, sendo três novos casos e dois que já haviam progredido com 2,5 anos de seguimento. Novamente, dor na nádega associou-se com progressão para doença definida ($p=0,004$) (tabela 5).

Durante o período total de oito anos de estudo, nove (25%) pacientes preencheram critérios de classificação para EA e um (2,7%) para AP. Na análise univariada, a presença de dor na nádega, no momento inicial ($p<0,001$; $OR=37,8$ $IC95\%: 3,84 - 371,27$) associou-se com a progressão para EpA definida. Sacroilíte radiográfica prévia ($p=0,076$) e cor branca ($p=0,073$) apresentaram uma tendência de associação com EpA definida. Ao contrário, a entesite tendeu a associar-se com a persistência de EI ($p=0,071$). As variáveis que se associaram com EpA definida, considerando o período total do estudo, estão demonstradas na tabela 5.

Com relação às provas inflamatórias, a média \pm DP da VHS no momento basal foi de 30 ± 29 mm/h e 19 (53%) pacientes tiveram VHS alterada. Na visita final, a média foi de 18 ± 17 mm/h e 10 (27,8%) apresentaram elevação da VHS. A PCR foi alterada em 12 (33%) casos tanto no início quanto no final do estudo. Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de VHS ou a frequência de provas inflamatórias alteradas com EpA definida.

Seis (16,7%) pacientes apresentaram remissão dos sintomas ao final do acompanhamento. A positividade do antígeno HLA-B27 ($p=0,034$), a presença de dor na nádega ($p=0,008$) e o uso de corticóide ($p=0,035$) associaram-se com EpA definida, quando se compararam os 10 pacientes que progrediram para EpA definida com os seis que tiveram remissão dos sintomas.

Dentre os três pacientes da cor negra, todos com HLA-B27 negativo, um persistiu com sintomas de EI, outro apresentou remissão e o terceiro não deu continuidade ao acompanhamento. Considerando, as quatro mulheres que tinham história familiar positiva de EpA, duas progrediram para EA e as outras duas persistiram com sintomas de EI.

Na análise multivariada, a sacroiliíte radiográfica de baixo grau no momento basal ($p=0,025$; $OR=10,55$, $IC95\%: 1,33 - 83,39$) associou-se com progressão para doença definida após 2,5 anos de seguimento, e dor na nádega no momento basal ($p=0,006$; $OR=11,50$ $IC95\%: 2,00 - 65,90$) apresentou associação significativa com EpA definida, considerando o total de oito anos de acompanhamento (tabela 6).

Na tabela 7, os resultados deste estudo são comparados com o de outras coortes latinoamericanas de pacientes com EI.

3.6 Discussão

Trata-se de um estudo prospectivo que avaliou pacientes com EI, em sua maioria, afro-brasileiros do sexo feminino, acompanhados num hospital universitário do Brasil.

O sexo masculino predominou na maioria das séries de pacientes com EI, mas uma maior frequência de mulheres do que a observada na EA foi relatada por alguns autores^(6-9, 23-26). Khan *et al.* avaliaram parentes de pacientes espondilíticos HLA-B27 positivos e observaram uma relação mulher:homem de 2,6:1 naqueles com EI, resultado semelhante ao encontrado por Boyer *et al.* em esquimós do Alaska^(23, 24). Da mesma forma, Chou *et al.* diagnosticaram EI em familiares HLA-B27 positivos de chineses com EA, e encontraram duas mulheres para cada homem⁽²⁵⁾. No HC-UFMG, Carvalho *et al.* estudaram 100 pacientes com UAA e 50% dos 21 pacientes com EI eram do sexo feminino⁽²⁶⁾. Geralmente, as mulheres com EpA tem uma história familiar mais fortemente positiva do que os homens e tendem a manifestar síndromes indiferenciadas^(23, 27). No presente estudo, o sexo masculino prevaleceu naqueles que evoluíram para EpA definida (60 a 80%), ao contrário dos que persistiram com EI (sexo masculino: 30 a 38%). Todos os quatro pacientes com história familiar positiva para EpA eram do sexo feminino.

Setenta e dois por cento dos pacientes iniciaram os sintomas com manifestação periférica pura, seja oligoartrite assimétrica ou entesite. Ao fim do seguimento, predominou o quadro misto (axial e periférico) em 69% dos casos. A entesite de calcâneos foi o sintoma inicial em 36% e, após o seguimento, ocorreu em 94%. A importância da manifestação periférica nos pacientes latino-americanos com EpA já foi descrita previamente^(7, 9, 28, 29). Mesmo na EA estabelecida, a frequência de doença periférica articular ou entesítica foi de 60% no Registro Brasileiro de Espondiloartrites e de 75% nos homens e 80% nas mulheres, num estudo mexicano^(29, 30). O achado incomum do presente estudo foi o predomínio de mulheres com EI que iniciaram a doença com sintomas periféricos e tiveram uma alta prevalência de manifestações axiais no seguimento, que ocorreram em 70% dos casos.

Outra observação incomum foi o predomínio de indivíduos afro-brasileiros que, em sua maioria, descendem da mistura de negros africanos com brancos de origem europeia⁽¹⁷⁾. Esse achado pode justificar a baixa frequência do HLA-B27 (45%) neste estudo quando comparada às coortes europeias, devido à baixa prevalência desse antígeno na África subsaariana^{(6, 15, 31-}

³³). No estudo de Bomtempo *et al.*, nosso grupo avaliou 156 espondiloartríticos e também encontrou maioria não branca (64%), com HLA-B27 positivo em 53,8% dos pacientes ⁽¹²⁾. Ressalta-se que os três pacientes negros do presente estudo eram HLA-B27 negativos e nenhum recebeu o diagnóstico de EA ao final do seguimento. Houve uma tendência de associação entre a cor branca e a progressão para EpA definida, achado semelhante ao encontrado por Sampaio-Barros *et al.* em outra coorte brasileira ⁽⁹⁾.

A uveíte anterior aguda unilateral foi a manifestação extra-articular mais frequente e houve uma associação significativa com a presença do HLA-B27. A uveíte ocorreu em 36% dos casos durante o seguimento, frequência maior do que a observada em outras casuísticas de pacientes com EI, que descreveram episódios de uveíte entre seis e 18% dos pacientes ^(6-8, 34). Numa revisão sistemática que incluiu 26168 pacientes, a prevalência de uveítes em todo o grupo das EpA foi de 32,7% e na EI foi de 13,2%, sendo que também houve associação significativa com o HLA-B27 ⁽³⁵⁾. Em algumas populações com EpA é descrita uma baixa incidência de uveítes, como nos chamados mestiços mexicanos ⁽¹³⁾, enquanto frequência mais alta foi observada por Bomtempo *et al.* na nossa instituição ⁽¹²⁾. No estudo atual, assim como no trabalho de Bomtempo *et al.*, todos os casos suspeitos de lesão ocular foram, prontamente, encaminhados ao Serviço de Uveítes do HC-UFMG. Portanto, não se sabe se os nossos pacientes seriam mais predispostos a ter uveíte, por fatores genéticos e/ou ambientais, ou se a uveíte foi mais frequentemente diagnosticada por facilidade de acesso ao serviço especializado. Ao contrário do que foi descrito por Huerta-Sil *et al.*, a presença de uveíte, nesta casuística, não esteve associada com a progressão para EpA definida ⁽⁷⁾.

Em diversas publicações, a frequência de progressão para EpA definida, em especial a EA, variou de 12% a 68% entre dois anos e 11 anos de seguimento ^(8, 11, 36). Uma das causas de tal variabilidade foi a utilização de critérios heterogêneos de inclusão e nomenclaturas diversas nos trabalhos desenvolvidos na década de 1980 ^(4-6, 37). Entretanto, mesmo com os critérios do GEEE, foi observada a progressão para EpA definida em 68% de 22 pacientes com EI numa população indiana, após 11 anos de acompanhamento ⁽⁸⁾. E na América Latina, Huerta-Sil *et al.* diagnosticaram EA em 42% de 50 pacientes mexicanos com EI após 3,3 anos de seguimento ⁽⁷⁾. Enquanto que a progressão para EpA definida, no presente estudo, ocorreu em apenas 10 (27,8%) casos durante oito anos.

Sampaio-Barros *et al.*, que também acompanharam indivíduos com EI no Brasil, encontraram características demográficas bem diferentes do presente estudo: predomínio do sexo masculino (81%) e da cor branca (78,4%), com prevalência maior do antígeno HLA-B27, positivo em 61,3% dos casos. Poderíamos esperar uma maior frequência de progressão para EpA definida, no entanto a proporção de pacientes que progrediu para EA estabelecida foi muito semelhante à observada neste trabalho (25% em 10 anos) ⁽⁹⁾. Também de forma inesperada, num grande estudo multicêntrico brasileiro, os afro-brasileiros apresentaram mais sacroiliíte radiográfica do que os brancos ⁽¹⁷⁾. Esses dados demonstram a heterogeneidade da população brasileira e sugerem que outros fatores genéticos e ambientais desconhecidos possam influenciar a evolução das EpA, além do HLA-B27 e da cor branca por exemplo.

O surgimento de lesões cutâneas de psoríase durante a evolução da EI é infrequente e outros autores relataram uma proporção semelhante à observada neste estudo, entre 2,5 e 5% ^(8, 9, 11). Curiosamente, o paciente que obteve o diagnóstico de artrite psoriásica foi também o único a manifestar uveíte posterior bilateral com grave perda da acuidade visual.

A presença de sacroiliíte radiográfica de baixo grau (< grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral) e de dor na nádega no momento inicial associaram-se, estatisticamente, com a progressão para EpA definida, o que corrobora com estudos prospectivos prévios de pacientes com EI. Esse achado ressalta a importância dos sintomas e sinais clínicos de sacroiliíte e das lesões iniciais das articulações sacroilíacas para o manejo dos pacientes com EI.

Os critérios ASAS de classificação para EpA axial foram preenchidos por 77% dos pacientes com dor espinhal e o HLA-B27 foi positivo em 86% deles. Esperaríamos um performance melhor se a RNM das sacroilíacas estivesse disponível. No entanto, publicação recente recomenda cautela no uso da RNM para o diagnóstico das EpA. Apesar da alta sensibilidade, a RNM das sacroilíacas parece ser pouco específica para prever a ocorrência de sacroiliíte radiográfica e, conseqüentemente, a incidência de EA no longo prazo ^(38, 39). Além disso, numa série Chinesa, o HLA-B27 foi mais determinante para a classificação da EpA axial do que a RNM ⁽⁴⁰⁾. A performance dos critérios ASAS para EpA periférica não foi boa no presente estudo, preenchidos por 59% dos pacientes. Este fato poderia ser justificado pela baixa prevalência do HLA-B27 nesta população (46%). No entanto, num país com uma prevalência maior desse antígeno como a Holanda, observou-se uma modesta sensibilidade dos critérios ASAS para EpA periférica em pacientes com artrite inicial ⁽⁴¹⁾.

Na coorte alemã, Mau *et al.* observaram associação entre a positividade do antígeno HLA-B27 e a progressão para EA ⁽⁶⁾. Sampaio-Barros *et al.* encontraram a mesma associação nas análises uni e multivariadas ⁽⁹⁾. No nosso estudo, o antígeno HLA-B27 não se associou com EpA definida ao se considerar todos os pacientes, mas houve associação significativa ao se comparar os 10 que preencheram critérios de doença definida com os seis que tiveram remissão dos sintomas ($p=0,034$). O HLA-B27 foi negativo em todos os pacientes que apresentaram remissão.

Todos os pacientes usaram AINES e 80% o fizeram por mais da metade do tempo de seguimento. Cinquenta e oito por cento usaram corticóide, sendo que houve associação significativa entre o uso dessa medicação e EpA definida em comparação à remissão dos sintomas ($p=0,035$). Quarenta e sete por cento utilizaram drogas modificadoras da atividade da doença, sobretudo o metotrexato e dois casos refratários receberam bloqueadores de TNF- α . A maioria dos pacientes, portanto, apresentava doença persistente apesar de se tratar de síndrome indiferenciada.

A elevação das provas de inflamação (VHS ou PCR) não teve associação significativa com a progressão da EI, o que também não foi descrito por outros autores ^(6, 7, 9). Apesar das evidências de que as provas de inflamação, sobretudo a PCR, possam acarretar um pior prognóstico à EA estabelecida, inclusive uma maior progressão radiográfica, o papel delas na EI ainda não está definido ^(42, 43).

Algumas limitações do presente trabalho precisam ser mencionadas. A avaliação das articulações sacroilíacas não foi feita de maneira cega por dois observadores e sim por consenso. Outra limitação é o número relativamente pequeno de pacientes, o que poderia diminuir a força de associação entre algumas variáveis. Entretanto este trabalho traz informações relevantes, considerando os poucos dados publicados sobre pacientes latinoamericanos com EI. Os fatores associados à progressão para EpA definida foram semelhantes aos observados por outros autores, o que fortalece nossos resultados. O achado de pacientes, predominantemente, afro-brasileiros do sexo feminino que iniciaram com doença periférica e evoluíram com manifestação axial é original e demanda mais investigações. Essas observações alertam para o amplo espectro de manifestações das EpA e

para o desafio de elaborar critérios acurados de classificação e, quem dirá, critérios para diagnósticos para esse grupo de doenças.

Referências

- [1] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1990 Feb;57(2):85-9.
- [2] Burns T, Marder A, Becks E, Sullivan L, Calin A. Undifferentiated spondylarthritis: a nosological missing link? *Arthritis Rheum*. 1982;25(Suppl):S142.
- [3] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27.
- [4] Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: followup of 23 patients. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):258-9.
- [5] Schattenkirchner M, Kruger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clinical rheumatology*. 1987 Sep;6 Suppl 2:83-6.
- [6] Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988 Jul;15(7):1109-14.
- [7] Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 May;65(5):642-6.
- [8] Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatology international*. 2001 Aug;20(6):221-4.
- [9] Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1195-9.
- [10] Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2632-7.
- [11] Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 2001;20(3):201-6.
- [12] Bomtempo CAS, Lage RC, Ferreira GA, Carvalho MAP. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol*. 2006 jul/aug 2006;46(4):238-45.

- [13] Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordsworth P, Zeng QY. Features of spondyloarthritis around the world. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1998 Nov;24(4):753-70.
- [14] Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, Templin DW, Alexeeva LI, Lawrence RC, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Revue du rhumatisme (English ed)*. 1996 Dec;63(11):815-22.
- [15] Adebajo A, Davis P. Rheumatic diseases in African blacks. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1994 Oct;24(2):139-53.
- [16] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics) 2012 [cited Jan, 22, 2012]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/0000000126.pdf>
- [17] Skare TL, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):141-7.
- [18] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
- [19] Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977 Jun 13;237(24):2613-4.
- [20] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- [21] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jan;70(1):25-31.
- [22] Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.
- [23] Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum*. 1985 Jan;28(1):40-3.
- [24] Boyer GS, Templin DW, Bowler A, Lawrence RC, Heyse SP, Everett DF, et al. Spondyloarthropathy in the community: clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations. *J Rheumatol*. 1999 Jul;26(7):1537-44.
- [25] Chou CT, Lin KC, Wei JC, Tsai WC, Ho HH, Hwang CM, et al. Study of undifferentiated spondyloarthropathy among first-degree relatives of ankylosing spondylitis probands. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005 May;44(5):662-5.

- [26] Carvalho MAP, Campos WR, Araújo CAA, Lacerda RR, Oréface F. Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA-B27. *Rev Bras Reumatol*. 1999 jul/ago 1999;39(4):195-02.
- [27] de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2012 Apr;31(4):687-95.
- [28] Benegas M, Munoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol*. 2012 Dec;39(12):2315-20.
- [29] Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *The American journal of the medical sciences*. 2011 Apr;341(4):287-8.
- [30] Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2069-72.
- [31] Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. *Current opinion in rheumatology*. 2000 Jul;12(4):281-6.
- [32] Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Nov;68(11):1721-7.
- [33] Zeidler H, Mau R, Mau W, Freyschmidt J, Majewski A, Deicher H. Evaluation of early diagnostic criteria including HLA-B27 for ankylosing spondylitis in a follow-up study. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 1985 Nov-Dec;44(6):249-53.
- [34] Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Ciscal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):516-20.
- [35] Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008 Jul;67(7):955-9.
- [36] Zeidler H, Brandt J, Schnarr S. Undifferentiated spondyloarthritis. In: Weissman MH, Reveille JD, van der Heijde D, eds. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier 2006:75-93.
- [37] Sambrook P, McGuigan L, Champion D, Edmonds J, Fleming A, Portek I. Clinical features and followup study of HLA-B27 positive patients presenting with peripheral arthritis. *J Rheumatol*. 1985 Jun;12(3):526-8.
- [38] Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in

an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jan;71(1):56-60.

[39] Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS. A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(2):R55.

[40] Liao Z, Lin Z, Xu M, Hu Z, Li T, Wei Q, et al. Clinical features of axial undifferentiated spondyloarthritis (USpA) in China: HLA-B27 is more useful for classification than MRI of the sacroiliac joint. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011 Nov;40(6):439-43.

[41] van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Aug;71(8):1366-9.

[42] Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, et al. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011 Jun;40(6):552-8.

[43] Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jun;70(6):973-81.

3.7 Ilustrações

Tabela 1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais de 40 pacientes com espondiloartrite indiferenciada ao entrar no estudo.

Característica	
Sexo (M/F), <i>n</i> (%)	17/23 (42/58)
Branco / afro-brasileiros, <i>n</i> (%)	16/24 (40/60)
Idade ao entrar no estudo, média (amplitude) em anos	36 (18 – 64)
Idade de início dos sintomas, média (amplitude) em anos	30 (9 – 63)
Início dos sintomas <16 anos de idade, <i>n</i> (%)	4 (10)
Início dos sintomas >50 anos de idade, <i>n</i> (%)	3 (7,5)
HLA B27 positivo, <i>n</i> (%)	18 (45)
Duração dos sintomas ao entrar no estudo, média ± DP, anos	6 ± 4
Tempo de sintomas até diagnóstico de EI, média ± DP, anos	4 ± 3
Historia familiar de EpA, <i>n</i> (%)	4 (10)
Nº pacientes critérios de Amor ≥ 6 pontos, <i>n</i> (%)	30 (75)
ASAS axial ^a , <i>n</i> (%)	14 (77)
ASAS periférico ^b , <i>n</i> (%)	13 (59%)

M/F masculino/feminino; EpA espondiloartrite

^aCrítérios da *Assessment of SpA international Societ* (ASAS) para classificação de EpA axial aplicados em 18 pacientes com dor espinhal, imagens de RNM não disponíveis⁽²⁰⁾.

^bCrítérios ASAS para EpA periférica (*n*=22)⁽²¹⁾.

Tabela 2 Manifestações osteoarticulares e oculares de pacientes com espondiloartrite indiferenciada, no início da doença e após os oito anos de estudo. $n= 36$ pacientes que participaram do estudo de seguimento.

Característica	Início da doença	Após seguimento
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Periférico puro	26 (72,2)	10 (27,8)
Axial puro	9 (25)	1 (2,8)
Misto: axial + periférico	1 (2,8)	25 (69,4)
Artrite periférica	20 (55,6)	24 (66,7)
Artrite de membros inferiores	19 (52,8)	24 (66,7)
Artrite de membros superiores	1 (2,8)	16 (44,5)
Entesite de calcâneo	13 (36,1)	34 (94,5)
Costocondrite	0	3 (8,3)
Entesite – outro sítio	0	2 (5,5)
Dor lombar inflamatória	8 (22,2)	26 (72,2)
Dor na nádega	3 (8,3)	14 (39)
Coxartrite	0	8 (22,2)
Dactilite	0	6 (16,7)
Uveíte anterior aguda	5 (13,9)	13 (36,1)

Tabela 3 Medicamentos utilizados por 36 pacientes com espondiloartrite indiferenciada durante oito anos de seguimento.

Medicamento	Basal n (%)	Após seguimento n (%)
AINE	32 (90)	36 (100)
AINE por mais 50% do tempo de acompanhamento	NA	29 (80)
Corticóide oral	13 (36,1)	21 (58,3)
Metotrexato	6 (16,7)	15 (41,7)
Sulfassalazina	2 (5,6)	2 (5,6)
Anti-TNF	0	2 (5,6)
Azatioprina	1 (2,8)	1 (2,8)

AINE, antiinflamatório não esteroideal; Anti-TNF, bloqueador do fator de necrose tumoral α ; NA, não se aplica.

Tabela 4 Associações estatísticas entre algumas variáveis, durante oito anos de seguimento de 36 pacientes com espondiloartrite indiferenciada.

Variáveis	p	OR	IC 95%
HLA-B27 e uveíte	0,009	7,07	1,68 – 29,82
Dor na nádega e sacroiliíte radiográfica	0,002	10,50	2,30 – 47,77
Artrite periférica e Amor \geq 6	0,004	23,33	2,29 – 237,67

Amor \geq 6, uma pontuação maior ou igual a seis nos critérios de Amor⁽¹⁾.

Tabela 5 Características associadas com a progressão para espondiloartrite definida durante oito anos de seguimento de pacientes com espondiloartrite indiferenciada.

Característica	2,5 anos de seguimento, n=36			7,7 anos de seguimento, n=26			Período total do estudo, n=36		
	ED	EI	<i>p</i>	ED	EI	<i>p</i>	ED	EI	<i>p</i>
Nº de pacientes	6 EA/1 AP	29		5 EA	21		9 EA/ 1 AP	26	
Sexo masculino (%)	4 (57,1)	10 (34,4)	0,394	4 (80)	8 (38)	0,148	6 (60)	8 (30)	0,140
Cor branca (%)	5 (71,4)	11 (38)	0,204	3 (60)	7 (33,3)	0,340	7 (70)	9 (34,6)	0,070
HLA-B27 (%)	5 (71,4)	12 (41,3)	0,219	3 (60)	10 (47,6)	1,00	6 (60)	11 (42,3)	0,463
Dor lombar inflamatória (%)	5 (71,4)	18 (62)	1,00	5 (100)	16 (76,1)	0,545	9 (90)	17 (65,3)	0,223
Dor na nádega (%)	5 (71,4)	7 (24,1)	0,029	5 (100)	5 (23,8)	0,004	9 (90)	5 (19,2)	<0,001
Entesite (%)	5 (71,4)	29 (100)	0,033	5 (100)	21 (100)	NA	8 (80)	26 (100)	0,071
Artrite periférica (%)	5 (71,4)	20 (70)	1,00	5 (100)	12 (57,1)	0,129	8 (80)	17 (65,3)	0,688
SI baixo grau basal (%)	4 (57,1)	3 (10,3)	0,016	2 (40)	4 (19)	0,558	4 (40)	3 (11,5)	0,076
Pontuação Amor \geq 6 (%)	7 (100)	23 (79,3)	0,317	5 (100)	16 (76,1)	0,545	10 (100)	20 (77)	0,157

ED, espondiloartrite definida; EI, espondiloartrite indiferenciada; EA, espondilite anquilosante; AP artrite psoriásica; SI baixo grau basal, sacroiliíte radiográfica < grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral no momento basal; NA, não se aplica.

Tabela 6 Características associadas com a progressão para espondiloartrite definida na análise multivariada, durante oito anos de seguimento de pacientes com espondiloartrite indiferenciada, $n= 36$.

	Característica	valor de p	OR (IC 95%)
Após 2,5 anos de seguimento	SI baixo grau no basal	0,025	10,55 (1,33 – 83,39)
Após os 8 anos de estudo	dor na nádega no basal	0,006	11,50 (2,00 – 65,90)

SI baixo grau no basal, sacroilíte radiográfica < grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral no momento basal.

Tabela 7 Estudos de seguimento de pacientes com espondiloartrite indiferenciada realizados na América Latina e a frequência de progressão para espondilite anquilosante.

Estudo	País	<i>n</i>	Cor/raça	M:F	HLA-B27	Seguimento (anos)	Progressão para EA
Huerta-Sil <i>et al</i> ⁽⁷⁾	México	62	Não descrita	1,4:1	63,8 %	3,3	42% de 50
Sampaio-Barros <i>et al</i> ⁽⁹⁾	Brasil	111	branca	4,3:1	61,3 %	10	24%
Estudo presente	Brasil	40	A/B	0,7:1	45 %	8	25% de 36

M:F masculino: feminino; EA espondilite anquilosante; A/B afro-brasileira

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, os autores avaliaram 40 pacientes com espondiloartrite indiferenciada, segundo os Critérios do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartropatias⁽¹⁾ e estes pacientes foram seguidos por oito anos. Os principais resultados encontrados foram:

1. Houve um predomínio de afro-brasileiros (60%) e do sexo feminino (58%), ao contrário de outros estudos de espondiloartrite indiferenciada realizados no Brasil⁽²⁻⁴⁾;
2. Foi encontrada uma baixa prevalência do HLA-B27 (45%) quando comparada à de pessoas caucasianas com espondiloartrite indiferenciada, o que se justifica pela mistura de negros e brancos no Brasil;
3. Observou-se um acometimento periférico muito frequente, tanto articular quanto entesítico, em 66,7% e 94,5% dos casos respectivamente;
4. O predomínio de mulheres afro-brasileiras que iniciaram com doença periférica e tiveram uma alta prevalência de doença axial no seguimento é um achado incomum e parece não ter sido observado previamente;
5. Encontrou-se uma alta frequência de uveíte anterior aguda, que prevaleceu entre as manifestações extra-articulares e ocorreu como sintoma inicial em 13,9% dos casos e, durante o seguimento, em 36,1%;
6. Durante os oito anos de estudo, nove (25%) pacientes progrediram para espondilite anquilosante e um (2,8%) para artrite psoriásica;
7. A presença de dor na nádega e de sacroiliíte radiográfica, no momento basal, associou-se com a progressão para uma espondiloartrite definida;
8. Seis (16,7%) pacientes apresentaram remissão dos sintomas ao final do acompanhamento. A positividade do HLA-B27, a presença de dor na nádega e o uso de corticóide associaram-se com espondiloartrite definida em comparação à remissão dos sintomas.

9. A principal contribuição do estudo foi ter avaliado uma população com características diferentes daquelas descritas por outros autores ao redor do mundo, principalmente ao se considerar estudos de seguimento. A principal limitação está no número, relativamente, pequeno de pacientes que inspira cuidados na interpretação dos achados. Entretanto, os poucos dados publicados com populações latinoamericanas aumentam a relevância deste trabalho. O fato de se ter observado um desfecho semelhante em relação à população vista por Sampaio-Barros *et al.* no Brasil, fortalece os resultados encontrados⁽²⁾. Novos trabalhos com populações análogas a esta e com um número maior de pacientes são importantes para ratificar ou não tais resultados. Fazer a subtipagem do antígeno HLA-B27 nos indivíduos espondiloartríticos do Hospital das Clínicas da UFMG também iria contribuir para um melhor entendimento deste grupo de doenças.

Referências

- [1] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27.
- [2] Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010 Jun;37(6):1195-9.
- [3] Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2632-7.
- [4] Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clinical rheumatology.* 2001;20(3):201-6.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Carta de esclarecimento aos pacientes a respeito do estudo

Você está sendo convidado a participar de um estudo no Hospital das Clínicas da UFMG intitulado: “Análise evolutiva de pacientes com o diagnóstico de espondiloartropatia: estudo de seguimento”, com o objetivo de verificar a forma como essa doença está comprometendo o seu corpo. A espondiloartropatia é uma doença reumática que pode acometer as juntas, a coluna, os tendões e outras partes do corpo, como os olhos e a pele. Um maior conhecimento sobre a doença nos ajudará a programar melhor o seu atendimento.

Esse estudo baseia-se em consultas no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, exames de sangue, de urina e radiografias, todos gratuitos, além de análise das informações contidas no seu prontuário médico, seguindo as mesmas rotinas do ambulatório que você já frequenta.

Sempre que você estiver com dúvida sobre algum procedimento a ser realizado, os pesquisadores estarão a sua disposição para possíveis esclarecimentos, antes ou depois do início do estudo.

Todas as informações obtidas a seu respeito serão analisadas sigilosamente, em conjunto com aquelas obtidas de outros pacientes. Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para essa pesquisa, garantindo sua total privacidade.

Você terá total liberdade de recusar-se a participar do estudo, ou de retirar-se dele quando quiser, sem correr riscos de prejudicar seu acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia.

Caso haja alguma dúvida sobre este trabalho, você poderá contactar o pesquisador **Dr. Ricardo da Cruz Lage** pelo telefone (31) 84550503, que também poderá ser encontrado no Ambulatório Bias Fortes, 2º andar, Alameda Álvaro Celso, 175, Belo Horizonte, telefone (31) 3409-9532.

Essa pesquisa será iniciada somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, órgão que normatiza todas as pesquisas que envolvem seres humanos nesta instituição. O telefone desse comitê é (31) 3409-4592 e seu endereço é Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – sala 2005, CEP: 31270-901 - Pampulha, Belo Horizonte - MG.

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado e esclarecido a respeito do estudo “Análise evolutiva de pacientes com o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada: estudo de seguimento”.

Discuti com o Dr. Ricardo da Cruz Lage sobre a decisão de participar desse estudo. Ficaram claros para mim os motivos para a realização do estudo, como ele será feito, a garantia de que minha identidade não será revelada e de que terei esclarecimentos sobre o estudo a qualquer momento. Concordo em participar voluntariamente desse estudo. Sei que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu tenha adquirido ou do meu atendimento neste serviço.

Eu, _____

RG: _____, abaixo assinado, após ler e entender a carta de esclarecimento, concordo em participar do estudo.

Belo Horizonte, __/_____/____

Ass: _____

APÊNDICE C – Projeto de pesquisa

I.1 Título do Projeto:

Análise evolutiva de pacientes com o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada após 3 anos de seguimento

I.2 Pesquisador Responsável*

Nome: Ricardo da Cruz Lage

Nome: Marco Antônio Parreiras de Carvalho (orientador)

* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. Instituição Responsável:

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas –UFMG

Sumário do projeto (não exceda o espaço abaixo)

O termo espondiloartropatia indiferenciada refere-se a pacientes que preenchem os critérios de classificação para as espondiloartropatias, mas não para uma das doenças estabelecidas do grupo, a saber: espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite psoriásica, artrite das doenças inflamatórias intestinais. A proposta do projeto é avaliar clínica, radiológica e laboratorialmente pacientes com diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada, acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes cadastrados em banco de dados específico serão incluídos no estudo, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Será feita uma análise descritiva no início do acompanhamento e outra após um tempo mínimo de 3 anos de evolução.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Espondiloartropatia indiferenciada, artrite, sacroilíte, entesite, HLA-B27

Data prevista para o início do projeto: 30/06/2009

Data prevista para o encerramento: 31/12/2011

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

Descrição da Pesquisa

Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

O objetivo do estudo é avaliar evolutivamente pacientes acompanhados no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada.

Objetivos específicos:

Descrever as características sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais e radiográficas dos pacientes com espondiloartropatia indiferenciada, acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG;

Acompanhar a evolução dos pacientes ao longo do tempo;

Identificar variáveis que possam influenciar o prognóstico e, sobretudo, determinar a evolução para uma espondiloartropatia definida.

Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

Introdução:

As espondiloartropatias (EAP) são doenças inter-relacionadas, com características clínicas, laboratoriais e radiográficas semelhantes que permitem classificá-las dentro de um mesmo grupo. Destaca-se, no aspecto imunogenético, a associação com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), que parece ter um papel etiopatogênico nas EAP.^{1,2} São doenças estabelecidas dentro do grupo: a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa (AR) e a síndrome de Reiter (SR), a artrite psoriásica (AP) e a artrite das doenças inflamatórias intestinais (ADII). No entanto há pacientes com manifestações clínicas sugestivas de EAP, que não podem ser classificados dentro do espectro das doenças estabelecidas e recebem o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada (EAI). Trata-se de um subgrupo heterogêneo, com manifestações e prognóstico ainda pouco definidos na literatura. São importantes, portanto, trabalhos que visem uma melhor caracterização desses pacientes. O presente estudo propõe-se a avaliar, evolutivamente, pacientes acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG com o diagnóstico de EAI.³

Revisão da Literatura:

As EAP vêm sendo estudadas desde o século XIX com os trabalhos sobre EA publicados por Brodie (1850), Strumpell (1884), von Bechterew (1893) e Pierre Marie (1898). Mais tarde, com publicações relativas à síndrome de Reiter (SR), por Hans Reiter em 1916; à AP, por Wright em 1956; e à ADII, por Wright & Watkinson em 1959; obteve-se o conhecimento necessário para reconhecer as EAP como grupo distinto.⁴

Em 1990, Amor et al. propuseram critérios de classificação para as EAP e, em 1991, com a publicação dos critérios do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartropatias (GEEE), estabeleceram-se os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais desse grupo de doenças (Fig 1):^{5,6}

Envolvimento articular periférico, assimétrico e com predomínio de artrite de grandes articulações, sobretudo dos membros inferiores;

Acometimento das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, especialmente do segmento lombar;

Extensão do processo às ênteses, sítios cartilagosos nos quais tendões e ligamentos unem-se aos ossos. A inflamação das ênteses leva a graus variáveis de erosões ósseas, com posterior deposição de osso reativo e formação de esporões, como ocorre na inserção do tendão de Aquiles e da fáschia plantar. As entesites dos discos intervertebrais e ligamentos da coluna levam à formação dos sindesmófitos;

Negatividade para o fator reumatóide pelos métodos convencionais;

Ausência de nódulos reumatóides subcutâneos;

História familiar de EAP;

Associação com o HLA-B27;

Tendência à sobreposição clínica entre as diversas doenças, principalmente quanto às manifestações extra-articulares.

Dactilite, uveíte, alterações cutâneo-mucosas, intestinais, geniturinárias, neurológicas, renais, cardíacas e pulmonares incluem-se também na gama de manifestações das EAP.

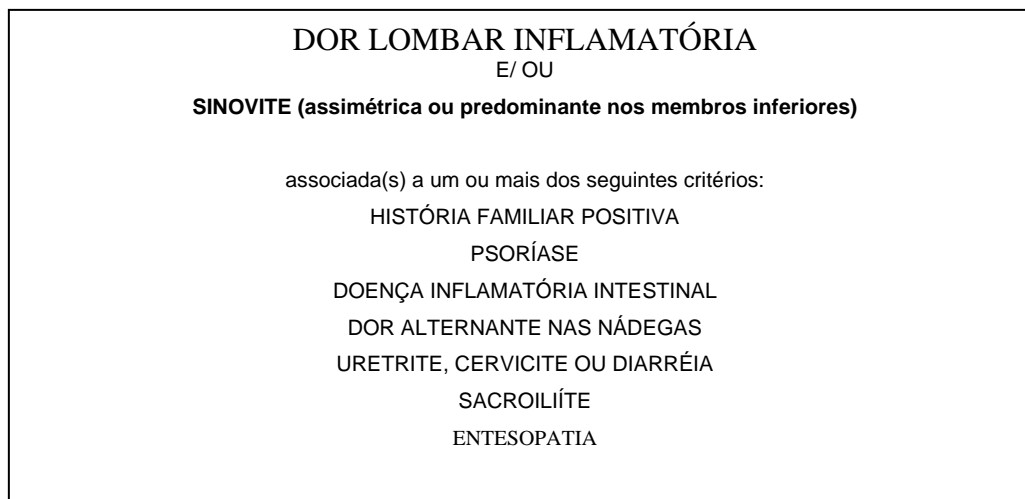


FIGURA 1 – Critérios de classificação do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartropatias (Dougados et al., 1991).⁶

Espondiloartropatia indiferenciada

O termo espondiloartropatia indiferenciada (EAI) foi primeiramente proposto por Burns et al em 1982, num estudo retrospectivo de parentes em primeiro grau de pacientes com EAP definidas. Observou-se naquele estudo que um número significativo de familiares manifestava sinais sugestivos de EAP (tendinite de Aquiles, fascíte plantar, acometimento das articulações sacroilíacas, etc.) sem que pudessem ser enquadrados nas doenças estabelecidas do grupo, ou seja, EA, ARe, AP ou ADII.⁷

Estudos prospectivos também descreveram pacientes com quadro sugestivo de EAP, sendo que alguns progrediram para doença definida, sobretudo EA. Mau et al. em 1988 observaram a progressão para doença definida em 59% de 54 pacientes com doença indiferenciada.^{8,9,10}

Entretanto o conceito de EAI só foi consolidado após a publicação dos critérios de Amor em 1990 e dos critérios de classificação do GEEE em 1991. Está entre as duas doenças

mais prevalentes do grupo das EAP, sobrepondo-se à EA em algumas séries. Na infância e nos mais velhos (acima dos 50 anos), a doença indiferenciada tende a prevalecer.^{5,6,11,12}

Os pacientes com EAI apresentam-se como um subgrupo heterogêneo, com evolução variável ao longo do tempo e com fatores prognósticos não bem estabelecidos. Pode ser apenas um diagnóstico provisório e suspeita-se que a presença do HLA-B27 seja um dos fatores associados à evolução para uma EAP definida.¹³

No Brasil, há uma escassez de estudos sobre essa doença. Sampaio-Barros et al., em 2001, observaram que 13% dos pacientes com EAI obtiveram remissão da doença, 10% evoluíram para EA e 2% evoluíram para AP após dois anos de observação. Nesse estudo, o HLA-B27 mostrou-se positivo em 54% dos pacientes.¹²

O comportamento da EAI no nosso meio pode ser diferente do observado em outros países. Sabe-se que é uma doença rara entre os negros africanos, sobretudo por causa da baixa prevalência do HLA-B27 naquela população e, provavelmente, por fatores ambientais associados. Portanto novos estudos são de grande valia para uma melhor compreensão dessa enfermidade, levando-se em conta a evolução ainda indefinida e suas variações populacionais.³

Espondilite Anquilosante

Considerada o protótipo do grupo, apresenta associação muito freqüente com o HLA-B27, positivo em 80 a 98% dos pacientes caucasianos com EA. No Brasil, o antígeno HLA-B27 foi encontrado em 64 a 79% dos pacientes espondilíticos. A prevalência da EA varia entre populações, de 0,1% a 1%, sendo mais comum no sexo masculino (2 a 5 homens para cada mulher) e com predomínio nos indivíduos brancos. Acomete, predominantemente, o esqueleto axial, com ênfase à inflamação das articulações sacroilíacas. As manifestações articulares periféricas estão presentes em cerca de 30% dos casos, principalmente nas grandes articulações dos membros inferiores. O exame clínico pode revelar redução da mobilidade da coluna em todos os planos.^{3,14}

Atualmente, são utilizados para classificação da EA os critérios de Nova York modificados de 1984. Apresentam uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 98%.

Considera-se EA definida quando ocorre sacroilíte bilateral grau 2-4 ou sacroilíte unilateral grau 3-4, com pelo menos um dos seguintes critérios clínicos:¹⁵

Lombalgia inflamatória com pelo menos 3 meses de duração, que melhora com o exercício e não alivia com o repouso;

Limitação da mobilidade lombar nos planos anterior, posterior e lateral;

Redução da expansibilidade torácica, medida no 4º espaço intercostal, relativa a valores normais para a idade e o sexo.

Artrite reativa e Síndrome de Reiter

ARe é a artrite que surge após quadro infeccioso, no qual o microrganismo causal não pode ser identificado no líquido sinovial. Reconhecem-se dois modelos epidemiológicos de ARe, um que ocorre após infecção intestinal e outro que ocorre após infecção urogenital. No primeiro tipo, têm sido incriminados como agentes etiológicos as infecções por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*. No segundo modelo, a infecção por *Chlamydia trachomatis* tem sido a causa encontrada.^{3,16}

Geralmente, os sintomas articulares ocorrem 2-4 semanas após a infecção inicial. A ARe acomete ambos os sexos com a mesma freqüência e tem pico de incidência dos 20-40 anos de idade. Pode acometer as articulações sacroilíacas e a coluna vertebral, principalmente,

na presença do HLA-B27. A dactilite é um edema difuso de dedo da mão ou do pé de distribuição assimétrica, cuja presença sugere muito o diagnóstico de Are. É considerada uma manifestação de entesite. São descritas, dentre as manifestações extra-articulares, as uveítes, a balanite circinada e a ceratoderma blenorrágica.^{3,16}

O termo SR foi usado, durante muitos anos, como sinônimo de ARE em homenagem a Hans Reiter que descreveu os primeiros sintomas da enfermidade em 1916. Atualmente o diagnóstico de SR tem sido atribuído apenas à forma mais completa de ARE com a tríade artrite, uretrite e conjuntivite. O antígeno HLA-B27 está presente em 30% a 70% dos pacientes da Europa e dos Estados Unidos com ARE.^{3,11,17}

Artrite Psoriásica

A AP foi definida por Moll e Wright em 1973 como a ocorrência de artrite (periférica e/ou axial) em paciente com psoríase, com teste usualmente negativo para o fator reumatóide.^{3,18}

A prevalência da psoríase na população adulta é de 2% a 7% e estima-se que 7% desses pacientes desenvolvam AP. Acomete igualmente ambos os sexos e o início dos sintomas articulares geralmente ocorre entre os 20 e os 45 anos.^{18,19}

Em aproximadamente 75% dos casos, as lesões cutâneas precedem o quadro articular, em 15% são concomitantes e em cerca de 10%, a artrite inicia-se antes da manifestação cutânea da psoríase.²⁰

A AP apresenta sinais clínicos que permitem diferenciá-la da artrite reumatóide, da gota ou da osteoartrite: preferência pelas articulações interfalangianas distais, maior frequência de envolvimento das articulações dos membros superiores, tendência à assimetria, usualmente com fator reumatóide negativo e presença das manifestações articulares comuns às outras EAP.^{3,20}

A AP divide-se em cinco grupos, de acordo com as manifestações articulares: forma oligoarticular, forma poliarticular, forma distal, forma mutilante e forma espondilítica. Entretanto, durante a evolução da doença, uma forma pode mudar para a outra em 60% dos casos.^{3,14,20}

A associação com HLA-B27 varia de 40% a 50% dos casos, sobretudo quando há envolvimento axial.¹⁷

Artrite das doenças inflamatórias intestinais

Manifestações articulares associadas às DII, distintas da artrite reumatóide, foram descritas em 1959. Existem três padrões de envolvimento articular descrito nas DII: tipo I, quando menos de cinco articulações periféricas são comprometidas (pauciarticular); tipo II quando cinco ou mais articulações periféricas são envolvidas (poliarticular); e tipo III, quando o acometimento predomina no esqueleto axial. O acometimento articular periférico apresenta início súbito e duração autolimitada, não provoca erosões ou deformações, ocorre em 20% dos pacientes com doença de Chron e 12% dos pacientes com retocolite ulcerativa e intensifica-se com o aumento da atividade da doença intestinal. Já o acometimento axial atinge cerca de 5% dos pacientes com DII, não apresenta relação com atividade da doença intestinal e pode precedê-la por anos, não havendo diferenças entre a doença de Chron e a retocolite ulcerativa.^{21,22}

Pacientes com ADII podem apresentar manifestações extra-articulares como eritema nodoso, eritema multiforme, pioderma gangrenoso, vasculites cutâneas, úlceras mucosas e nefropatia por IgA.²³

O HLA-B27 ocorre em cerca de 35% a 75% dos casos de ADII e relaciona-se, sobretudo, ao acometimento axial.^{17,23}

Referências

1. Khan, M. A. Up date on spondyloarthropathies. *Ann. Intern. Med.*, v. 136, p. 896-903, 2002.
2. Ramos, M.; López de Castro, J. A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens*, v. 60, p. 191-205, 2002.
3. Carvalho, M. A. P, Lage, R.C. Espondiloartropatias. In: Carvalho, M. A. P, Lanna, c. c. d., Bértolo, m. b. (Ed.). *Reumatologia - diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 335-63, 2008.
4. van der Linden, S. M.; van der Heijde, D. Ankylosing spondylitis. In: Harris, e. d., Budd r. c., Genovese, m. c. et al.(ED). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier, p. 1142-54, 2005.
5. Amor, B., Dougados, M., Mijiyawa, M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme*, v. 57, n. 2, p. 85-9, 1990.
6. Dougados, M. et al. The European Spondylarthropathy Study Group: the European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* v. 34, p. 1218-1227, 1991.
7. Burns, T. et al. Undifferentiated spondylarthritis: a nosological missing link? *Arthritis Rheum.*, v. 25 (suppl), p. s142, 1982.
8. Sany J, Rosenberg F, Panis G et al. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: follow-up of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980;23:258-9.
9. Schattenkirchner M, Krüger K. Natural course and prognosis of HLA-B27 positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6(Suppl 2):83-6.
10. Mau W, Zeidler H, Mau R et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow up. *J Rheumatol* 1988;15:1109-77.
11. Yu, d. T. Y.; Fan P. T. Reiter's syndrome, undifferentiated spondyloarthropathy, and reactive arthritis. In: Harris, e. d., Budd r. c., Genovese, m. c. et al.(ED). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier, p. 1142-54, 2005.
12. Sampaio-Barros, P. D. et al. Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2-year follow-up study. *Clin. Rheumatol.*, v. 20, p. 201-6, 2001.
13. Sampaio-Barros, P. D. et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J. Rheumatol.*, v. 30, n. 12, p. 2632-7, 2003.
14. Bomtempo, C. A. S., Lage R. C., Carvalho M. A. P. et al. Avaliação clínica e laboratorial de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev. Bras. Reumatol.* 2006;46:238-45.
15. van der Linden S. M.; Valkenburg H. A.; Cats, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*, v. 27, n. 4, p. 36-368, 1984.
16. Kingsley, G.; Spieper, J. Third International Workshop on reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 55, p. 564-570, 1996.
17. McMichel, A.; Bowness, P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res.*, v. 4, suppl. 3, p. S153-8, 2002.
18. Moll, j. M.; Wright, V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, v. 3, n. 1, p. 55-8, 1973.

19. Wright, v. Psoriasis and arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 15, n 348, 1956.
20. Gladman, D. D. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, v. 14, p. 361-366, 2002.
21. Wright, v.; Watkinson, G. The arthritis of ulcerative colitis. *Medicine*, v. 38, p. 243-62, 1959.
22. Smale, S. et al. Inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.*, v. 44, nº 12, p. 2728-36, 2001.
23. Wollheim, F. A. Enteropathic arthritis. In: Ruddy, s.; Harris, e. d.; Sledge, C.b. (Ed.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, p.1039-53, 2001.

Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Serão avaliados pacientes com diagnóstico inicial EAI em acompanhamento no Ambulatório de Espondiloartropatias do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Incluir-se-ão no estudo os maiores de 18 anos, de ambos os sexos, sem distinção de raça, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Desde a primeira avaliação no Ambulatório de Espondiloartropatias, é realizado um laborioso levantamento da história clínica, investigação epidemiológica, exame físico, revisão radiológica, laboratorial e sorológica.

O diagnóstico de EAI será feito com base nos critérios do GEEE, ou seja, naqueles pacientes que preencham os critérios para EAP, mas não sejam classificados dentro das doenças estabelecidas do grupo.

O diagnóstico de EA será feito com base nos critérios de classificação de Nova York modificados – 1984. Para o diagnóstico de ARe serão utilizados os critérios estabelecidos no Terceiro Encontro Internacional para Estudo das ARe, ou seja, típica artrite periférica, com evidência de infecção intestinal ou uretral prévia até 4 semanas antes do início dos sintomas articulares. O diagnóstico de AP será realizado de acordo com a definição proposta por Moll e Wright (1973): a ocorrência de uma artrite inflamatória num paciente portador de psoríase, com um teste negativo para o fator reumatóide. O diagnóstico de artrite das enteropatias ocorrerá naqueles casos que, além da artrite, apresentem alterações clínicas características de doença de Crohn ou colite ulcerativa, confirmadas por estudo radiográfico do intestino e/ou estudo endoscópico.^{3,15,16,18}

Plano de coleta e análise dos dados

Na rotina do ambulatório de EAP, as informações dos pacientes são coletadas em um protocolo de atendimento e cadastradas em banco de dados específico. Os casos de EAI registrados de novembro 2003 em diante serão avaliados. Far-se-á uma análise descritiva no momento inicial e outra após um tempo mínimo de 3 anos de acompanhamento.

Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

O estudo não acarretará riscos aos sujeitos da pesquisa, já que as consultas e os exames serão feitos dentro da rotina do ambulatório. Um maior conhecimento sobre a evolução da doença e seus fatores prognósticos poderá trazer benefícios quanto à melhor forma de acompanhar os pacientes.

Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não, na comunidade científica da UFMG e nos demais meios de comunicação médica.

Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Durante períodos de greve dos funcionários ou professores da Faculdade de Medicina ou do HC/ UFMG, o estudo poderá ser interrompido se assim ficar decidido pelas câmaras departamentais. O estudo poderá ser suspenso se não houver número suficiente de pacientes para conseguir significância e poder estatísticos, bem como se durante o desenvolvimento do trabalho concluir-se que não haverá benefício para o paciente.

Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no Ambulatório Bias Fortes, segundo andar, com pesquisa do prontuário médico. As entrevistas com os pacientes serão feitas durante a consulta médica marcada para o controle clínico usual, neste mesmo local.

Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas

Os atendimentos e os exames complementares serão realizados dentro da rotina do serviço. Os pacientes que participarem desse projeto não terão gasto adicional, bem como os pesquisadores não serão remunerados para executá-lo.

Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento). Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Os pesquisadores declaram inexistência de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas ou qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública das informações. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

As informações coletadas serão arquivadas em banco de dados, com acesso restrito, sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis.

Informações relativas aos sujeitos da pesquisa

Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

O Ambulatório de Espondiloartropatias do Hospital das Clínicas/UFMG acompanha regularmente cerca de 180 pacientes com diagnóstico de espondiloartropatia. Desse montante,

existem aproximadamente 35 pacientes com espondiloartropatia indiferenciada, que serão incluídos no estudo. Estudar-se-ão pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos e sem distinção de raça.

Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Os pacientes serão atendidos dentro da rotina do Ambulatório de Espondiloartropatias e não serão afetados diretamente.

Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins

As informações serão retiradas de um protocolo de atendimento e arquivadas em banco de dados, sob os cuidados dos pesquisadores responsáveis e serão utilizadas exclusivamente para os propósitos da pesquisa.

Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

O recrutamento dos pacientes será feito através de sua identificação, conforme hipótese diagnóstica que consta em prontuário médico, e solicitação de consentimento livre e esclarecido durante consulta médica de acompanhamento clínico usual.

Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Os pacientes serão avaliados na rotina do Ambulatório de Espondiloartropatias do HC/UFMG, não acrescentando qualquer risco.

Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

As informações serão arquivadas em banco de dados de acesso restrito, sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis. Os indivíduos inclusos na pesquisa terão um telefone para entrar contato com os pesquisadores em qualquer momento da pesquisa. Ser-lhes-á assegurado o direito ao sigilo da identidade, assim como o direito de desistir da pesquisa em qualquer momento.

Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não haverá ônus financeiro aos sujeitos da pesquisa, pois as informações serão coletadas nas consultas de rotina.

Termo de Compromisso

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (Escrever o termo, sendo assinado por todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa).

Comprometo-me a cumprir os termos da Resolução 198, de 10 de outubro de 1996, durante a realização dessa pesquisa.

Qualificação dos Pesquisadores

Curriculum vitae simplificado (modelo Lattes) do pesquisador responsável e de cada um dos demais participantes

O curriculum vitae (modelo Lattes) encontra-se disponível no sítio do CNPq na internet: www.cnpq.br.

APÊNDICE D – Protocolo de coleta de dados

**AMBULATÓRIO DE ESPONDILOARTRITES -SERVIÇO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

NOME: _____ **REGISTRO:** _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____ **Celular** _____ **Telefone de um familiar** _____ **PROTOC:** _____

DATA PREENCH ____/____/____ **DATA NASCIMENTO:** __/__/__ **IDADE:** _____

DATA INICIO SINTOMAS: ____/____/____ **DATA DIAGNÓSTICO:** ____/____/____

DATA 1º CONSULTA REUM: ____/____/____ **SEXO:** 1.M __ 2.F__ **COR:** 1.Branca__ 2.negra__ 3.parda__

Estado Civil: 1.cas__2.solt__3.viúvo(a)__ **Escolaridade:** 1.analfabeto__ 2.4º__ 3.8º__4.médio__ 5.sup__

Renda mensal (salários mínimos):.....**Profissão** _____ 1.Ativo (); 2.aposent (); 3.afastado () 4.desemp()

CRITÉRIOS DO GEEE

Pelo menos um do tipo A e outro do tipo B

Anterior ou atual	0.não	1.sim	9.ignorado
1A .dor vertebral inflamatória	___	___	___
2A sinovite assimétrica ou predominante em MMII	___	___	___
1B história familiar positiva	___	___	___
2B psoríase	___	___	___
3B doença inflamatória intestinal	___	___	___
4 B uretrite, cervicite, diarreia no mês anterior à artrite	___	___	___
5B dor alternante nas nádegas	___	___	___
6B entesopatia	___	___	___
7B sacroilíte	___	___	___

Medicações atuais

Fármaco	0.não	1.sim	9.ignorado	Dose (mg)	Data de início
1 AINE	___	___	___	_____	__/__/__
2 Corticóide	___	___	___	_____	__/__/__
3 Metotrexato	___	___	___	_____	__/__/__
4 Sulfassalazina	___	___	___	_____	__/__/__
5 Leflunomida	___	___	___	_____	__/__/__
6 Infliximab	___	___	___	_____	__/__/__
7 Etanercepte	___	___	___	_____	__/__/__
8 Adalimumab	___	___	___	_____	__/__/__
9 Outros	___	___	___	_____	__/__/__
	___	___	___	_____	__/__/__
	___	___	___	_____	__/__/__

Medicações já usadas

Fármaco	0.não	1.sim	9.ignorado	Dose máxima(mg)	Data de início	Data de término
1 AINE	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
2 Corticóide	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
3 Metotrexato	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
4 Sulfassalazina	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
5 Leflunomida	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
6 Infliximab	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
7 Etanercepte	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
8 Adalimumab	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
9 Outros	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__
	___	___	___	_____	__/__/__	__/__/__

ANO DOS PRIMEIRO SINTOMAS de EpA (locomotor) _____ (pode marcar mais de um):
 0.não 1.sim. 9. ignorado

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. Lombalgia 0__ 1__ 9__ | 2. Dor nádegas 0__ 1__ 9__ |
| 3. cervicalgia 0__ 1__ 9__ | 4. Coxalgia 0__ 1__ 9__ |
| 5. artrite de MMII 0__ 1__ 9__ | 6. artrite de MMSS 0__ 1__ 9__ |
| 7. entesite 0__ 1__ 9__ | 8. Dactilite 0__ 1__ 9__ |

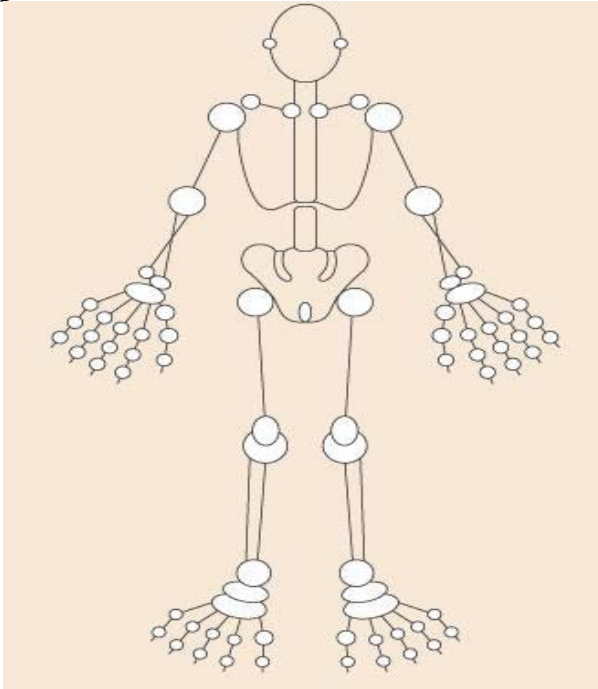
Ano do primeiro episódio de uveíte _____
 uveíte precedeu artrite 0.não(sucedeu)___ 1.sim(precedeu)___ 2.concomitante ___
 9.ignorado ___

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

0. não 1. sim 9. ignorado

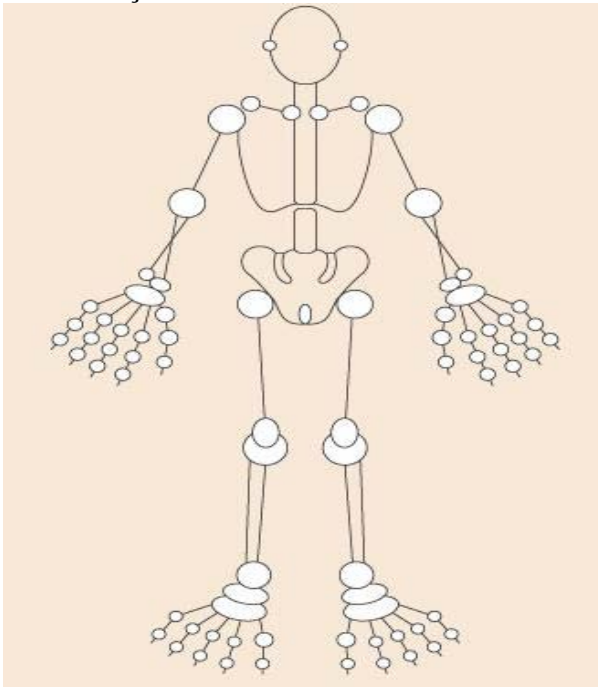
- | | | | | | |
|----|---|----|---|----|--|
| 1 | Dor lombar inflamatória
0.____ 1.____ 9.____ | 13 | UAA bilateral
0.____ 1.____ 9.____ | 25 | Ulceração escrotal/ glande
0.____ 1.____ 9.____ |
| 2 | Dor cervical
0.____ 1.____ 9.____ | 14 | Uveíte anterior crônica
0.____ 1.____ 9.____ | 26 | Balanite circinada
0.____ 1.____ 9.____ |
| 3 | Dor dorsal
0.____ 1.____ 9.____ | 15 | Uveíte posterior
0.____ 1.____ 9.____ | 27 | Ceratodermia
0.____ 1.____ 9.____ |
| 4 | Dor na nádega
0.____ 1.____ 9.____ | 16 | Conjuntivite
0.____ 1.____ 9.____ | 28 | Pustulose palmoplantar
0.____ 1.____ 9.____ |
| 5 | Rigidez dorso-lombar > 30 min
0.____ 1.____ 9.____ | 17 | Outra lesão ocular
0.____ 1.____ 9.____ | 29 | Acne conglobata
0.____ 1.____ 9.____ |
| 6 | Artrite periférica
0.____ 1.____ 9.____ | 18 | Ulceração oral
0.____ 1.____ 9.____ | 30 | Alterações ungueais
0.____ 1.____ 9.____ |
| 7 | Entesite clínica
0.____ 1.____ 9.____ | 19 | Hematúria
0.____ 1.____ 9.____ | 31 | Insuficiência aórtica
0.____ 1.____ 9.____ |
| 8 | Fasciíte plantar
0.____ 1.____ 9.____ | 20 | Dismorfismo eritrocitário
0.____ 1.____ 9.____ | 32 | Bloqueio cardíaco
0.____ 1.____ 9.____ |
| 9 | Tendinite de Aquiles
0.____ 1.____ 9.____ | 21 | Nefropatia IGA
0.____ 1.____ 9.____ | 33 | Fibrose pulmonar apical
0.____ 1.____ 9.____ |
| 10 | Dactilite
0.____ 1.____ 9.____ | 22 | Outra lesão renal
0.____ 1.____ 9.____ | 34 | Outra fibrose pulmonar
0.____ 1.____ 9.____ |
| 11 | UAA unilateral
0.____ 1.____ 9.____ | 23 | Uretrite
0.____ 1.____ 9.____ | 35 | Outra lesão pulmonar
0.____ 1.____ 9.____ |
| 12 | UAA unilateral alternante
0.____ 1.____ 9.____ | 24 | Epididimite/ Prostatite
0.____ 1.____ 9.____ | 36 | Síndrome da cauda eqüina
0.____ 1.____ 9.____ |
| | | | | | Outras neuropatias
0.____ 1.____ 9.____ |

ARTRITE OU ARTRALGIA INFLAMATORIA EM ARTICULAÇÕES PROFUNDAS
Marque X nas juntas inchadas e + nas dolorosas (manifestações novas em relação ultimo protocolo)



- Esternoclaviculares
- Acromioclaviculares
- Temporomandibulares
- Ombros, cotovelos, punhos
- Coxofemorais, joelhos, tornozelos
- 10 metacarpofalangeanas
- 10 interfalangeanas proximais da mão;
- 8 interfalangeanas distais das mãos
- 10

Manifestações acumuladas desde o início dos sintomas



Índices metrológicos DATA __ / __ / ____

IS _____ cm ILE _____ cm ILD _____ cm

OP _____ cm ET _____ cm

EXAMES LABORATORIAIS

HLA-B27 DATA __ / __ / ____ TEC. 1.PCR _____ 2.MICROLINFO _____
0.negativo _____ 1.positivo _____ 9.não realizado _____

FR DATA __ / __ / ____ 0.negativo _____ 1. positivo _____ 9.não realizado _____

PCR Clamídia DATA __ / __ / ____ 0.negativo _____ 1.positivo _____ 9.não realizado _____

Data __ / __ / ____

	Resultado		Resultado
1	Hemoglobina _____	8	VHS 60 seg _____
2	Hematócrito _____	9	PCR _____
3	Leucócitos _____	10	Uréia _____
4	Bastonete _____	11	Creatinina _____
5	Segmentado _____	12	Glicemia _____
6	Linfócitos _____	13	EUR _____
7	Plaquetas _____		_____
	_____		_____
	_____		_____

Alterações radiográficas secundárias à espondiloartropatia

SACROILÍACAS (____/____/____) 0 1 2 3 4

UNI

BIL

DATA

Coluna lombar AP e lateral __/__/____. 0 1 2 3 4 9=ñ real
 Coluna cervical lateral __/__/____ 0 1 2 3 4 9=ñ real
 Coxofemorais __/__/____. 0 1 2 3 4 9= ñ real
 Coluna torácica __/__/____.0=não 1=sim 9=ñ real
 Calcâneo sub__/__/____.0=não 1=sim (0.uni 1.bil) 9.ñ R
 Calcâneo retro__/__/____.0=não 1=sim (0.uni 1.bil) 9.ñ R

Morbidades relacionadas à EpA e/ou comorbidades

	0.não	1.sim	9.ignorado
1 Osteoartrite de quadril	_____	_____	_____
2 Osteoartrite outro sitio	_____	_____	_____
3 Osteoporose	_____	_____	_____
4 Hemorragia digestiva alta	_____	_____	_____
5 Úlcera perforada	_____	_____	_____
6 BAV secundária à uveíte	_____	_____	_____
7 Hipertensão arterial	_____	_____	_____
8 Diabetes mellitus	_____	_____	_____
9 Fibromialgia	_____	_____	_____
10 Depressão	_____	_____	_____
11 Outro transtorno psiquiátrico	_____	_____	_____
12 Insuficiência renal	_____	_____	_____
13 Tabagismo	_____	_____	_____
14 Etilismo	_____	_____	_____
15 Outros	_____	_____	_____

Critérios de Amor (circular o ponto correspondente)	Pontos
1. Dor lombar ou dorsal noturna e/ ou rigidez matinal lombar ou dorsal	1
2. Oligoartrite assimétrica	2
3. Dor nas nádegas/ dor alternante nas nádegas	1/ 2
4. Dactilite nos pés ou nas mãos	2
5. Talalgia ou outras entesopatias	2
6. Irite	2
7. Uretrite não gonocócica ou cervicite iniciada há menos de 30 dias da artrite	1
8. Diarréia iniciada há menos de 30 dias do início da artrite	1
9. Antecedentes de psoríase e/ou balanite e/ou DII	2
B) Sinais radiográficos:	
10. Sacroilíte grau \geq II bilateral ou grau \geq III unilateral	3
C) Genética:	
11. Presença do HLA-B27 e/ ou antecedente familiar de EA, SR, psoríase, uveíte ou DII.	2
D) Sensibilidade ao tratamento:	
12. Melhora em 48 horas da dor após início de AINE e/ ou piora da dor em menos de 48 horas se o AINE for interrompido.	2
Total de pontos	

AMOR \geq 6 pontos 0.não___ 1.sim___ 9.ignorado___

DIAGNÓSTICO EA___ AP___ ARe___ ADII___ EI___

Comentários:

APÊNDICE E – Descrição do acometimento articular periférico

Descrição do acometimento articular periférico de 36 pacientes com espondiloartrite indiferenciada, no momento basal e após os oito anos de estudo.

Manifestação	Ao entrar no estudo	Após seguimento
Numero de articulações		
acometidas, média \pm DP	3,4 \pm 2,40	4,5 \pm 4,4
Artrite assimétrica (%)	22 (61,1)	23 (64)
Oligo ou monoartrite (%)	19 (52,7)	10 (27,8)
Poliartrite (%)	6 (16,7)	15 (41,7)
Tornozelo (%)	17 (47,2)	18 (50)
Joelho (%)	15 (41,6)	18 (50)
Interfalangeanas das mãos (%)	5 (13,8)	10 (27,8)
Metatarsofalangeanas (%)	5 (13,8)	8 (22,2)
Ombro (%)	5 (13,8)	6 (16,7)
Cotovelo (%)	3 (8,3)	6 (16,7)
Interfalangeanas dos pés (%)	2 (5,5)	4 (11,1)
Punho (%)	1 (2,7)	6 (16,7)
Metacarpofalangeanas (%)	1 (2,7)	5 (13,9)
Têmporo-mandibular (%)	2 (5,5)	2 (5,5)

APÊNDICE F – Medidas de mobilidade axial

Índices de mobilidade do esqueleto axial de 36 pacientes com espondiloartrite indiferenciada no momento basal e após os oito anos de estudo.

Índices metrológicos	Basal	Após seguimento
IS, média \pm DP (cm)	5,00 \pm 1,00	5,00 \pm 0,19
IS < 5 cm	15 (41,7)	15 (41,7)
IL, média \pm DP (cm)	18,5 \pm 2,9	18 \pm 0,6
IL < 17 cm	7 (19,5)	15 (41,7)
OP, média \pm DP (cm)	0,30 \pm 1,20	0,15 \pm 0,14
OP > 0 cm	2 (5,5)	2 (5,5)
ET, média \pm DP (cm)	4,20 \pm 0,80	4,45 \pm 0,15
ET < 2,5 cm	0	0

IS, índice de Schober; IL, índice de lateralização; OP, distância occípito-parede; ET, expansibilidade torácica.

APÊNDICE G - Descrição das manifestações radiográficas

Manifestações radiográficas de 36 pacientes com espondiloartrite indiferenciada no momento basal e após os oito anos de estudo.

	Basal, n(%)	Após seguimento, n(%)
Presença SI	7 (19,4)	15 (41,7)
SI grau 1 unilateral	1 (5,6)	2 (5,6)
SI grau 1 bilateral	4 (11,1)	4 (11,1)
SI grau 2 unilateral	2 (5,6)	0
SI grau 2 bilateral	0	3 (8,3)
SI grau 3 bilateral	0	6 (16,7)
Calcificação em calcâneos	23 (63,9)	26 (72,2)
Calcificação tendão de Aquiles	16 (44,4)	16 (44,4)
Calcificação fascia plantar	17 (47,2)	20 (55,5)

APÊNDICE H – Características associadas com espondiloartrite definida em comparação à remissão da doença, ao final dos oito anos de seguimento de pacientes com espondiloartrite indiferenciada.

	EpA definida	Remissão	valor de <i>p</i>
	n = 9 EA /1 AP	n = 6	
Branco / afro-brasileiro	7 / 3	2 / 4	0,302
HLA-B27, <i>n</i> (%)	6 (60)	0	0,034
Dor lombar inflamatória, <i>n</i> (%)	9 (90)	4 (66,6)	0,518
Dor na nádega, <i>n</i> (%)	9 (90)	1 (16,6)	0,008
Entesite, <i>n</i> (%)	8 (80)	6 (100)	0,500
Artrite periférica, <i>n</i> (%)	8 (80)	3 (50)	0,299
SI baixo grau basal, <i>n</i> (%)	4 (40)	0	0,234
Uso de corticóide, <i>n</i> (%)	8 (80)	1 (16,6)	0,035

EpA, espondiloartrite; EA, espondilite anquilosante; AP, artrite psoriásica; SI baixo grau basal, sacroiliíte radiográfica < grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral no momento basal.

APÊNDICE I – Cópia do artigo submetido para publicação

Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study

Authors

Ricardo da Cruz Lage

Carlos Alexandre de Souza Bomtempo

Adriana Maria Kakehasi

Marco Antônio Parreiras de Carvalho

Unit of Rheumatology, Department of Locomotor System, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Corresponding author

Ricardo da Cruz Lage

Av. Brasil, 248/ sala 705,

30140-001, Belo Horizonte, MG, Brazil

Phone/fax: 55 3132415920

E-mail: ricolage@gmail.com

Abstract

The aim of the present study was to describe the outcomes of Brazilian patients with undifferentiated spondyloarthritis (USpA) during an eight-year follow-up period. Patients fulfilling the European Spondyloarthritis (SpA) Study Group Classification Criteria were enrolled. Forty patients were seen at baseline, and 36 participated in the follow-up study. Twenty-three (58%) were female, and there were 24 (60%) African Brazilians enrolled. HLA-B27 was positive in 18 (45%) patients. At disease onset, the first presenting symptoms were pure peripheral manifestations in 26 (72.2%) patients. After the study period, mixed disease (axial + peripheral) predominated occurring in 25 (69.4%) patients. 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 59% of patients. After 2.5 years, 6 (16.7%) of the 36 patients fulfilled the modified New York Criteria for ankylosing spondylitis (AS), and 1 (2.7%) progressed to psoriatic arthritis. A total of 10 (27.8%) patients progressed to definite SpA during the eight-year study period. Buttock pain ($p = 0.006$, OR: 10.55; 95% CI: 2.00 – 65.90) and low-grade radiographic sacroiliitis ($p = 0.025$, OR = 11.50; 95% CI: 1.33 – 83.39) at baseline were associated with definite SpA. Thus, in this Brazilian cohort, which had a predominance of female African Brazilian patients, prevalent peripheral onset symptoms were followed by a high frequency of axial manifestations during the follow-up period. Evidence of clinical or radiological sacroiliitis was associated with progression to definite SpA.

Keywords: Undifferentiated spondyloarthritis, HLA-B27, sacroiliitis, outcome

Introduction

Undifferentiated spondyloarthritis (USpA) is used to describe patients with symptoms and signs suggestive of spondyloarthritis (SpA) but who do not fulfill the classification criteria for currently established diseases of the SpA group [1,2].

Since the European SpA Study Group (ESSG) classification criteria became available, few studies have described long-term behavior of USpA [3,4]. In Brazil, prospective studies of USpA were performed at only one medical center. Sampaio-Barros *et al.* followed 111 patients with USpA for 10 years and there was a predominance of patients of white ethnicity (78.4%), and 61.3% of patients were HLA-B27-positive [5]. On the other hand, in a cross-sectional study our group found that, among 32 Brazilian patients with USpA who were predominantly African Brazilian (72%), only 37.5% of patients were positive for HLA-B27 [6]. These findings draw attention to different demographic characteristics between the studied populations.

It is known that the incidence and clinical spectrum of SpA show different patterns around the world, which are related to the affected ethnic group [7]. Therefore, in a continental country like Brazil, considering the intense miscegenation, it is important to investigate USpA manifestations and outcomes in different regions with distinct subgroups of patients.

Patients and methods

In this prospective study, patients attending the outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais in Brazil were consecutively enrolled and followed from February 2002 to March 2011. At study entry, they were 18 years old or greater and fulfilled the ESSG criteria for SpA but did not fulfill the criteria for any established disease of the group [2].

The characteristics evaluated were sex, ethnicity, age at onset of symptoms and disease duration. Clinical evaluation consisted of a detailed description of axial and peripheral involvement. A family history of SpA and the extra-articular manifestations were assessed. The presence of HLA-B27 was investigated using microlymphocytotoxicity (n=29) or polymerase chain reaction (n=11) assays. The new Assessment of SpA international Society (ASAS) classification criteria for both axial and peripheral SpA were applied, even though magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints (SIJ) was not available [8,9]. The same data protocol was applied at baseline, after 2.5 years (range: 2 to 3 years) and after 7.7 years (range: 6 to 8 years) of follow-up.

Radiographies of the SIJ in the antero-posterior view were taken at baseline, after 2.5 years and after 7.7 years of follow-up. SIJ lesions were scored independently according to the mNYC criteria by two investigators (MAPC and RCL), and disagreements were solved by consensus [10].

During follow-up, the diagnosis of AS was made as the patients fulfilled mNYC criteria and the diagnosis of PsA was made as they presented psoriatic skin lesions, as confirmed by a dermatologist [11,10]. Such cases were defined as definite SpA for the analysis.

Statistical analysis The chi-square test or the Fisher exact test, when appropriate, was used to verify the association between categorical variables. For continuous variables, the Student t-test or the Mann-Whitney U test was used. Multivariate logistic regression analysis was applied, including variables with a p value < 0.20 or

those that were clinically relevant. P values < 0.05 were considered significant, and $0.05 \leq p < 0.10$ was considered to be a statistical trend. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) software version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for analysis.

Ethics The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Minas Gerais.

Results

Forty patients were seen at baseline. Twenty-three (58%) were female, and the female:male ratio was 1.4:1. Sixteen (40%) were white, and 24 (60%) were African Brazilian; precisely, 21 patients were of mixed white and black race, and 3 patients were black. The HLA-B27 antigen was positive in 18 (45%) patients. A family history of SpA was found in 4 (10%) patients, all were female and 3 had a positive HLA-B27. The ASAS criteria for axial SpA were fulfilled by 14 (77%) of 18 patients with back pain, and 12 (86%) of them were positive for HLA-B27. From 13 (59%) of 22 patients who fulfilled the ASAS criteria for peripheral SpA, 6 (46%) were HLA-B27 positive (Table 1).

Thirty-six patients participated in the follow-up study. At disease onset, the first presenting symptoms were pure peripheral manifestation in 26 (72.2%) cases. Nine (25%) patients first manifested pure axial disease and one (2.8%) patient developed disease with a mixed pattern (axial + peripheral). After the eight-year study period, mixed disease predominated, occurring in 25 (69.4%) patients. Table 2 shows the frequencies of clinical features at disease onset and after follow-up.

At baseline, low-grade radiographic sacroiliitis ($<$ grade 2 bilateral or $<$ grade 3 unilateral) was detected in 7 (19.4%) patients. After follow-up, 15 (41.7%) patients had detectable radiographic sacroiliitis; it was low-grade in 6 (16.7%) patients, bilateral grade 2 in 3 (8.3%) patients and bilateral grade 3 in 6 (16.7%) patients.

All 36 patients were reassessed after a mean time of 2.5 years. Six (16.7%) fulfilled the mNYC criteria for AS and 1 (2.8%) fulfilled the PsA criteria. In the univariate analysis, the presence of buttock pain and low-grade radiographic sacroiliitis at baseline was associated with the progression to definite SpA ($p = 0.029$; OR = 7.85, 95% CI: 1.24 – 49.83 and $p = 0.016$; OR = 11.55, 95% CI: 1.70 – 78.46, respectively). The presence of enthesitis was associated with the persistence of USpA ($p = 0.033$) (Table 3).

Over the eight-year study period, the mean time of follow-up was 6.3 (range: 2 to 8) years. A total of 9 (25%) patients fulfilled the criteria for AS, and 1 (2.8%) fulfilled the criteria for PsA. In the univariate analysis, the presence of buttock pain at baseline ($p < 0.001$; OR = 37.8, 95% CI: 3.84 – 371.27) was associated with definite SpA. Previous low-grade radiographic sacroiliitis ($p = 0.076$) and white ethnicity ($p = 0.073$) trended toward being associated with definite SpA (Table 3).

All 3 black patients were HLA-B27 negative. One persisted with USpA, another entered remission and the third did not take part in the follow-up study.

Using logistic regression multivariate analysis, low-grade radiographic sacroiliitis at baseline ($p = 0.025$; OR = 10.55, 95% CI: 1.33 – 83.39) was associated with established SpA after 2.5 years of follow-up. Over the study period buttock pain at baseline ($p = 0.006$; OR = 11.50, 95% CI: 2.00 – 65.9) was associated with definite disease in the multivariate analysis

Discussion

In the present study, we prospectively evaluated Brazilian patients with USpA, most of whom were female and African Brazilian.

The male sex was predominant in most series of patients with USpA, but a high frequency of female sex has been observed by others [3,4,12,5]. In 1985, Khan *et al.* examined HLA-B27-positive relatives of AS probands and found a female:male ratio of 2.6:1 in patients with USpA, which is similar to the ratio that was observed among Alaskan Eskimos [13,14]. At our institution, Carvalho *et al.* studied 100 patients with AAU, and 50% of the 21 USpA patients were female [15]. Women often have a stronger family history of SpA and tend to manifest undifferentiated syndromes [16,14,17]. In the present study, patients who progressed to definite SpA were more likely to be male (60 to 80%), unlike patients with persistent USpA (male sex: 30 to 38%). All four patients with a positive family history of SpA were female.

Seventy-two percent of patients presented pure peripheral symptoms at disease onset, including asymmetric oligoarthritis and/or enthesitis. After follow-up, a mixed pattern of disease predominated and occurred in 69% of cases. The importance of peripheral manifestations in Latin-American patients with SpA has just been described [18,19]. Our unusual finding was the predominately female SpA patients who experienced peripheral symptoms at the onset of disease and who developed highly frequent axial manifestations, which occurred in 70% of cases, during the follow-up period.

Another uncommon observation was the predominance of African Brazilians, who most often descend from parents of black African and white European origin [20]. This finding can justify the low positivity of HLA-B27 (45%) in the present study compared to European cohorts [21]. It is noteworthy that the 3 black patients in the present cohort were HLA-B27 negative, and none fulfilled the mNYC criteria for AS at the end of follow-up. There was a statistical trend for the association of white ethnicity with the progression to definite SpA, an association also found by Sampaio-Barros *et al.* in another Brazilian population [5].

In many publications, the progression rate to definite disease, especially AS, ranged from 12 to 68% between 2 and 11 years of follow-up [22]. Using the ESSG criteria for inclusion, in an Indian series 68% of 22 patients with USpA developed definite SpA after 11 years [4]. In Latin America, Huerta-Sil *et al.* diagnosed AS in 42% of 50 Mexican patients with USpA after a mean time of 3.3 years of follow-up [3]. The progression to established disease in the current study occurred in only 10 (27.8%) cases during eight years.

Sampaio-Barros *et al.* also followed Brazilian patients with USpA and found different demographic characteristics compared to the current cohort; most patients were male (81%) and of white ethnicity (78.4%), with a higher prevalence of HLA-B27 (61.3%) [5]. We should expect a higher rate of progression to definite SpA, however the proportion of patients who progressed to established AS was similar to that observed in the current study. Interestingly, in a large multicentric Brazilian study, African Brazilians had more radiographic sacroiliitis than whites [20]. These data show the heterogeneity of the Brazilian population and suggest that unknown genetic and/or environmental factors could influence the outcomes of patients with SpA.

The presence of low-grade radiographic sacroiliitis and buttock pain at baseline were associated with the progression to definite SpA which corroborates with the results of previous studies of patients with USpA.

These results emphasize the importance of clinical symptoms of sacroiliitis and of the initial lesions of the SIJ in the management of USpA patients [3,12,5].

The ASAS classification criteria for axial SpA were fulfilled by 77% of patients with back pain and HLA-B27 was positive in 86% of them. A better performance of the axial ASAS criteria was expected if MRI of the SIJ was available, although recent publication recommends caution when using MRI in the diagnosis of SpA. Despite its high sensitivity for the detection of sacroiliitis, MRI does not seem to be so specific in predicting radiographic sacroiliitis [23]. Additionally, in a Chinese series, HLA-B27 was more important than MRI for the classification of axial SpA [24]. The performance of the ASAS criteria for peripheral SpA was not so good in the present study, fulfilled by 59% of patients. This could be a consequence of the low frequency of HLA-B27 (46%). Anyway, in the Netherlands, van den Berg *et al.* also observed a modest sensitivity of the ASAS peripheral SpA classification criteria in patients with early arthritis [25].

Some limitations of the current study should be mentioned. The sacroiliac joints score were determined by consensus instead of by two blinded investigators. Another limitation is the relatively small number of patients, which decreases the power to detect associations between variables. Nevertheless, the limited published data regarding USpA, which have been obtained in Latin American populations, make the study relevant. Factors associated with progression to established SpA were similarly found by others, which strengthens our findings [3,12,5]. The predominately African Brazilian female patients who manifested peripheral SpA at the onset and developed axial SpA during the follow-up is unusual and demand further investigations. These findings illustrate the broad spectrum of manifestations of SpA over the world and the challenge of creating reliable classification criteria, hence, diagnostic criteria for this group of diseases.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M (1990) [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires* 57 (2):85-89
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34 (10):1218-1227
3. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C, Cardiel MH, Vargas-Alarcon G, Burgos-Vargas R (2006) Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Annals of the rheumatic diseases* 65 (5):642-646
4. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, Malaviya AN (2001) Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatology international* 20 (6):221-224
5. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB (2010) Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *The Journal of rheumatology* 37 (6):1195-1199
6. Bomtempo CAS, Lage RC, Ferreira GA, Carvalho MAP (2006) Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. (Clinical, Laboratorial and Radiographic Evaluation in Brazilians with Spondyloarthropaties). *Rev Bras Reumatol* 46 (4):238-245
7. Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordsworth P, Zeng QY (1998) Features of spondyloarthritis around the world. *Rheumatic diseases clinics of North America* 24 (4):753-770
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sorensen IJ, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases* 70 (1):25-31

9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (6):777-783
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27 (4):361-368
11. Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 3 (1):55-78
12. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H (1988) Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *The Journal of rheumatology* 15 (7):1109-1114
13. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, Miller MM, Goring WP (1994) Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *The Journal of rheumatology* 21 (12):2292-2297
14. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A (1985) Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 28 (1):40-43
15. Carvalho MAP, Campos WR, Araújo CAA, Lacerda RR, Oréfice F (1999) Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA-B27. (Non-granulomatous anterior uveitis, spondyloarthropathies and HLA-B27.). *Rev Bras Reumatol* 39 (4):195-102
16. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, Ribeiro SL, Keiserman M, Menin R, Skare TL, Carneiro S, Azevedo VF, Vieira WP, Albuquerque EN, Bianchi WA, Bonfiglioli R, Campanholo C, Costa IP, Duarte AP, Gavi MB, Kohem CL, Leite NH, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Sampaio-Barros PD (2012) Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clinical rheumatology* 31 (4):687-695
17. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost J, Ristori J, Claudepierre P, Dougados M, Soubrier M (2013) Differences between women and men with recent onset axial spondyloarthritis: Results from the DESIR cohort. *Arthritis care & research*. doi: 10.1002/acr.22001
18. Benegas M, Munoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, Maldonado Cocco J, Gutierrez M, Saenz R, Steckmen I, Rillo O, Mulero J, Sampaio-Barros P, Barcelos A, Vander Cruyssen B, Vazquez-Mellado J, Collantes Estevez E (2012) Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *The Journal of rheumatology* 39 (12):2315-2320
19. Sampaio-Barros PD (2011) Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *The American journal of the medical sciences* 341 (4):287-288
20. Skare TL, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, Ribeiro SL, Keiserman M, Menin R, Carneiro S, Azevedo VF, Vieira WP, Albuquerque EN, Bianchi WA, Bonfiglioli R, Campanholo C, Carvalho HM, Costa IP, Duarte AP, Gavi MB, Kohem CL, Leite NH, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Sampaio-Barros PD (2012) Ethnic influence in clinical and functional measures of brazilian patients with spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology* 39 (1):141-147
21. Adebajo A, Davis P (1994) Rheumatic diseases in African blacks. *Seminars in arthritis and rheumatism* 24 (2):139-153
22. Zeidler H, Brandt J, Schnarr S (2006) Undifferentiated spondyloarthritis. In: Weissman MH, Reveille JD, van der Heijde D (eds) *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. 1st edn. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, pp 75-93
23. Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS (2012) A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy* 14 (2):R55
24. Liao Z, Lin Z, Xu M, Hu Z, Li T, Wei Q, Cao S, Huang J, Pan Y, Wu Y, Gu J (2011) Clinical features of axial undifferentiated spondyloarthritis (USpA) in China: HLA-B27 is more useful for classification than MRI of the sacroiliac joint. *Scandinavian journal of rheumatology* 40 (6):439-443
25. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D (2012) Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 71 (8):1366-1369

Tables

Table 1 Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with undifferentiated spondyloarthritis at study entry, n = 40.

Characteristic	
Sex (M/F), n (%)	17/23 (42/58)
White / African Brazilian, n (%)	16/24 (40/60)
Age at study entry, mean (range), years	36 (18 – 64)
Age at onset, mean (range), years	30 (9 - 63)
Symptom onset < 16 years old, n (%)	4 (10)
Symptom onset > 50 years old, n (%)	3 (7.5)
HLA-B27 – positive (%)	18 (45)
Duration of symptoms, mean \pm SD, years	6 \pm 4
Family history of SpA (%)	4 (10)
ASAS criteria – axial ^a , (%)	14 (77)
ASAS criteria – peripheral ^b , (%)	13 (59)

M/F, male/female; SpA, spondyloarthritis; ^aThe Assessment of SpA International Society (ASAS) classification criteria for axial SpA were applied in patients with back pain (n=18), even though MRI was not available. ^bASAS criteria for peripheral SpA (n= 22).

Table 2 Clinical features of 36 patients with undifferentiated spondyloarthritis included in the follow-up study, at symptoms onset and over the eight-year study period.

Characteristic	Symptoms onset	Study period
	n (%)	n (%)
Pure peripheral	26 (72.2)	10 (27.8)
Pure axial	9 (25)	1 (2.8)
Mixed pattern: axial + peripheral	1 (2.8)	25 (69.4)
Peripheral arthritis	20 (55.6)	24 (66.7)
Arthritis of the lower limbs	19 (52.8)	24 (66.7)
Arthritis of the upper limbs	1 (2.8)	16 (44.5)
Heel enthesitis	13 (36.1)	34 (94.5)
Costochondritis	0	3 (8.3)
Enthesitis: other site	0	2 (5.5)
ILBP	8 (22.2)	26 (72.2)
Buttock pain	3 (8.3)	14 (39)
Hip arthritis	0	8 (22.2)
Dactylitis	0	6 (16.7)
Acute anterior uveitis	5 (13.9)	13 (36.1)

ILBP, inflammatory low back pain

Table 3 Characteristics associated with the progression to definite spondyloarthritis during follow-up of patients with undifferentiated spondyloarthritis, over the eight-year study period.

Characteristics	2,5 years of follow-up, n=36			7,7 years of follow-up, n=26			Over the study period, n=36		
	DSpA	USpA	<i>p</i>	DSpA	USpA	<i>p</i>	DSpA	USpA	<i>p</i>
N° of patients	6AS/ 1PsA	29		5 AS	21		9AS/1PsA	26	
Male sex, %	57.1	34.4	0.394	80	38	0.148	60	30	0.140
White ethnicity, %	71.4	38	0.204	60	33.3	0.340	70	34.6	0.070
HLA-B27-positive, %	71.4	41.3	0.219	60	47.6	1.00	60	42.3	0.463
ILBP, %	71.4	62	1.00	100	76.1	0.545	90	65.3	0.223
Buttock pain, %	71.4	24.1	0.029*	100	23.8	0.004*	90	19.2	<0.001*
Enthesitis, %	71.4	100	0.033*	100	100	NA	80	100	0.071
Peripheral arthritis, %	71.4	70	1.00	100	57.1	0.129	80	65.3	0.688
Low-grade SI, %	57.1	10.3	0.016*	40	19	0.558	40	11.5	0.076

DSpA, definite spondyloarthritis; USpA, undifferentiated spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; low-grade SI, radiographic sacroiliitis < grade 2 bilateral or < grade 3 unilateral at baseline; NA, not applicable; **p* < 0.05.

Table 4 Follow-up studies of patients with undifferentiated spondyloarthritis in Latin America and the progression rate to ankylosing spondylitis.

Study	Country	n	Race/ethnicity %	M:F	HLA- B27, %	Follow-up time	Progression to AS
Huerta-Sil <i>et al.</i> [3]	Mexico	62	Not described	1.4 : 1	63.8	3,3 years	42% of 50
Sampaio-Barros <i>et al.</i> [5]	Brazil	111	White: 78.4	4.3 : 1	61.3	10 years	24%
Present study	Brazil	40	A/B: 60	0.7 : 1	45	8 years	25% of 36

M:F, male:female ratio; AS, ankylosing spondylitis; A/B, African Brazilian.

ANEXOS**ANEXO A – Critérios de Classificação do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartropatias**

Presença de:

DOR LOMBAR INFLAMATÓRIA

E/ OU

SINOVITE (assimétrica ou predominante nos membros inferiores)

associada(s) a um ou mais dos seguintes critérios:

HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA PARA ESPONDILOARTRITES

PSORÍASE CUTÂNEA ATUAL OU PREGRESSA VISTA POR MÉDICO

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CONFIRMADA POR EXAME DE IMAGEM E/OU HISTOLOGIA

DOR ALTERNANTE NAS NÁDEGAS

URETRITE, CERVICITE OU DIARRÉIA DENTRO DE UM MÊS PRECEDENDO O QUADRO ARTICULAR

SACROILÍTE RADIOGRÁFICA

ENTESOPATIA

ANEXO B – Critérios de Amor para classificação das espondiloartropatias

Critérios de Amor	Pontos
1. Dor lombar ou dorsal noturna e/ ou rigidez matinal lombar ou dorsal	1
2. Oligoartrite assimétrica	2
3. Dor nas nádegas/ dor alternante nas nádegas	1/ 2
4. Dactilite nos pés ou nas mãos	2
5. Talalgia ou outras entesopatias	2
6. Irite	2
7. Uretrite não gonocócica ou cervicite iniciada há menos de 30 dias da artrite	1
8. Diarréia iniciada há menos de 30 dias do início da artrite	1
9. Antecedentes de psoríase e/ou balanite e/ou DII	2
B) Sinais radiográficos:	
10. Sacroiliíte grau \geq II bilateral ou grau \geq III unilateral	3
C) Genética:	
11. Presença do HLA-B27 e/ ou antecedente familiar de EA, SR, psoríase, uveíte ou DII.	2
D) Sensibilidade ao tratamento:	
12. Melhora em 48 horas da dor após início de AINE e/ ou piora da dor em menos de 48 horas se o AINE for interrompido.	2
Seis ou mais pontos definem a presença de espondiloartropatia	

ANEXO C – Critérios de classificação do grupo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) para espondiloartrite axial e espondiloartrite periférica.

Para pacientes com dor lombar há, pelo menos, 3 meses (com ou sem manifestações periféricas) e idade de início menor que 45 anos:	Para pacientes com manifestações exclusivamente periféricas:
Imagem de sacroiliíte* e 1 característica de EpA	HLA-B27 positivo e 2 características de EpA
Características de EpA • Dor lombar inflamatória ** • Artrite • Entesite (calcanhar) • Uveíte • Dactilite • Psoríase • DII • Boa resposta ao AINE • História familiar de EpA • HLA-B27 + • PCR elevada***	Artrite**** ou entesite ou dactilite mais: Pelo menos 1 dos seguintes: • Uveíte • Psoríase • DII • Infecção (urogenital ou intestinal) • HLA-B27 • Imagem de sacroiliíte* OU Pelo menos 2 dos seguintes: • Artrite • Entesite • Dactilite • Passado de dor lombar inflamatória** • História familiar de EpA
* Imagem de sacroiliíte = Inflamação ativa (aguda) na RNM altamente sugestiva de sacroiliíte associada com espondiloartrite (EpA) ou sacroiliíte definida radiograficamente de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados	
** Dor lombar inflamatória = pelo menos 4 dos 5 critérios a seguir: 1. Idade de < 40 anos, 2. Início insidioso, 3. Melhora com exercício, 4. Não melhora com repouso, 5. Dor noturna (com melhora ao levantar)	
*** Somente no contexto de DLI	
**** Artrite periférica = geralmente assimétrica e/ou com predomínio em membros inferiores	

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Jun;68(6):777-83.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jan;70(1):25-31.

ANEXO D – Critérios de Nova York modificados para classificação da espondilite anquilosante

Considera-se Espondilite Anquisosante definida:

a presença de:

sacroiliíte \geq grau 2-4 bilateral **ou** sacroiliíte \geq grau 3-4 unilateral

associada a pelo menos um dos seguintes critérios clínicos:

1. dor lombossacra com pelo menos três meses de duração, que melhora com exercício e não alivia com o repouso;
2. limitação da mobilidade lombar nos planos anterior, posterior e laterais;
3. redução da expansibilidade torácica, medida no quarto espaço intercostal, relativa a valores normais para a idade e sexo.

Escore de sacroiliíte radiográfica, segundo os critérios de Nova York:

Grau 0 – Normal;

Grau 1 – Suspeita de alteração, não há alterações definidas;

Grau 2 – Sacroiliíte mínima: observa-se a perda de definição das bordas articulares. Há alguma esclerose, podendo haver erosões mínimas ou discreta redução do espaço articular;

Grau 3 – Sacroiliíte moderada: há esclerose definida em ambos os lados da articulação sacroilíaca, borramento e irregularidade das superfícies articulares, erosões e redução do espaço articular;

Grau 4 – Ocorre fusão das superfícies articulares, com ou sem esclerose residual.

ANEXO E – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº 239/01

**Interessados: Prof. Marco Antônio P. Carvalho e
Dr. Carlos Alexandre de Souza-Bomtempo**

Voto:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprova no dia 23 de janeiro de 2002 o projeto de pesquisa intitulado «**Estudo da função cardiovascular nas espondiloartropatias**» e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP/UFMG

Av. Alfredo Balena, 110 – 1º andar Cep 30.130-100 – Belo Horizonte-MG
Telefone: (031) 248-9364 - FAX: (031) 248 -9380 e-mail: coep@reitoria.ufmg.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 237/09

**Interessado(a): Prof. Marco Antonio Parreiras de Carvalho
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de junho de 2009, o projeto de pesquisa intitulado **"Análise evolutiva de pacientes com o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada após 3 anos de seguimento"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral".

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO F – Cópia da carta de aceite do artigo para publicação

Date: 04-06-2013
To: "Ricardo Cruz Lage" ricolage@gmail.com,ricardolage@cmbh.mg.gov.br
From: "Loreto Carmona" editor-rhei@inmusc.eu
Subject: RHEI: Your manuscript entitled Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study
Ref.: Ms. No. RHEI-D-12-00562R1
Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study
Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)

Dear Dr. Lage,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations).

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Loreto Carmona, MD, PhD
Editor-in-Chief
Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)