

Daniela Castelo Azevedo

Glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos

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: Reumatologia

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio P. Carvalho

Co-orientadora: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Belo Horizonte
2010

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

Professor: Manoel Otávio da Costa Rocha

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

Coordenadora: Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Representantes Docentes:

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves Resende

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

Representante Discente:

Elizabete Rosária de Miranda

***Aos meus pais e irmã, ao meu amor Estevão e aos meus queridos filhos João
Gabriel e Beatriz.***

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, **Prof. Dr. Marco Antônio Parreiras de Carvalho** por ter me apresentado à Reumatologia, por me acolher no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e pelo apoio e aprendizado nesse projeto.

À co-orientadora, **Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira** pelos valiosos ensinamentos e incentivo.

A **Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna** pela inspiradora sabedoria, praticidade e bom senso.

Aos meus colegas do ambulatório de espondiloartrites, **Gustavo Gomes Resende e Ricardo Cruz Lage** pelo apoio e bom humor.

Ao **Estevão Alves Valle**, meu grande companheiro e amor, que sempre acredita, incentiva e ajuda nas minhas metas profissionais.

À **Neusa** pelo carinho, atenção, cuidado e paciência.

Aos **pacientes** com espondiloartrites atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas que participaram deste trabalho.

RESUMO

Introdução: As Espondiloartrites são um grupo inter-relacionado de doenças, mas que apresentam peculiaridades epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiológicas e imunogenéticas que permitem sua caracterização como entidades clínicas definidas. Tem sido mencionada na literatura médica uma maior frequência de doenças renais nos pacientes com espondiloartrites. Os tipos de acometimento renal citados são amiloidose renal, nefropatia relacionada aos antiinflamatórios não esteroidais e glomerulonefrite com depósitos subendoteliais de IgA. Apesar disso, não há uma recomendação formal de se investigar manifestações renais nessa população.

Objetivos: Determinar a prevalência das glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados em Serviço de Reumatologia e avaliar variáveis clínicas correlacionadas.

Métodos: Os pacientes foram avaliados quanto às características sociodemográficas, o tipo de espondiloartrite, o tempo e atividade da doença, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, a presença do HLA- B27, os níveis de creatinina e uréia séricas, a presença de comorbidades e a presença de hematúria e/ou proteinúria. Os pacientes com hematúria foram submetidos à pesquisa de dismorfismo eritrocitário e aqueles com proteinúria à quantificação da proteína na urina de 24 horas. A biópsia renal foi indicada naqueles com hematúria de origem glomerular e/ou proteinúria maior que 3,5g.

Resultados: A alteração mais frequente no exame de urina rotina foi a hematúria microscópica (44,7%). Em oito (10,5%) dos pacientes, a hematúria

sugeriu origem glomerular. A biópsia renal foi realizada em cinco deles e mostrou nefropatia por IgA em quatro (5,2%) e doença da membrana fina em um caso. Não houve associação entre hematúria e insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, aumento dos níveis séricos de creatinina, tipo de espondiloartrite e atividade de doença.

Conclusões: A realização periódica de exames de urina nos pacientes com espondiloartrite deveria ser uma recomendação de rotina. O diagnóstico definitivo de glomerulonefrite é extremamente relevante, tendo em vista as implicações no tratamento da espondiloartrite e no prognóstico desses pacientes.

Palavras chave: espondiloartrites, glomerulonefrites, nefropatia por IgA.

ABSTRACT

Introduction: *The spondyloarthropathies are a interrelated group of diseases but that have clinical, epidemiological, anatomic, pathologic, immunogenetic and radiologic features that distinguish them from each other. Medical literature has mentioned an increased frequency of kidney diseases in spondyloarthritic patient, such as amyloidosis, anti-inflammatory nephropathy and IgA glomerulonephritis. Nevertheless, there is not a formal recommendation to investigate renal manifestations in this population.*

Objective: *The aim of this study was to determine glomerulonephritis prevalence in spondyloarthritic patients (SA) attending in a Rheumatology Service, and evaluate clinical variables associated with.*

Patients and methods: *Sociodemographic characteristics, spondyloarthritis type, time since diagnosis and disease activity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs use,*

HLA- B27 positivity, blood levels of creatinin and urea, main comorbidities, hematuria and proteinuria were investigated in all patients. Those with hematuria were subsequently evaluated for the presence dysmorphic urinary red cells and those with proteinuria, with 24-hour urine protein measure. Kidney biopsy was performed on those with glomerular hematuria and/or proteinuria above 3,5g/24-hour.

Results: *Microscopic hematuria was the most frequent abnormality found in urinary analysis (44, 7%). Eight patients (10, 5%) were suspected to have glomerular hematuria. Four in five patients submitted by kidney biopsy were diagnosed with IgA nephropathy and one with thin-basement membrane disease. There was no statistical association between hematuria and chronic kidney disease, systemic arterial hypertension, proteinuria, high levels of creatinin, spondiloarthritis type and disease activity.*

Conclusions: *Periodic urine analysis of SA patients must be a routine recommendation. Nephritis definitive diagnosis is extremely relevant, owing to implications in the spondiloarthritis treatment and the patients' prognosis.*

KEY WORDS: *Spondyloarthritis, IgA nephropathy, glomerulonephritis*

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS..... | 9 |
| 2- OBJETIVOS..... | 14 |
| 3- ARTIGO I: Nefropatia por IgA nas espondiloartrites | 15 |
| 3.1 Resumo..... | 16 |
| 3.2 <i>Abstract</i> | 16 |
| 3.3 Introdução..... | 16 |
| 3.4 Relatos de caso..... | 17 |
| 3.5 Discussão..... | 19 |
| 3.6 Referências Bibliográficas..... | 20 |
| 4- ARTIGO II: Glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG | 23 |
| 4.1 Resumo..... | 24 |
| 4.2 <i>Abstract</i> | 25 |
| 4.3 Introdução..... | 26 |
| 4.4 Pacientes e métodos..... | 26 |
| 4.5 Resultados..... | 29 |
| 4.6 Discussão..... | 30 |
| 4.7 Referências Bibliográficas..... | 34 |
| 4.8 Ilustrações..... | 39 |
| 5-CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 40 |
| APÊNDICES..... | 43 |
| ANEXOS | 48 |

1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O termo espondiloartrites (EAT) abrange um grupo inter-relacionado de doenças que apresentam peculiaridades epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiológicas e imunogenéticas que permitem sua caracterização como entidades clínicas definidas. Pertencem a esse grupo de enfermidades a espondilite anquilosante, a artrite reativa e a síndrome de Reiter; a artrite psoriásica; a artrite das enteropatias (doença de Crohn e colite ulcerativa); as espondiloartrites indiferenciadas e as espondiloartrites juvenis (1).

As glomerulonefrites englobam uma grande variedade de desordens imuno-mediadas que causam uma inflamação principalmente no glomérulo renal. São a segunda causa de insuficiência renal terminal no mundo (2). A sua apresentação clínica varia desde uma hematúria microscópica e proteinúria detectada em um exame de urina, não acompanhada de outros sintomas ou sinais clínicos, até um comprometimento rápido da função renal, em que há além das alterações no exame de urina, hipertensão arterial sistêmica (3).

Não se tem como uma recomendação de rotina a pesquisa de glomerulonefrites nos pacientes acometidos por espondiloartrite (1,4). Apesar disso, tem sido mencionada uma maior frequência de acometimento renal nas mesmas, sendo os tipos de acometimento citados a amiloidose renal, a nefropatia relacionada aos antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e a glomerulonefrite com depósitos subendoteliais de imunoglobulinas e complemento (5-7). Há, ainda, uma suspeita de que a nefropatia por IgA e a espondilite anquilosante poderiam compartilhar mecanismos etiopatogênicos (8).

Em 1987, Jones et al (9) avaliaram a função renal de 51 pacientes com espondilite anquilosante randomicamente selecionados em clínicas reumatológicas. Destes, cinco pacientes (10%) tinham anormalidades persistentes (em mais de uma ocasião) nos exames feitos para avaliar a função renal (hematúria microscópica em todos os cinco pacientes; diminuição da função renal e aumento da proteinúria em 24 horas em quatro destes). Esses pacientes foram encaminhados para fazer a biópsia renal percutânea. Nos três que se submeteram a biópsia, um tinha uma glomeruloesclerose segmental focal, com imunofluorescência negativa, outro tinha nefropatia por IgA e , por último, um tinha um infiltrado celular intersticial com fibrose e atrofia tubular e imunofluorescência e microscopia eletrônica negativas.

No Brasil, tentou-se avaliar a frequência e a gravidade do acometimento renal em quarenta pacientes com espondilite anquilosante acompanhados em uma clínica especializada em Reumatologia. Foram submetidos a um exame clínico e avaliação dos seguintes parâmetros laboratoriais: VHS, fator reumatóide, HLA-B27, nível sérico de IgA e de creatinina, proteinúria de 24 horas e clareamento da creatinina, urina rotina com sedimentoscopia e dismorfismo eritrocitário, microalbuminúria e proteína urinária ligada ao retinol. Esse último teste serve, segundo os autores, para avaliar dano ao túbulo proximal, que seria esperado numa disfunção renal causada pelo uso de antiinflamatórios. Desses quarenta pacientes, quatorze (35%) apresentaram um ou mais sinais de envolvimento renal: nove pacientes apresentaram hematúria, seis desses com hemácias dismórficas; quatro apresentaram microalbuminúria; dois tiveram aumento dos níveis séricos de creatinina e quatro tiveram o clareamento de creatinina reduzido. Nenhum deles teve aumento na excreção urinária da proteína ligada ao retinol. Não houve associação estatística significativa entre a hematúria microscópica e a atividade ou duração da

doença, nem associação entre a hematúria microscópica e o nível de IgA sérica. No entanto, houve associação significativa entre a hematúria microscópica e a diminuição do clareamento da creatinina (10).

Assim, diante da escassez da literatura médica sobre esse assunto e do fato de não ser rotina a investigação de manifestações renais nos pacientes portadores de espondiloartrites, objetivou-se estudar a prevalência das glomerulonefrites nos pacientes acometidos por espondiloartrites acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e avaliar variáveis clínicas correlacionadas.

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 dois artigos científicos. A formatação da dissertação segue as orientações contidas no “Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses” (11) e as instruções para os autores dos periódicos a que serão submetidos os artigos. A formatação das referências bibliográficas segue as instruções dos periódicos. O primeiro artigo foi intitulado ***Nefropatia por IgA nas espondiloartrites*** e o segundo ***Glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.***

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Amor B, Calin A, Cats A et al. The European Spondylarthropathy Study Group: the European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (10): 1218-27.
- 2- Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365:1797-806
- 3- Falk RJ, Jennetti JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner, BM, Rector FC, Livine SA. *Benner & Rector's the Kidney.* W B Saunders Benner & Rector, 2003; 1293-1380.
- 4- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:ii1-ii44.
- 5- Mittal VK, Malhotra KK, Bhuyan UM. Kidney involvement in seronegative spondiloarthrides. *Indian J Med Res* 1983; 78:670-5.
- 6- Wendling D, Hory B, Hillier YS, Perol C. Reine et spondiloarthrite ankylosante. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52:271-5
- 7- Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in Ankylosing Spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clinical Rheumatology* 1998; 17: 524-530.
- 8- Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Current Opinion in Rheumatology* 1999; 11:265-272.

- 9- Jones DW, Mansell MA, Samuell CT, Isenberg DA. Renal abnormalities in Ankylosing Spondylitis. *British Journal of Rheumatology* 1987; 26:341-345.
- 10- Vilar MJP, Curry SE, Ferraz, MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:19-23.
- 11- Souza, MSL. Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses. 3^a ed. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica; 2005.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS DO ARTIGO I

Relatar quatro casos clínicos da concomitância entre nefropatia por IgA e espondiloartrite.

2.2 OBJETIVOS DO ARTIGO II

Determinar a prevalência das glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados em Serviço de Reumatologia e avaliar variáveis clínicas correlacionadas.

3 ARTIGO I:

Nefropatia por IgA nas espondiloartrites- *IgA nephropathy in Spondyloarthritis*

Daniela Castelo Azevedo¹, Gilda Aparecida Ferreira², Marco Antônio P. Carvalho³

- 1- Médica reumatologista, mestranda em Ciências Aplicada à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG
- 2- Professora adjunta doutora da Faculdade de Medicina da UFMG
- 3- Professor adjunto doutor da Faculdade de Medicina da UFMG

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

Correspondência

Daniela Castelo Azevedo

Rua Vera Cruz 12/304. Nova Suíça, Belo Horizonte- MG, CEP: 30421-118.

e-mail: az.dani@gmail.com

3.1 Resumo

Pacientes com espondiloartrites poderiam ser mais acometidos pela nefropatia por IgA do que a população geral, havendo, possivelmente, um mecanismo etiopatogênico comum. O seguinte estudo relaciona quatro casos que exemplificam essa possível associação.

3.2 Abstract

Spondyloarthritics patients could be more frequently affected by IgA nephropathy than the general population and these diseases could have common ethiopathogenic mechanisms. This study presents four cases that exemplifies this possible association.

PALAVRAS CHAVES: Espondiloartrites, nefropatia por IgA, glomerulonefrite

KEY WORDS: *Spondyloarthritis, IgA nephropathy, glomerulonephritis*

3.3 INTRODUÇÃO

A nefropatia por IgA é reconhecida como a causa mais comum de glomerulonefrite (1-5). O quadro clínico mais descrito (40 a 50%) é o de hematúria macroscópica, que poderia estar relacionada a uma infecção das vias aéreas superiores (6). Outra apresentação frequente (30 a 40%) é a de hematúria microscópica em um paciente assintomático (5,6). O diagnóstico definitivo é feito através da biópsia renal, onde se observam depósitos de IgA (acompanhados de IgG e C3) no mesângio e, em menor grau, na parede dos capilares glomerulares(2). Estudos recentes mostram que 15 a 40% dos pacientes acometidos evoluirão para insuficiência renal crônica (IRC).

Em meados da década de 70, casos clínicos da concomitância entre espondiloartrite (EAT) e nefropatia por IgA começaram a ser publicados. Desde então, suspeita-se que os pacientes com EAT possam ser mais acometidos pela nefropatia por IgA que a população geral e que possa haver um mecanismo etiopatogénico comum entre as duas doenças (8- 13).

A seguir, descrevem-se quatro casos exemplificando a concomitância entre a nefropatia por IgA e as EAT.

3.4 RELATOS DE CASO

Caso 1

ALN, sexo masculino, encaminhado para o serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) em 1994, com o diagnóstico de “Síndrome de Reiter”: sacroiliite grau IV à direita e grau II para III à esquerda; pesquisa de *chlamydia trachomatis* positiva na urina, HLA B-27 positivo, osteoartrite grave em articulação coxofemoral direita. Havia história de hematuria microscópica intermitente. Constatou-se que a hematuria era de origem glomerular (mais de 80% das hemácias dismórficas), que não havia proteinúria e que a função renal estava preservada. Submetido à biópsia renal em 1999: “glomerulopatia proliferativa mesangial com imunodepósitos glomerulares de IgA”. Um ano após o diagnóstico da nefropatia por IgA foi constatado diminuição do clareamento da creatinina na urina de 24 horas (de 130 ml/ min para 68ml/min), sendo suspenso o uso de anti-inflamatório não esteroideal (AINE), que até então era usado de maneira contínua. Houve recuperação do clareamento da creatinina. Ficou sem a medicação por um ano. Mas, retornou com dor intensa em quadril, sendo reiniciado o AINE com a

proposta de vigilância regular da função renal. Permaneceu com a função renal estável, sem proteinúria, sem hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Caso 2

UPR, paciente do sexo masculino, em acompanhamento regular no HC-UFMG desde agosto de 1983. Há cerca de seis anos tinha iniciado com quadro de poliartralgia, calor e edema em joelhos e tornozelos e em pequenas articulações dos pés, além de esternalgia, intercostalgia, dor em cristas ilíacas e na coluna lombar. A dor era acompanhada de rigidez matinal de 30 minutos. Apresentava, ainda, calcaneodinia e retificação da lordose lombar; índice de Shober de 3,5cm e expansibilidade torácica de 5 cm. O raio-X de sacroilíacas mostrava sacroiliite grau III bilateral e tinha o HLA-B27 positivo. Feito o diagnóstico de espondilite anquilosante e iniciado AINE e prednisona com melhora apenas parcial. Evoluiu com hematúria microscópica intermitente sugestiva de origem renal (cilindros hemáticos) e proteinúria. Submetido à biópsia renal em 1986: “nefropatia por IgA”. Permaneceu com hematúria intermitente, provas inflamatórias elevadas e doença articular ativa. Passou a ter elevação dos níveis pressóricos, aumento gradativo da creatinina sérica com diminuição do seu clareamento na urina e proteinúria que chegou a 3g/24horas. Evoluiu com IRC não dialítica. Suspenso o AINE e prescrito um inibidor de anti-TNF alfa.

Caso 3

IPS, sexo masculino, em acompanhamento no HC-UFMG desde 1999. Relatava que há quatro anos começou a sentir dor em coluna cervical, torácica e lombar e em articulações coxofemorais, piores pela manhã, com melhora ao longo do dia. Ao exame físico, apresentava retificação da lordose lombar com índice de

Schober de 3,5 cm. O raio X de sacroilíacas demonstrava sacroilíte grau III bilateral e o de coxofemorais evidenciava osteoartrite avançada. Tinha a pesquisa de HLA B-27 positiva. Foi iniciado AINE com melhora dos seus sintomas articulares. Foi observada hematúria microscópica intermitente, sem proteinúria e sem comprometimento da função renal. Em 2001 foi submetido à biópsia renal que mostrou: “Glomerulonefrite proliferativa mesangial com imunodepósitos predominantes de IgA”. Tem se mantido normotenso, com a função renal normal, sem desenvolver proteinúria.

Caso 4

LRP, sexo masculino, que recebeu o diagnóstico de espondilite anquilosante (sacroilíte grau IV bilateral, lombalgia inflamatória, coxartrose em quadril direito) e de nefropatia por IgA (hematúria microscópica intermitente e biópsia renal com glomerulonefrite proliferativa mesangial com imunodepósitos de IgA) durante o seu acompanhamento no HC-UFMG nos anos 90. Interrompeu o acompanhamento alguns meses após o diagnóstico. Retornou em 2009 apresentando proteinúria maior que 3g/24 horas. Desenvolveu insuficiência renal aguda (IRA), tendo sido necessária a realização de hemodiálise. Foi submetido à pulsoterapia com metilprednisolona. Obteve reversão da insuficiência renal. Entretanto, mantém hematúria intermitente e proteinúria.

3.5 DISCUSSÃO

A investigação de manifestações renais nos pacientes acometidos por EAT não tem sido uma recomendação de rotina (14). No entanto, essa possibilidade não pode ser ignorada, como exemplificam os quatro casos acima e a literatura disponível.

Esses pacientes tinham uma EAT considerada grave (caso 1, 3 e 4 com osteoartrite de quadril, caso 2 sempre mantendo atividade da doença). A manifestação que levou ao diagnóstico de nefropatia por IgA foi a mesma nos quatro pacientes: uma hematúria microscópica intermitente. Um deles evoluiu para IRC de forma lenta e progressiva, o outro oscilou a função renal de acordo com o uso de AINE, o terceiro vem mantendo a função renal estável e o quarto desenvolveu uma IRA e proteinúria nefrótica.

Essas pessoas demonstram a concomitância da nefropatia por IgA e das EAT, o que pode trazer implicações para a prática clínica. Primeiramente, o reconhecimento dessa comorbidade renal nas EAT deve ser aventada, investigando-se uma hematúria e/ou proteinúria assintomática. Caso seja confirmada uma glomerulonefrite, o tratamento da EAT deve ser revisto, uma vez que o cerne deste é o uso do AINE, uma medicação que pode afetar adversamente a função renal desses pacientes (15).

Ainda permanece o questionamento se, de fato, há uma maior prevalência de nefropatia por IgA em pacientes com EAT. Mais estudos sobre o assunto devem ser desenvolvidos.

3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d IgA-IgG. J Urol Nephrol. 1968;74:695-5.
- 2- van ES. Pathogenesis of IgA nephropathy. Kidney Int. 1992; 41:1720.
- 3- Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. AM J Kidney Dis. 1994; 23:451

- 4- Galla JH 1995. IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1995; 47:377.
- 5- Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2395
- 6- Donadio, JV, Grande JP. IgA nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2002; 347:738-747.
- 7- Falk RJ, Jennetti JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner, BM, Rector FC, Livine SA. *Benner & Rector's the Kidney.* W B Saunders Benner & Rector, 2003; 1293-1380.
- 8- Szeto CC, Lai F, To KF, Wong TYH, Chow KM, Choi CL et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001; 110:434-7.
- 9- Jennete JC, Ferguson AL, Moore MA, Freeman DG. IgA Nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arthritis and Rheumatism.* 1982; 25:144-149.
- 10- Jones DW, Mansell MA, Samuel CT, Isenberg DA. Renal Abnormalities in Ankylosing Spondylitis. *British Journal of Rheumatology.* 1987; 26: 341-345.
- 11- Strobel ES, Fritschka E. Renal Diseases in Ankylosing Spondylitis: Review of Literature Illustrated by Case Reports. 1998. *Clinical Rheumatology.* 17: 524-530.
- 12- Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Current Opinion in Rheumatology* 1999. 11:265-272.

- 13-** Grossetête B, Launay P, Lehuen A et al. Down regulation of Fc alfa receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int* 1998;53:1321-1335.
- 14-** Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68;ii1-ii44).
- 15-** Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Internal Medicine*. 2003. 253: 643-652.

4 ARTIGO II:

Glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Glomerulonephritis in spondyloarthritic patients attending in a Rheumatology Service.

Daniela Castelo Azevedo¹, Gilda Aparecida Ferreira², Marco Antônio P. Carvalho³.

- 1- Médica reumatologista, mestranda em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG.
- 2- Professora adjunta doutora da Faculdade de Medicina da UFMG
- 3- Professor adjunto doutor da Faculdade de Medicina da UFMG

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

Correspondência

Endereço para a correspondência:

Daniela Castelo Azevedo

Rua Vera Cruz 12/304. Nova Suíça, Belo Horizonte- MG, CEP: 30421-118.

e-mail: az.dani@gmail.com

4.1 RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência das glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados em Serviço de Reumatologia Brasileiro e avaliar variáveis clínicas correlacionadas. **Pacientes e métodos:** Os pacientes foram avaliados quanto às características sociodemográficas, o tipo de espondiloartrite, o tempo e atividade da doença, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, a presença do HLA- B27, os níveis de creatinina e uréia séricas, a presença de comorbidades e a presença de hematúria e/ou proteinúria. Os pacientes com hematúria foram submetidos à pesquisa de dismorfismo eritrocitário e aqueles com proteinúria, à quantificação da proteína na urina de 24 horas. A biópsia renal foi indicada naqueles com hematúria de origem glomerular e/ou proteinúria maior que 3,5g. **Resultados:** A alteração mais frequente no exame de urina rotina foi a hematúria microscópica (44,7%). Em oito (10,5%) dos pacientes, a hematúria sugeriu origem glomerular. A biópsia renal foi realizada em cinco deles e mostrou nefropatia por IgA em quatro (5,3%) e doença da membrana fina em um paciente. Não houve associação entre a presença de hematúria e insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, aumento dos níveis séricos de creatinina, tipo de espondiloartrite e atividade de doença. **Conclusões:** Notou-se uma alta frequência de alterações no exame de urina desse subgrupo de pacientes, assim como uma alta prevalência de nefropatia por IgA . Assim, apesar de mais estudos sobre o assunto serem necessários para melhor esclarecimento das alterações renais nos pacientes espondiloartríticos, a realização periódica de exames de urina deveria ser recomendável. O diagnóstico definitivo de glomerulonefrite nesse grupo é extremamente relevante, tendo em vista as implicações no tratamento da espondiloartrite e no prognóstico desses pacientes.

4.2 ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine glomerulonephritis prevalence in spondiloarthritic patients (**SA**) attending in a Rheumatology Service, and evaluate clinical variables associated. **Patients and methods:** Sociodemographic characteristics, spondiloarthritis type, time since diagnosis and disease activity, nonsteroidal antiinflammatory drugs use, HLA- B27 positivity, blood levels of creatinin and urea, main comorbidities, hematuria and proteinuria were investigated in all patients. Those with hematuria were subsequently evaluated for the presence dysmorphic urinary red cells and those with proteinuria, with 24-hour urine protein measure. Kidney biopsy was performed on those with glomerular hematuria and/or proteinuria above 3,5g/24-hour. **Results:** Microscopic hematuria was the most frequent abnormality found in urinary analisys (44,7%). Eight patients (10,5%) were suspected to have glomerular hematuria. Four in five patients submitted by kidney biopsy were diagnosed with IgA nephropathy and one with thin-basement membrane disease. There was no statistical association between hematuria and chronic kidney disease, systemic arterial hypertension, proteinuria, high levels of creatinin, spondiloarthritis type and disease activity. **Conclusions:** Periodic urine analisys of SA patients must be a routine recommendation. Glomerulonephritis definitive diagnosis is extremely relevant, owing to implications in the spondiloarthritis treatment and the patients' prognosis.

PALAVRAS CHAVE: espondiloartrites, glomerulonefrites, nefropatia por IgA.

KEY WORDS: *Spondyloarthritis, IgA nephropathy, glomerulonephritis*

4.3 INTRODUÇÃO

A pesquisa de glomerulonefrites nos pacientes acometidos por espondiloartrite (EAT) não é uma recomendação rotineira (1,2). Apesar disso, tem sido mencionada uma maior freqüência de acometimento renal nas EAT (3,4). Os tipos de acometimento citados são amiloidose renal, nefropatia relacionada aos antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e glomerulonefrite com depósitos mesangiais predominantes de IgA (3-7). Há, ainda, uma hipótese de que a nefropatia por IgA e a espondilite anquilosante poderiam compartilhar mecanismos etiopatogênicos (8).

As glomerulonefrites (GNF) englobam uma grande variedade de alterações imuno-mediadas que causam inflamação predominantemente no glomérulo renal. São a segunda causa de insuficiência renal terminal no mundo (9). A sua apresentação clínica tem como constante a presença de proteinúria e/ou hematúria que pode ser ou não acompanhada de outros sintomas ou sinais clínicos (10).

Diante dessas constatações, pretende-se estudar a prevalência das GNF nos pacientes acometidos por EAT acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Além de tentar correlacionar a presença da mesma com o tempo de doença, com as características e com o grau de atividade das EAT.

4.4 PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados pacientes com EAT segundo os Critérios do Grupo Europeu para o Estudo das Espondiloartropatias (1), maiores de 18 anos de idade,

acompanhados no Ambulatório de Espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do HC/ UFMG há pelo menos um ano durante o período de setembro de 2007 a fevereiro de 2009. Nesse ambulatório, é rotina pedir exame de urina rotina a cada consulta. A presença de hematúria e/ou proteinúria foi levantada inclusive em exames de urina rotina pregressos. Foi considerada hematúria a presença de mais duas hemácias por campo de maior aumento no exame de microscopia óptica do sedimento urinário ou uma fita reagente positiva (11,12) e proteinúria o exame de urina rotina com os testes semi-quantitativos positivos para proteína ou proteinúria maior que 150mg/dl na urina de 24 horas (13).

Os pacientes com o exame de urina alterado, no caso de hematúria, foram submetidos à sedimentoscopia e pesquisa de dismorfismo eritrocitário em laboratório de referência (possível tecnicamente nos pacientes com pelo menos nove hemácias por campo de maior aumento no exame de microscopia óptica). No caso de proteinúria, foram submetidos à quantificação da mesma na urina de 24 horas.

Além de terem sido avaliados quanto às alterações no seu exame de urina, os pacientes foram avaliados quanto a características sócio-demográficas e econômicas, características da EAT (tempo de doença à partir do diagnóstico, atividade da doença naqueles pacientes com predomínio do acometimento axial pelo índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (14); medicamentos usados para o tratamento, e, no caso do uso de AINE, tempo do uso do mesmo); positividade para o fator HLA- B27 (por qualquer método de investigação laboratorial); avaliação da função renal (creatinina e uréia séricas); diagnóstico de comorbidades clínicas, sobretudo HAS (definida pelos critérios do Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure -

JNC VII (15) e insuficiência renal crônica (definida como a fração de filtração glomerular menor que 60 mL por minuto por 1.73 m² por três meses ou mais), sendo que outras comorbidades relevantes descritas em prontuário médico também foram consideradas; e atividade inflamatória (dosagem de proteína C reativa).

Foi, então, indicada a biópsia renal guiada por ultrassom nos pacientes em que: a hematúria foi confirmada pelo exame do sedimento urinário e sugeriu origem glomerular (cilindros hemáticos e/ou 80% ou mais das hemácias dismórficas); e/ou encontrou-se proteinúria isolada maior que 3,5g na urina de 24 horas.

A biópsia renal foi contra-indicada nos pacientes com diátese hemorrágica incorrigível; rins menores que nove centímetros ao ultrassom de vias urinárias; HAS grave a despeito do uso de anti-hipertensivos; cistos renais bilaterais e múltiplos, neoplasia renal; hidronefrose; infecção renal ou peri-renal não tratada, pacientes pouco cooperativos; pacientes que se recusaram a se submeter ao procedimento.

O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi usado para testar as variáveis categóricas. Já para as contínuas, aplicou-se o teste de *t*-Student, caso apresentassem características de normalidade, e, caso contrário, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi realizada com o auxílio do software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)* versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer nº ETIC 086/07) e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC/UFMG (processo nº 142/2006).

4.5 RESULTADOS

Foram avaliados 76 pacientes com EAT. As principais características clínicas desses indivíduos podem ser vistas na **tabela 1**. Dentre os pacientes estudados, foi possível pesquisar o HLA-B27 em 51, sendo positivo em 33 deles (43,4%).

A média do BASDAI encontrada foi de 3,86 (+/- 2,06), com o mínimo de zero e o máximo de 7,64. A proteína C reativa também foi medida com o intuito de contribuir para a avaliação da atividade da doença: sua mediana foi de seis, sendo os percentis 25 e 75, respectivamente três e 19,6.

Em relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos pacientes estudados (82,9%) estava em uso de AINE, em média 6,5 anos (+/- 6,2), havendo uma variação no uso de zero a 29 anos.

A hematúria microscópica foi detectada nessa amostra, em pelo menos um exame de urina rotina, em 34 indivíduos (44,7% da amostra) e, em mais de uma ocasião, em 22 indivíduos (28,9% dos casos). Nos pacientes com hematúria em mais de uma ocasião, na maioria dos casos (22,4%), essa se mostrou intermitente, ou seja, não era detectada em todos os exames de urina. A hematúria macroscópica foi menos frequente que a micro, ocorrendo em 13 pacientes (17,1%).

Dos 24 pacientes analisados quanto à presença de dismorfismo eritrocitário, oito (10,5%) apresentaram mais de 80% das hemácias com alterações dismórficas. Desses oito, conseguiu-se realizar a biópsia renal em cinco, já que três pacientes se recusaram a realizar o exame. Os resultados histopatológicos foram: quatro (5,2%) com nefropatia por IgA e um com a doença da membrana fina (hematúria familiar benigna).

Outras causas de hematúria encontradas, que não glomerulonefrites, foram nefrolitíase (cinco pacientes (6,5%), sendo que um desses também tinha nefropatia por IgA); um paciente com rim policístico e outro paciente com hematúria de origem ginecológica, cada um desses representando 1,3% do total. Em 20 pessoas (2,6%) a etiologia da hematúria permaneceu indeterminada.

A proteinúria foi incomum na amostra estudada, sendo detectada em apenas três pacientes (3,9%), sendo dois deles com proteinúria superior a 3,5g em 24 horas. Esses três pacientes também apresentavam hematúria. Não houve pessoas com proteinúria isolada.

O tipo de EAT não esteve associado à presença de hematúria ($p > 0,20$), bem como a atividade de doença, seja aferida pelo PCR ($p=0,954$), seja pelo BASDAI ($p=0,251$). Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre hematúria microscópica e insuficiência renal crônica ($p=1$), HAS ($p=0,81$), proteinúria ($p=0,85$) e aumento dos níveis séricos de creatinina ($p=0,40$).

O uso de AINE, nessa amostra, não se associou positivamente com o aumento dos níveis séricos de creatinina ($p=0,318$), nem mesmo quando se levou em consideração seu tempo de uso ($p=0,582$). Também não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de AINE e a presença de IRC ($p=0,31$), hematúria ($p=1$), proteinúria ($p=0,74$) e a presença de HAS ($p=1$).

4.6 DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou a prevalência das GNF nos pacientes acometidos por EAT acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

As características clínicas dos pacientes avaliados não diferem, em geral, do que é relatado na literatura (1,16-24). O sexo masculino foi o mais prevalente. Houve predominância da espondilite anquilosante entre o grupo, seguida da espondiloartrite indiferenciada e artrite psoriática. Estudos mais recentes mostram uma inversão dessa relação com maior prevalência da espondiloartrite indiferenciada em relação à espondilite anquilosante (19). Houve maior frequência de entesite calcaneana entre as manifestações associadas e de uveíte anterior entre as manifestações extra-articulares. A positividade para o HLA-B-27 foi alta, mas inferior ao relatado em trabalhos realizados na Europa e nos Estados Unidos (25, 26).

Este estudo mostrou uma alta prevalência de alterações no exame de urina dos pacientes espondiloartríticos. A alteração mais comumente encontrada foi a hematúria microscópica em uma única ocasião, que ocorreu em 34 (44,7%) dos pacientes. Em 22 (28,9%) pacientes, a hematúria foi evidenciada em duas ou mais amostras de urina, sendo que em 17 (22,4%) desses a hematúria era intermitente, não ocorrendo em todos os exames de urina. Na população geral, a prevalência de qualquer hematúria varia de 0,18 a 16,1%; é relativamente comum no adulto e usualmente não indica a presença de uma doença (11,27-30). As causas mais comuns são anormalidades do trato urinário baixo (especialmente as que afetam a uretra, a próstata e a bexiga). Em menos de 10% dos casos a hematúria é de origem glomerular (11), sendo suas principais etiologias a nefropatia por IgA e a doença da membrana fina ou hematúria familiar benigna (31).

É importante distinguir a origem da hematúria, se glomerular ou não. Nessa população, oito (10,5%) apresentaram hematúria glomerular. Já o encontro de

proteinúria foi infrequente (3,9%) e sempre ocorreu associado à hematúria, o que reforçou a sua provável origem glomerular.

No presente trabalho, a presença de hematúria não se relacionou com o tipo de EAT, nem com a atividade da doença. Também não houve associação entre a hematúria e a presença de HAS, proteinúria e aumento dos níveis séricos de creatinina.

A indicação da biópsia renal em pacientes com hematúria microscópica isolada é controverso. Nos casos em que a hematúria sugere fortemente ser de origem glomerular, uma vez pesados os riscos e benefícios individuais, somente a biópsia renal pode levar ao diagnóstico definitivo de uma GNF (32- 34). Assim, nos pacientes acometidos por EAT, em geral usuários de AINE, e com hematúria de origem glomerular, considerou-se justificável a realização da biópsia.

Dessa maneira, dos 76 pacientes avaliados, quatro (5,2%) apresentaram GNF com características de glomerulopatia proliferativa mesangial com imunodepósitos de IgA, o que caracteriza a glomerulonefrite por IgA ou doença de Berger. Entretanto, a prevalência da glomerulonefrite por IgA nos pacientes do estudo pode ter sido subestimada, uma vez que a hematúria microscópica intermitente dificulta pesquisa do dismorfismo e a confirmação de origem glomerular, além de três pacientes com suspeita de glomerulonefrite terem se recusado a realizar a biópsia renal. Esse achado contrasta com a prevalência da nefropatia por IgA na população geral, estimada em 25 a 50 casos por 100.000 indivíduos (35, 36).

Há escassa literatura sobre as alterações renais em pacientes com EAT, a maioria baseada em série de casos. Apesar de controversa, a maior ocorrência de glomerulonefrite por IgA nos pacientes espondiloartríticos tem sido aventada com frequência (5, 6, 8). Em 1987, Jones et al (8) avaliaram a função renal de 51

pacientes com espondilite anquilosante randomicamente selecionados em clínicas reumatológicas. Destes, cinco pacientes (10%) tinham anormalidades persistentes (em mais de uma ocasião) nos exames feitos para avaliar a função renal (hematúria microscópica em todos os cinco pacientes; diminuição da função renal e aumento da proteinúria em 24 horas em quatro destes). Nos três que foram submetidos à biópsia renal, um tinha uma glomeruloesclerose segmental focal, com imunofluorescência negativa, outro tinha nefropatia por IgA e , por último, um tinha um infiltrado celular intersticial com fibrose e atrofia tubular e imunofluorescência e microscopia eletrônica negativas.

No Brasil, tentou-se avaliar a frequência e a gravidade do acometimento renal em 40 pacientes com espondilite anquilosante acompanhados em uma clínica especializada em Reumatologia. Nessa amostra, quatorze (35%) apresentaram um ou mais sinais de envolvimento renal; nove pacientes apresentaram hematúria, seis desses com hemácias dismórficas; quatro apresentaram microalbuminúria; dois tiveram aumento dos níveis séricos de creatinina e quatro tiveram o clareamento de creatinina reduzido. Não houve associação estatística significativa entre a hematúria microscópica e a atividade ou duração da doença, nem associação entre a hematúria microscópica e o nível de IgA sérica. No entanto, houve associação significativa entre a hematúria microscópica e a diminuição do clareamento da creatinina (4). Esses pacientes não foram submetidos à biópsia renal.

Outro tipo de acometimento renal nos pacientes espondiloartríticos que tem sido mencionado é aquele advindo do uso regular dos AINE (3-8). Na população geral, 1 a 5% dos pacientes desenvolvem efeitos adversos renais passíveis de intervenção médica relacionada aos AINE. Os problemas renais atribuídos ao uso dessas medicações são insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica com nefrite

intersticial, necrose papilar aguda e crônica (37). No presente estudo, quase todos os pacientes faziam uso regular dessas medicações (82,9%) e por tempo prolongado (média de 6,5 anos). Entretanto, não foi detectado nenhum efeito adverso renal ao uso de AINE nesses pacientes. Observou-se ainda que o uso de AINE não se associou positivamente com o aumento dos níveis séricos de creatinina e com a presença de hematúria, proteinúria, IRC e HAS. Isso pode ter ocorrido devido à baixa frequência de comorbidades que predis põem aos efeitos adversos dos AINE nessa população, tais como idade avançada, doença hepática, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (37). Outro motivo para esse achado seria a prática corrente no Ambulatório de Reumatologia de se evitar o uso de AINE naqueles com a presença de alguma dessas comorbidades.

Esse estudo sinaliza para a alta frequência de alterações encontradas no exame de urina desse subgrupo de pacientes, bem como para a alta prevalência de nefropatia por IgA . Assim, apesar de mais estudos sobre o assunto serem necessários para melhor esclarecimento das alterações renais nos pacientes espondiloartríticos, a realização periódica de exames de urina deveria ser recomendável. O diagnóstico definitivo de glomerulonefrite nesse grupo é extremamente relevante, tendo em vista as implicações no tratamento da espondiloartrite e no prognóstico desses pacientes.

4.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Amor B, Calin A, Cats A et al. The European Spondylarthropathy Study Group: the European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (10): 1218-27.

- 2- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:ii1-ii44.
- 3- Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in Ankylosing Spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clinical Rheumatology* 1998; 17: 524-530.
- 4- Vilar MJP, Curry SE, Ferraz, MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:19-23.
- 5- Mittal VK, Malhotra KK, Bhuyan UM. Kidney involvement in seronegative spondiloarthrides. *Indian J Med Res* 1983; 78:670-5.
- 6- Wendling D, Hory B, Hillier YS, Perol C . Reine et spondiloarthrite ankylosante. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52:271-5
- 7- Jones DW, Mansell MA, Samuell CT, Isenberg DA. Renal abnormalities in Ankylosing Spondylitis. *British Journal of Rheumatology* 1987; 26:341-345.
- 8- Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Current Opinion in Rheumatology* 1999; 11:265-272.
- 9- Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365:1797-806.
- 10- Falk RJ, Jennetti JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner, BM, Rector FC, Livine SA. *Benner & Rector's the Kidney*. W B Saunders Benner & Rector, 2003; 1293-1380.
- 11- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol*. 1989;141(2):350-5.
- 12- Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982; 21:105.

- 13-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease- evaluation, classification, and stratification. American Journal Kidney Disease 2002, 39: Suppl 1.
- 14- Calin A, Nakache JP, Gueguen HZ, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? J Rheumatol 1999; 38 (9):878-882.
- 15- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19):2560-72
- 16- Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. J Rheumatol 1994; 21 (12): 2298-00
- 17-Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by Japan Ankylosing spondilitis Society. J Rheumatol 2001; 28 (3): 554-9
- 18- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998; 48(1): 58-67

- 19-Liao ZT, Pan YF, Huang JL, Huang F, Chi WJ, Zhang KX et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(6):455-9.
- 20- Carvalho MAP, Lage RC. Espondiloartropatias. Em Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. *Reumatologia- diagnóstico e tratamento*. Belo Horizonte: Guanabara Koogan 2008; 335- 363
- 21- Reveille JD. HLA-B27 and seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998; 316(4): 239-49
- 22- Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum* 2001; 30 (4): 217-41.
- 23-Sampaio- Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary Ankylosing Spondylitis: Patterns of disease a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 560-5
- 24- Bon Tempo CAS; Lage RC; Carvalho MAP. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 238-45.
- 25-Scholosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of HLA-B27 antigen with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288 (14): 704-706.
- 26-Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973; 28: 904-7
- 27-Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263:2475-80.
- 28- Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:439-43

- 29-Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ III. Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population- based study. *JAMA* 1986; 256: 224-9.
- 30-Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288; 20-2).
- 31- Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Wiel TW, Wolters J, Zeppenfeldt E. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med.* 1989; 320(1):14-8.
- 32- Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical Utility of Kidney Biopsies in the Diagnosis and Management of Renal Disease. *Am J Nephrol* 1989; 9:309-315.
- 33- Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S. A prospective study on the impact of renal biopsy in clinical management. *Clinical Nephrology* 1986; 26 (5): 217-221.
- 34- Cohen RA, Brown RS. Microscopic Hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.
- 35- D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *QJM* 1987; 64:709–727.
- 36- Power DA, Muirhead N, Simpson JG, Nicholls AJ, Horne CH, Catto GR, Edward N. IgA nephropathy is not a rare disease in the United Kingdom. *Nephron* 1985; 40:180–184.
- 37- Whelton, A. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Physiologic Foundations and Clinical Implications. *The American Journal of Medicine* 1999; 106: 13s-24s.

4.8 ILUSTRAÇÕES

Tabela 1- Características clínicas da população estudada

| | N (%) |
|---|--------------|
| Sexo | |
| Masculino | 49 (64,5) |
| Idade | |
| Média = 42,7 anos; mínima 22, máxima de 75. | |
| Prevalência dos tipos de EAT | |
| Espondilite anquilosante | 47 (61, 8) |
| Espondiloartrite indiferenciada | 11 (14, 5) |
| Artrite Psoriática | 11 (14,5) |
| Artrite reativa | 4 (5, 3) |
| Artrite das doenças inflamatórias intestinais | 3 (3,9) |
| Manifestações clínicas articulares e extra- articulares associadas | |
| Entesite calcaneana | 38 (50) |
| Uveíte anterior | 29 (38,2) |
| Coxartrose | 21 (27, 6) |
| Dactilite | 9 (11,8) |
| Fibrose pulmonar | 1(1,3) |
| Piúria estéril | 1(1,3) |

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foi determinada a prevalência das glomerulonefrites (GNF) nos pacientes portadores de espondiloartrite (EAT) acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Traçou-se um perfil sócio-econômico dos pacientes atendidos e a distribuição da frequência de cada tipo de EAT entre eles. Também foi possível mensurar a frequência de alterações nos exames de rotina dos pacientes avaliando a relação entre essas e os aspectos clínicos das espondiloartrites, a presença de insuficiência renal crônica (IRC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). E, já que a maioria dos pacientes estava em uso de antiinflamatório não esteroidal (AINE) foi possível pesquisar se algum deles sofria de efeitos colaterais renais atribuídos ao uso dessas medicações.

Em relação aos objetivos dos artigos seguem abaixo as principais conclusões.

Artigo I:

- 1- Quatro casos clínicos demonstraram a concomitância da nefropatia por IgA e EAT.
- 2- Esses casos apresentaram características em comum: os pacientes eram acometidos por uma EAT considerada grave e a manifestação que levou ao diagnóstico de nefropatia por IgA foi uma hematúria microscópica intermitente.
- 3- Três pacientes apresentaram repercussões na sua função renal que podem ser relacionadas à nefropatia por IgA: um deles evoluiu para insuficiência renal crônica de forma lenta e progressiva, outro apresentou

uma síndrome nefrótica acompanhada de insuficiência renal aguda e o terceiro oscilou o clareamento de creatinina.

Artigo II:

- 1- Este estudo mostrou uma alta prevalência de alterações no exame de urina de 76 pacientes espondiloartríticos (EAT).
- 2- A alteração mais comumente encontrada foi a hematúria microscópica em uma única ocasião, que ocorreu em 44,7% dos casos.
- 3- Nessa população, oito (10,5%) apresentaram hematúria glomerular.
- 4- O encontro de proteinúria foi infrequente (3,9%) e sempre ocorreu associado à hematúria, o que reforçou a sua provável origem glomerular.
- 5- A presença de hematúria no exame de urina rotina não se relacionou com o tipo de EAT, nem com a atividade da doença. Também não houve associação entre a hematúria e a presença de HAS, proteinúria e aumento dos níveis séricos de creatinina.
- 6- Quatro (5,2%) pacientes apresentaram GNF com características de glomerulopatia proliferativa mesangial com imunodepósitos de IgA, o que caracteriza a glomerulonefrite por IgA ou doença de Berger.
- 7- A grande maioria dos pacientes estava em uso de AINE, mas não houve manifestações renais relacionadas ao seu uso.

A literatura sobre o acometimento renal nos pacientes portadores de EAT é escassa e constituída por relatos de casos (1-3) e apenas dois estudos clínicos (4,5), o que limita comparações. Entretanto, chama atenção a alta frequência de alterações encontradas no exame de urina desse subgrupo de pacientes, assim como a alta prevalência de nefropatia por IgA . Assim, apesar de mais estudos sobre

o assunto serem necessários para melhor esclarecimento das alterações renais nos pacientes espondiloartríticos, a realização periódica de exames de urina deveria ser recomendável. O diagnóstico definitivo de glomerulonefrite nesse grupo é extremamente relevante, tendo em vista as implicações no tratamento da espondiloartrite e no prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in Ankylosing Spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clinical Rheumatology* 1998; 17: 524-530.
2. Mittal VK, Malhotra KK, Bhuyan UM. Kidney involvement in seronegative spondiloarthrides. *Indian J Med Res* 1983; 78:670-5.
3. Wendling D, Hory B, Hillier YS, Perol C. Reine et spondiloartrite ankylosante. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52:271-5
4. Vilar MJP, Curry SE, Ferraz, MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:19-23.
5. Jones DW, Mansell MA, Samuell CT, Isenberg DA. Renal abnormalities in Ankylosing Spondylitis. *British Journal of Rheumatology* 1987; 26:341-345.

APÊNDICE A

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Projeto de pesquisa: Prevalência de glomerulonefrites em pacientes portadores de espondiloartropatia do Hospital das clínicas da UFMG- Belo Horizonte- MG.

Responsável pelo projeto: Curso de pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG.

Médico pesquisador responsável: Daniela Castelo Azevedo CRMMG: 36402; Tel: 0 xx 31 3291-1479. Ambulatório Bias Fortes, 2º andar, Alameda Álvaro Celso, 175, Belo Horizonte.

Comitê de ética em pesquisa (COEP): Avenida Presidente Antonio Carlos, 6627, unidade administrativa II- segundo andar, sala 2005.

Nome do paciente (ou representante legal):

Data:

Prezado senhor ou senhora,

- As informações que se seguem estão sendo fornecidas para você avaliar sua participação voluntária em um estudo que será desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Nós temos o objetivo de verificar se você possui algum problema no rim e se este problema tem relação com a sua doença reumatológica. Desta forma, poderemos fazer o diagnóstico dessa complicação de forma precoce, se ela existir. Caso seja diagnosticada a doença renal, você será adequadamente acompanhado e tratado em nosso ambulatório.
- Se concordar em participar do estudo, os dados obtidos durante as consultas no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG serão passados para um protocolo próprio, assim como os exames de sangue e de urina feitos rotineiramente durante o seu acompanhamento.
- Se o seu exame de urina apresentar sangue em mais de uma ocasião, será submetido a um novo exame para saber se esse sangue se origina dos rins ou das vias urinárias (bexiga, ureteres). Se esse exame sugerir que o sangue é proveniente dos rins e você não tiver contra-indicações, será marcada a realização de uma biópsia renal.

- Caso haja proteína no seu exame de urina, essa será quantificada através da coleta da urina de 24 horas, se for maior que 3,5g/24 horas e você não tiver contra-indicações, será marcada a realização de uma biópsia renal.
- A biópsia renal será realizada no Hospital das Clínicas da UFMG por um médico ultrassonografista com experiência nesse tipo de procedimento. Consiste em retirar um pequenino fragmento do rim, com uma agulha, após a visualização desse pelo ultra-som e anestesia local. Esse fragmento será mandado para um exame microscópico. Após a biópsia, você ficará em observação durante uma hora para certificarmos que correu tudo bem. O efeito colateral mais comum desse tipo de exame é o sangramento através da urina, que se resolve, na maioria das vezes, espontaneamente e dor no local da biópsia que pode se resolver com o uso de analgésicos. Para evitar o risco de efeitos colaterais, vocês serão cuidadosamente avaliados antes de realizar esse exame e não poderão fazê-lo se tiverem risco maior para os efeitos adversos do exame como, por exemplo, predisposição a sangramento, pressão alta não controlada, infecção urinária não tratada.
- Todos os exames e consultas serão gratuitos. Os resultados serão entregues com a devida explicação, sendo feitos o tratamento e encaminhamentos necessários. As informações obtidas nesse estudo serão mantidas em sigilo, servirão apenas para a pesquisa e para o seu tratamento. O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para essa pesquisa garantindo sua total privacidade.
- Você não é obrigado a continuar participando do projeto, e pode, a qualquer momento, sair do mesmo, sem que isso prejudique seu acompanhamento e tratamento nesse ambulatório.

Compreendi quais são os propósitos deste trabalho, os procedimentos a serem utilizados, seu desconforto e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Entendi que a minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do paciente acima ou representante legal)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação no estudo.

(Responsável pelo estudo)

APÊNDICE B



| Protocolo de Avaliação | | | | | |
|--|---|--|--|------------------------------|--|
| Prevalência de Glomerulonefrites nas Espondiloartropatias | | | | | |
| Data de preenchimento- V4 | | | | No Protocolo- V1 | |
| Nome do entrevistador | | | | | |
| Nome - V2 | | | | | |
| Data de nascimento- V7 | | Idade- V5 | | Registro- V3 | |
| Cor- V6 | <input type="checkbox"/> 1 (Branca) <input type="checkbox"/> 2 (Não-Branca) ; SEXO (V6.1): 1. MASCULINO; 2. FEMININO | | | | |
| Endereço | | | | | |
| Telefones | | | | | |
| Profissão | | | | | |
| Renda mensal; V10 | | <input type="checkbox"/> 1 (< 3 salários) <input type="checkbox"/> 2 (3 a 10 salários) <input type="checkbox"/> 3 (> 10 salários) | | | |
| Escolaridade; V9 | | <input type="checkbox"/> 1(Analfabeto) <input type="checkbox"/> 2 (1º grau) <input type="checkbox"/> 3 (2º grau) <input type="checkbox"/> 4 (Superior) | | | |
| Anos de estudo; V8 | | | | | |
| Diagnóstico principal ; V14 | | <input type="checkbox"/> 1 (EA) <input type="checkbox"/> 2 (AP) <input type="checkbox"/> 3 (Are) <input type="checkbox"/> 4 (ADII) <input type="checkbox"/> 5 (EAPI) | | | |
| <input type="checkbox"/> EA <input type="checkbox"/> Are <input type="checkbox"/> AP <input type="checkbox"/> ADII <input type="checkbox"/> EAPI | | Espondilite anquilosante // Artrite reativa // Artrite psoriásica // Artrite enteropática // Espondiloartropatia indiferenciada | | | |
| Ano do início dos sintomas V12 | | | | | |
| Ano de diagnóstico V11 | | | | Duração da doença (anos) V13 | |

Manifestações associadas V15

- 1 - Uveíte anterior aguda 2 - Coxartrose 3- Dactilite 4 - Calcaneodinia
 5- Distúrbio de condução do ritmo cardíaco 6 - IAo 7- Fibrose pulmonar
 8- Piúria estéril 9- Radiculopatia

V16.1- CONTAGEM ARTICULAR INFLAMADAS:

V16.2- CONTAGEM ARTICULAR DOLOROSAS:

| | | | | |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Medicações atuais | 1 - AINE. V17.1 | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO | Tempo de uso (ANOS)- V18 |
| | 2- V17.2 Imunossupressores | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO | |
| | 3- V17.3- Corticóide | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO | |

BASDAI- V16

| | | | |
|--------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Diagnósticos associados V19 | <input type="checkbox"/> 1 - HAS | <input type="checkbox"/> 5 - Diabetes | <input type="checkbox"/> Outros |
| | <input type="checkbox"/> 2- IRC | <input type="checkbox"/> 6- HIV | |
| | <input type="checkbox"/> 3 - Alcoolismo | <input type="checkbox"/> 7- Hepatopatia | |
| | <input type="checkbox"/> 4 - Diátese hemorrágica | | |

HLA B27- V20

1 - Positivo 2- Negativo 3 - Desconhecido

Hematúria microscópica- V21

No de episódios 1- Zero 2- Um 3- Mais de um

V.21.1 Hematúria microscópica persistente (em todos os exames): 1- sim; 2- não

Hematúria macroscópica V22

No de episódios 1- Zero 2- Um 3- Mais de um

Proteinúria: V21.2: 1.Presente ; 2. Ausente.

| | | | | | | | |
|------------|------|---|-----|----------------|-----------|---------|--|
| Uréia v24 | | Creat v23 | | IgA sérica v25 | | PCR v26 | |
| EUR | Data | Hb | Leu | Hm | Cilindros | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Urocultura | | <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Não realizou | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|-------------|--|---------------------|
| Dismorfismo eritrocitário v27 | | <input type="checkbox"/> 1- Presente <input type="checkbox"/> 2- Ausente <input type="checkbox"/> 3- Não realizou | | | |
| Coagulograma | AP | | PTTA | | RNI |
| Cl Creat v28 | | | Vol | | Prot 24h v29 |
| US renal V30 | <input type="checkbox"/> 1- Sem Alterações <input type="checkbox"/> 2- Alterado | | | | |
| Biópsia renal V31 | <input type="checkbox"/> 1- Nefropatia por IgA <input type="checkbox"/> 2- Outras Alterações <input type="checkbox"/> 3- Sem alterações | | | | |

ANEXO A

BASDAI- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Coloque uma marca em cada linha a seguir indicando sua resposta para cada questão, relacionada a semana passada.

1- Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0-----10 cm
Nenhum Intenso

2- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0-----10 cm
Nenhum Intenso

3- Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar o pescoço, costas e quadril?

0-----10 cm
Nenhum Intenso

4- Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0-----10 cm
Nenhum Intenso

5- Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora que acorda?

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

0 30 min 1h 1h: 30 min 2h

BASDAI= soma dos valores das questões 1,2,3, 4 e a média dos valores das questões 5 e 6.

ANEXO B

Critérios do grupo Europeu para o estudo das espondiloartropatias, 1991.

(Pelo menos um do tipo A e outro do tipo B)

| |
|--|
| Anterior ou atual |
| 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 |