

**JOÃO DAVID DINIS VAZ NUNES**

**ESPONDILITE ANQUILOSANTE: GENÉTICA E  
MECANISMOS MOLECULARES**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Ribeiro**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa  
2015**



**JOÃO DAVID DINIS VAZ NUNES**

**ESPONDILITE ANQUILOSANTE: GENÉTICA E  
MECANISMOS MOLECULARES**

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Ribeiro

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa  
2015**



## Epígrafe

*“Nada na vida é para receber, mas sim para compreender”*

*Marie Curie*

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todos os que padecem de espondilite anquilosante, bem como aos seus familiares e amigos que todos os dias lutam contra esta trágica doença. A todos os que dela sofrem, uma mensagem de esperança.

## Agradecimentos

Considero esta parte do trabalho tão relevante como as restantes, no sentido em que um homem nunca está completamente sozinho no mundo, encontra-se rodeado de familiares e amigos que o suportam, tanto nos bons como nos maus momentos. Desta forma, gostaria de modificar o célebre provérbio “atrás de um grande homem está sempre uma grande mulher” para um de minha autoria que será mais ou menos isto “atrás de um homem com defeitos estão sempre grandes mulheres”, e quero com isto deixar à minha namorada Patrícia, à minha mãe Teresa e à minha orientadora, a Professora Doutora Isabel Ribeiro uma palavra de gratidão e reconhecimento.

Gostaria também de agradecer a todos os meus amigos, amigas e familiares, que me acompanharam ao longo desta fase, por todo o tempo e apoio que me dedicaram, e que directa ou indirectamente, contribuíram para a conclusão deste capítulo da minha vida.

## Resumo

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática crónica rara, de natureza inflamatória e progressiva com características auto-ímmunes. A EA pertence ao grupo de doenças denominadas espondiloartropatias ou espondiloartrites.

É uma doença ainda sem cura, e desta forma, os tratamentos existentes combatem apenas os seus sintomas e não a doença em si.

A EA afecta indivíduos por todo o globo, afectando raças e etnias diferentes, em Portugal afecta entre 0,3 a 0,5% da população. A EA é uma doença que remonta aos primórdios da história da Humanidade.

Os doentes com esta patologia queixam-se principalmente de dor lombar e rigidez na coluna. Tais sintomas tendem, maioritariamente, a aparecer na adolescência ou no início da idade adulta, apresentando maior prevalência no sexo masculino. Suspeita-se de EA quando se está perante um indivíduo com menos de 40 anos, com dores de costas de características inflamatórias, que persistem há mais de três meses, associadas a rigidez matinal, que, no entanto, melhoram com a prática de exercício físico. Com o avançar da doença, o movimento lombar vai sendo cada vez mais limitado, à medida que as vértebras se fundem entre si.

A doença foi durante muito tempo considerada uma variação da artrite reumatóide. A EA é uma doença caracterizada por factores genéticos e de entre os mais importantes e conhecidos para esta patologia, está o gene *Human Leucocyte Antigen-B27*, também denominado *HLA-B27*, existindo diferentes teorias explicativas para a patogénese imunitária deste gene.

O sistema imunitário é um sistema complexo com uma quantidade diversificada de células e proteínas com diferentes funções. Entre as proteínas do sistema imunitário existem as citocinas (glicoproteínas envolvidas e reguladoras da resposta imunitária e resposta inflamatória), que vão desempenhar um papel importante na Espondilite Tem-se correlacionado diferentes citocinas inflamatórias com mecanismos patogénicos da EA.

O objectivo da presente dissertação é realizar uma revisão sobre a fisiopatologia e os mecanismos moleculares e genéticos da espondilite, demonstrando o que se sabe sobre a doença no presente e o que aguarda o futuro.

São apresentados estudos que apontam para determinados SNP's como os principais responsáveis na protecção, susceptibilidade ou severidade da EA, explicando o porquê de diferentes indivíduos com o mesmo gene poderem ter maior ou menor risco de vir a desenvolver a doença. Posteriormente, são descritos os genes mais relevantes implicados

na doença (*HLA-B27, ERAP1, IL1A, IL23R, RUNX3, KIF21B, TBKBP1 e PPARGC1B*), bem como os seus mecanismos.

É dado enfoque às formas de tratamento da doença, onde são referenciados os novos avanços médicos, os tratamentos convencionais, como os AINES e os bloqueadores TNF, assim como as terapêuticas não convencionais. Por fim, são indicadas instituições nacionais e internacionais dedicadas ao suporte e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com EA. Novas descobertas na área dos medicamentos biológicos como o *ustekinumab* e o *secukinumab* e o bloqueio de citocinas inflamatórias chave no desenvolvimento da EA permitem antever novas e melhores formas para combater esta doença.

**Palavras-chave:** Espondilite anquilosante, genética, tratamento, futuro.

## Abstract

Ankylosing Spondylitis (AS) is a rare chronic rheumatic disease, with an inflammatory and progressive nature which shows autoimmune features. It belongs to a disease group called spondyloarthropathies or spondyloarthritis.

It is a disease yet without a cure, and thus, the available treatments only fight its symptoms and not the disease itself.

AS is a disease that dates back to the dawn of human history and it affects individuals across the globe with different racial and ethnic backgrounds. In Portugal, it affects approximately 0,3% to 0,5% of the population.

Patients with this pathology complain mainly of lower back pain and spine stiffness. These symptoms tend, mostly, to appear during adolescence or young adulthood, showing a higher prevalence in males. One suspects of AS when is facing an individual under 40 years old that has a back pain with inflammatory characteristics, which persisted for more than three months, associated with early morning stiffness, which, however, is improved by physical activity. With the advance of the illness, the lumbar motion starts to be increasingly limited, as the spinal vertebrae are fused together.

The disease has long been considered a variation of rheumatoid arthritis. AS is a disease characterized by genetic factors and amongst the most important, and well known for this disease, lays the Human Leukocyte Antigen-B27 gene, also known as HLA-B27. There are different theories to explain the immune pathogenesis of this gene.

The immune system is a complex system with a diverse amount of cells and proteins that have different functions. Among the proteins of the immune system there are the cytokines (glycoproteins involved and regulating immune response and inflammatory response), which will play a major role in spondylitis. Various inflammatory cytokines have been correlated with pathogenic mechanisms of AS.

The purpose of this work is to conduct a review, regarding the pathophysiology and the molecular and genetic mechanisms of spondylitis, demonstrating what is presently known about the disease and what the future holds.

The SNP's are also listed as the main factors responsible for the protection, susceptibility or severity of the AS. This theory explains why individuals that share the same gene may have higher or lower risk of developing this disease. The most relevant genes involved in the disease (*HLA-B27*, *ERAP1*, *IL1A*, *IL23R*, *RUNX3*, *KIF21B*, and *TBKBP1* *PPARGC1B*) and its mechanisms are also described.

A special focus on disease management is given, referencing new medical advances, conventional like NSAIDS and TNF-blockers and also alternative treatments.

National and International Foundations dedicated to the support and improvement of the quality of life of AS patients are presented.

New discoveries in the area of biological medicines, such as *ustekinumab* and *secukinumab* and the blockade of key inflammatory cytokines in the development of AS, creates a window for new and better drugs to combat this disease.

**Key-words:** Ankylosing Spondylitis, genetics, treatments, future.

# Índice

<b>Epígrafe</b> .....	<b>1</b>
<b>Dedicatória</b> .....	<b>2</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>3</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Índice</b> .....	<b>8</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Espondilite Anquilosante</b> .....	<b>13</b>
1.1. Definição e caracterização da doença.....	13
1.2. A descoberta da espondilite: primeiros casos .....	15
1.3. Epidemiologia .....	16
1.4. Fisiopatologia da EA .....	17
1.4.1. Teoria do travão TNF .....	20
1.5. Manifestações Clínicas .....	21
1.6. Meios de diagnóstico.....	24
1.6.1. Radiologia e imagiologia .....	25
1.6.2. Exames laboratoriais.....	25
1.6.3. Testes de identificação de genes: Pesquisa do antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 .....	26
<b>2. Genética: os genes relacionados com a EA e os polimorfismos de nucleótido único (SNP)</b> .....	<b>27</b>
2.1. Família de genes HLA.....	28
2.1.1. Gene <i>HLA-B27</i> .....	29
2.2. Gene <i>ERAP1</i> .....	31
2.2.1. Gene <i>ERAP1</i> e a EA.....	31
2.3. Gene <i>IL1A</i> .....	33
2.3.1. Gene <i>IL1A</i> e a EA .....	33
2.4. Gene <i>IL23R</i> .....	34
2.4.1. Gene <i>IL23R</i> e a EA .....	35
2.5. Gene <i>RUNX3</i> .....	36
2.6. Gene <i>KIF21B</i> .....	37
2.7. Gene <i>PPARGC1B</i> .....	38
2.8. Gene <i>TBKBP1</i> .....	39
2.9. Outros genes .....	39

<b>3. Formas de tratamento e gestão da doença</b> .....	<b>40</b>
3.1. Gestão da doença pelo doente .....	41
3.2. Tratamento Farmacológico .....	42
3.2.1. Analgésicos.....	42
3.2.2. AINES .....	42
3.2.3. Sulfassalazina (Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença).....	43
3.2.4. Corticosteróides .....	43
3.2.5. Medicamentos biológicos e os inibidores TNF .....	43
3.2.6. Medicamentos do futuro para a EA .....	46
3.3. Tratamento não Farmacológico.....	46
3.3.1. Cirurgia .....	46
3.3.2. Exercício físico e reabilitação .....	46
3.3.3. Terapêuticas não convencionais .....	47
3.4. Apoio Psicológico e Social .....	47
3.5. Gravidez e EA.....	48
<b>4. Associações e institutos da EA</b> .....	<b>49</b>
4.1. Associações e institutos nacionais .....	49
4.2. Associações e institutos internacionais .....	49
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>55</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>i</b>
<b>Anexo 1: Caracterização dos testes de avaliação da actividade da doença e avaliação da qualidade de vida dos doentes com EA</b> .....	<b>ii</b>
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS).....	ii
Ankylosing Spondylitis Quality Of Life Scale (ASQOL).....	ii
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) .....	ii
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).....	iii
Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).....	iii
Dougados Functional Index (DFI) .....	iii
Health Assessment Questionnaire For The Spondylarthropathies (HAQ-S).....	iv
Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (m-SASSS).....	iv
Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G) .....	iv
Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ).....	v
Modified New York Criteria (mNY) .....	v

**Anexo 2: Testes de avaliação da actividade da doença e avaliação da qualidade de vida dos doentes com EA..... vi**

ASDAS-CRP..... vi

BASDAI ..... viii

BASFI ..... ix

BASMI ..... x

DFI..... xi

m-SASSS .....xii

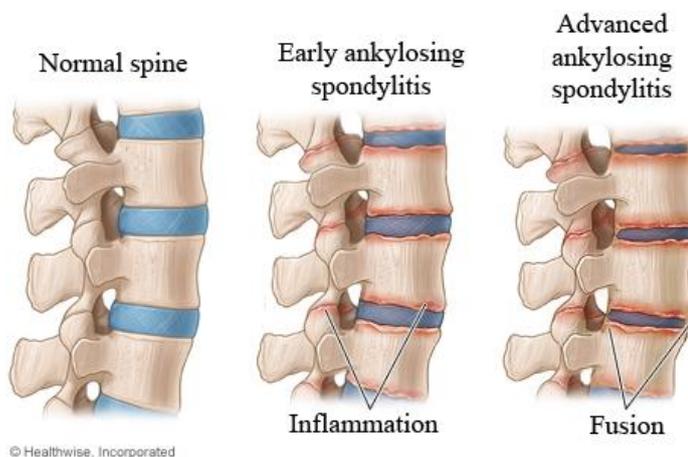
BAS-G .....xiii

## Introdução

Esta dissertação desenvolve o tema “Espondilite Anquilosante: genética e mecanismos moleculares”, demonstrando o que se sabe sobre a doença no presente e o que aguarda o futuro, tendo em conta o mundo dinâmico e em expansão que é o das ciências médicas.

Embora a medicina e a genética humanas estejam hoje mais desenvolvidas do que nunca, abrindo portas a realidades que a humanidade outrora nunca imaginou, a verdade é que ainda existe muito por desvendar. A Espondilite Anquilosante (EA) é uma das patologias ainda por compreender na totalidade. A EA trata-se de uma doença reumática crónica rara, de natureza inflamatória e progressiva (figura 1), com características auto-imunes, que pertence ao grupo de doenças denominado espondiloartropatias ou espondiloartrites (Silva e Portelinha, 2006).

Os doentes com esta patologia queixam-se principalmente de dor lombar e rigidez na coluna. Tais sintomas tendem, maioritariamente, a aparecer na adolescência ou no início da idade adulta, apresentando maior prevalência no sexo masculino. Com o avançar da doença, o movimento lombar vai sendo cada vez mais limitado, à medida que as vértebras da coluna se fundem entre si (Silva e Portelinha, 2006).



**FIGURA 1:** Progressão da Espondilite Anquilosante ao longo do tempo (WebMD, 2013).

A EA é uma doença ainda sem cura, ou seja, ainda não foi descoberto um tratamento eficaz que reverta completamente a patologia. A EA é comumente mal diagnosticada pelos médicos, conduzindo a piores prognósticos em doentes que, de outra forma, poderiam ser mais rápida e convenientemente medicados, possibilitando-lhes uma melhoria na qualidade de vida. Estes diagnósticos erróneos muitas vezes devem-se à falta de informação ou desconhecimento da patologia (pela sua raridade), uma vez que, mesmo

com uma vasta experiência, a maioria dos médicos especialistas ou de Medicina Geral e Familiar (MGF) nunca presenciou, e provavelmente não irá presenciar, um único caso desta doença ao longo das suas carreiras (Silva e Portelinha, 2006).

Hoje, sabe-se que o tratamento para a EA deve ser iniciado o mais rapidamente possível, de modo a que os resultados clínicos sejam mais favoráveis para o doente (ao nível da progressão da doença e sintomatologia), o que torna os diagnósticos precoces uma ferramenta muito importante (Malaviya e Ostor, 2011).

A presente dissertação foca-se na genética e mecanismos moleculares da EA, oferecendo informação geral sobre a doença, e abrangendo, também, toda a problemática que os profissionais de saúde e os doentes têm de enfrentar diariamente para lutar contra a EA. É ainda efectuada uma abordagem às terapêuticas não convencionais, aos limites da medicina actual, aos desafios futuros, às organizações e associações nacionais e internacionais da EA, aos estudos mais recentes e aos novos conhecimentos sobre a doença e a sua fisiopatologia.

Com a realização desta dissertação, no papel de farmacêutico e profissional de Saúde, o autor pretendeu incrementar os seus conhecimentos relativamente à EA, e proporcionar, a quem a ler, a mesma experiência.

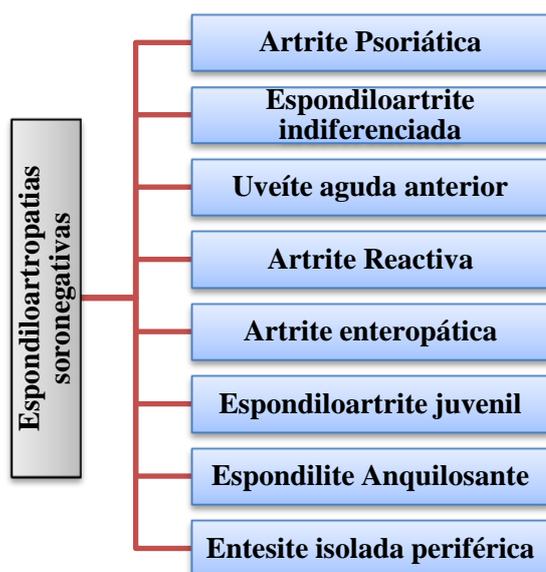
A escolha do tema deve-se não só ao interesse, gosto e curiosidade do autor pelo mundo médico e por patologias menos conhecidas, como também pelos mistérios ainda por descobrir da farmacologia, genética e fisiologia das doenças.

## 1. Espondilite Anquilosante

### 1.1. Definição e caracterização da doença

A artrite é uma família complexa de lesões músculo-esqueléticas, que engloba mais de cem doenças diferentes, que destroem articulações, ossos, músculos, cartilagens e outros tecidos, dificultando ou interrompendo completamente o movimento físico (Arthritis Foundation, 2014a).

A EA é uma doença pertencente à família das espondiloartrites/espondiloartropatias classificada como espondiloartropatia soronegativa para se distinguir da Artrite Reumatóide (AR). A denominação *soronegativa* designa indivíduos com EA e resultados negativos para o anticorpo do factor reumatóide, enquanto a denominação *espondiloartropatia* designa doença das articulações da coluna (Arthritis Foundation, 2014a; Spondylitis Association of America, 2013a; Van der Heijd, 2008). O grupo das espondiloartropatias soronegativas engloba um número variado de doenças (figura 2).

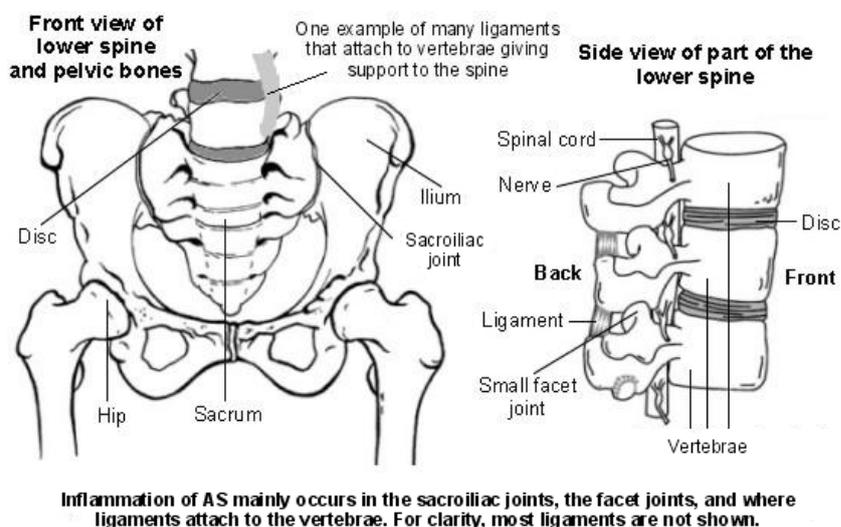


**FIGURA 2:** Doenças pertencentes ao grupo das Espondiloartropatias soronegativas (Sheehan, 2004).

A EA desenvolve-se mais comumente em jovens do sexo masculino e é uma doença crónica, ou seja, dura para toda a vida do doente. Além disso, no sexo masculino, os efeitos ósseos e os sintomas são muito mais evidentes e apresentam piores prognósticos quando em comparação com o sexo oposto (Santos, 2013a).

A patologia é caracterizada por afectar preferencialmente o esqueleto axial (articulações entre as vértebras) e as articulações entre o sacro e os ossos ilíacos da bacia (figura 3).

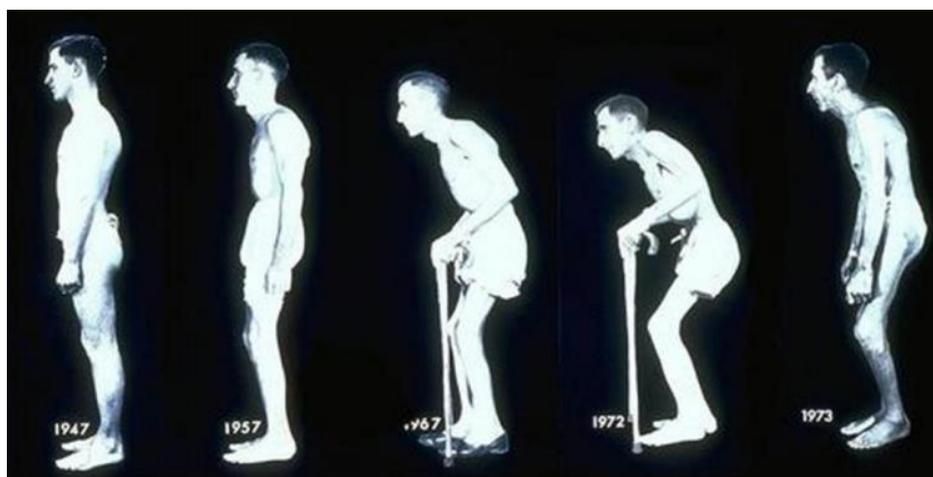
Em casos mais graves e avançados, pode afectar também as articulações periféricas (membros) e até mesmo órgãos internos (Silva e Portelinha, 2006).



**FIGURA 3:** Inflamação nas articulações sacroilíacas e vértebras (Knott, 2013).

Com a evolução da doença, os doentes de EA desenvolvem uma condição denominada postura do esquiador (figura 4).

O termo *espondilite* significa inflamação da coluna, enquanto *anquilosante* expressa dureza ou rigidez (Silva e Portelinha, 2006).



**FIGURA 4:** Evolução da Espondilite Anquilosante (Wockhardt Hospitals, 2014).

A EA é acompanhada por um quadro patológico que envolve entesites e sinovites. A entesite (inflamação nas entesises – tecido conectivo, onde os ligamentos e músculos se envolvem aos ossos) explica muito da dor e rigidez da EA. Esta inflamação pode levar eventualmente à calcificação dos ligamentos entre vértebras, provocando a fusão óssea. Existem outras articulações que podem desenvolver sinovite (inflamação do revestimento da

articulação), com maior prevalência nos membros inferiores que nos superiores (Arthritis Foundation, 2014a).

A EA aparece como uma doença isolada na maioria dos casos, contudo, por vezes verifica-se a existência de associação com psoríase ou com doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn (Santos, 2013a).

## 1.2. A descoberta da espondilite: primeiros casos

O exacto aparecimento das doenças é sempre alvo de grande discórdia na comunidade científica, aparecendo frequentemente novas teorias que tendem a desafiar opiniões e dogmas criados no passado (Ebringer, 2012). No caso concreto da EA, esta foi, até metade do séc. XX, considerada como uma variante da artrite reumatóide, tendo passado, só recentemente, a ser assumida como uma patologia distinta da AR (Stetka e Wei, 2013).

O primeiro caso de EA alguma vez registado não foi encontrado em seres humanos, mas num esqueleto de crocodilo com 900 mil anos, que apresentava uma fusão das vértebras, muito semelhante à EA encontrada no ser humano (Stetka e Wei, 2013).

No Homem, os primeiros casos de EA remontam até aos tempos do Antigo Egipto. Feldtkeller et al., com base em estudos radiológicos feitos a múmias de faraó, denotaram que terão existido pelo menos três faraós do Egipto (Amenhotep II, Ramsés II o Grande e o seu filho Mereptah) acometidos por EA, dado que apresentavam colunas em forma “bambu”, indicativo da doença (Ebringer, 2012). Contudo, um novo estudo, desta vez levado a cabo por radiologistas canadianos em 2004, demonstrou que pelo menos Ramsés II sofreria de hiperostose esquelética idiopática difusa e não de EA, como se chegou a pensar (Chhem, Schmit e Fauré, 2004).

A primeira descrição patológica da doença apenas foi realizada em 1693 por Bernard Connor, que, ao examinar as vértebras de um esqueleto humano, percebeu que estas “*were so straightly and intimately joined... that they really made but one uniform continuous bone.*” (Stetka e Wei, 2013). Numa investigação levada a cabo por Rogers et al., num grupo de 560 esqueletos adultos de raça saxónica, foram encontrados dois casos de espondiloartrite (Ebringer, 2012). Com o passar dos anos, mais concretamente a partir do séc. XIX, a EA passou a ser integrada no grande grupo das artrites graças às contribuições de personalidades como Vladimir von Bechterew (1857-1927), Eugen Fraenkel (1853-1925), e Pierre Marie (1853-1940). O nome Espondilite Anquilosante é atribuído a Eugen Fraenkel em 1904 (Ebringer, 2012).

Pode-se afirmar que a patologia tem acompanhado a humanidade desde os seus tempos mais remotos até ao presente, e que, durante muito tempo, foi considerada uma variante da AR. Tal facto explica o porquê de, no passado, um paciente com EA receber exactamente o mesmo tratamento de um paciente com AR.

### 1.3. Epidemiologia

A EA é uma doença que afecta população jovem, aparecendo geralmente por volta dos 26 anos de idade. Os homens são mais afectados do que as mulheres, com um rácio de aproximadamente 2:1 (Braun e Sieper, 2007; Feldtkeller, Khan, Van der Heijde, Van der Linden e Braun, 2003), embora existam outros estudos onde o rácio proposto é de 3:1 (Silva e Portelinha, 2006). Cerca de 80% dos pacientes desenvolvem os primeiros sintomas em idades inferiores aos 30 anos e menos de 5% dos pacientes até aos 45 anos de idade (Braun e Sieper, 2007; Feldtkeller et al. 2003). Pode-se afirmar que, a partir dos 40 anos, o desenvolvimento da doença é raro (Silva e Portelinha, 2006).

A EA afecta indivíduos por todo o globo, afectando raças e etnias diferentes, contudo a sua prevalência difere em determinadas populações. No geral, a prevalência da espondilite anquilosante na Europa é de 0,1% a 1,4%, enquanto na europa central a prevalência é de 0,3% a 0,5% para a EA, e de 1% a 2% para todo o grupo das espondiloartropatias (Braun et al., 1998; Saraux et al., 1999). Estudos efectuados em diferentes países mostram que a incidência de espondilite anquilosante é de 0,5 a 14 por cada 100.000 indivíduos por ano (Akkoc e Khan, 2005; Bakland, Nossent e Gran, 2005; Braun e Sieper, 2007). Nos Estados Unidos, as espondiloartropatias axiais afectam 1% da população, ou seja, cerca de 2,7 milhões de indivíduos (Spondylitis Association of America, 2013a). Estima-se que em Portugal existam entre 30 mil a 50 mil doentes com EA (Silva e Portelinha, 2006).

A EA é uma doença caracterizada por factores genéticos. De entre os mais importantes e conhecidos para esta patologia, está o gene *Human Leucocyte Antigen-B27*, também denominado *HLA-B27*, mais à frente desenvolvido em pormenor (Braun e Sieper, 2007). Existe uma correlação positiva entre a prevalência do gene *HLA-B27* e a incidência e prevalência desta doença nas populações, embora, neste momento, já se conheçam outros genes envolvidos no desenvolvimento da EA. O gene *HLA-B27* é mais prevalente nos países e populações do extremo norte do planeta Terra (com mais de 50% dos casos), o que, consequentemente, faz com que exista uma prevalência mais elevada da doença em populações de Esquimós e índios Haida que habitam estas regiões (Braun e Sieper, 2007; Khan, 1996).

O risco de contrair EA aumenta ligeiramente se um membro da família (pai ou irmão) desenvolver a doença, e se a pessoa em questão tiver um resultado positivo no teste para o gene *HLA-B27*. Portanto, o risco de contrair a doença, neste caso, é de cerca de 20%, ou seja, para a doença se manifestar, existem outros factores, ainda não completamente conhecidos, que influenciam o seu aparecimento (Santos, 2013b).

Genericamente, em Portugal e na Europa, apenas uma minoria das pessoas que têm o gene *HLA-B27* terão a doença, mesmo que apresentem antecedentes familiares com EA, visto que o desenvolvimento da doença não depende apenas deste gene, mas de um conjunto de factores que irão ser abordados mais à frente. Cerca de 7% da população tem o gene *HLA-B27*. Neste grupo, o risco de desenvolver a doença é de 5%. Isto significa que em cada 1000 pessoas, apenas 70 têm o gene e, dessas 70, apenas 3 a 4 pessoas irão desenvolver a doença (Santos, 2013b).

#### **1.4. Fisiopatologia da EA**

A patogénese da EA mantém-se pouco clara. Crê-se que esta seja auto-imune, isto é, o próprio sistema imunitário do indivíduo desencadeia a doença, atacando os tecidos e células do próprio corpo (Eustice, 2014).

O sistema imunitário é um sistema complexo com uma quantidade diversificada de células e proteínas com diferentes funções. Entre as proteínas do sistema imunitário existem as citocinas (glicoproteínas envolvidas e reguladoras da resposta imunitária e resposta inflamatória), que vão desempenhar um papel importante na Espondilite (Eustice, 2014).

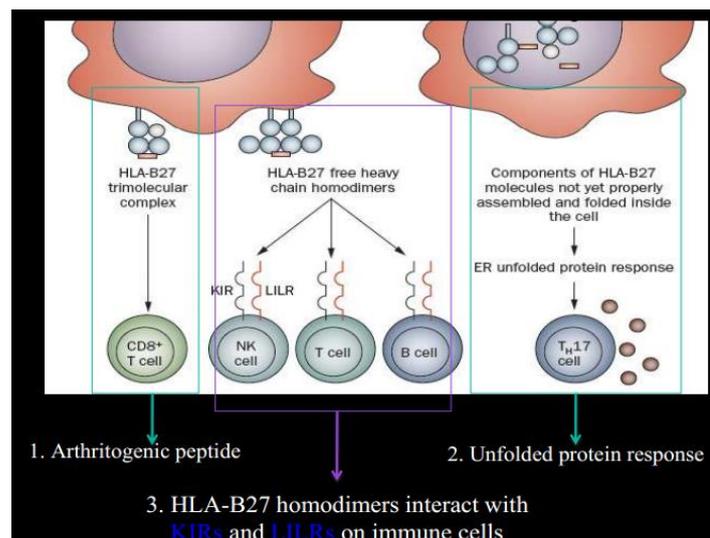
As citocinas são libertadas pelas células para a circulação sanguínea ou directamente para os tecidos. As citocinas localizam células imunitárias específicas e interagem com essas células, ligando-se aos seus receptores. Desta interacção entre citocinas–células imunitárias resultam respostas, ou estimulação de respostas, específicas por parte das células. Uma produção exagerada, ou inapropriada, de citocinas pode estar na base do aparecimento de doenças. A interleucina-1 e o factor de necrose tumoral alfa são duas citocinas produzidas em excesso, tanto na AR como na EA, estando envolvidos na inflamação e destruição de tecidos. Ao bloquear o factor de necrose tumoral alfa, bem como a interleucina-1, previne-se a inflamação e a destruição de tecidos e, por sua vez, melhora-se o prognóstico e qualidade de vida do doente com EA. Desta forma apareceram os medicamentos biológicos anti-Tumor-Necrosis-Factor alfa (anti-TNF  $\alpha$ ) em Português, bloqueadores do factor de necrose tumoral alfa, e os bloqueadores da IL-1 que se ligam às citocinas e impedem a sua ligação aos receptores celulares (Eustice, 2014).

Com a terapia anti-TNF consegue-se melhorar os sintomas da EA, sendo até possível ocorrer remissão da doença. Remissão na EA é o mais baixo nível de actividade da doença com inflamação e limitações físicas muito reduzidas (Ozer e Ozbalkan, 2010; Roth, 2013; Zochling e Braun, 2006). Em relação aos bloqueadores IL-1 estes não são tão eficazes na EA como a terapia anti-TNF, sendo mais utilizados na AR (Bennett et al., 2007; Patel, 2012).

Na patogénese da EA intervêm também componentes genéticos. Durante muito tempo, o único gene relevante na EA era o gene *HLA-B27*, gene esse que era encontrado em mais de 90% dos pacientes com EA; no entanto, encontrava-se ausente nos restantes 10% dos casos (Braun e Sieper, 2007; Brewerton et al., 1973). Recentemente, foram confirmados mais genes com influência no desenvolvimento da EA (Brionez e Reveille, 2008).

Apesar de a EA ter componentes genéticos evidentes, esta só se irá evidenciar perante um conjunto de factores ambientais propícios a tal. Isto é, mesmo que um individuo apresente uma susceptibilidade genética para a EA, este só a irá desenvolver caso ocorram determinados factores ambientais, factores esses que, até à data, permanecem desconhecidos (Bunyard, 2010; Genetics Home Reference, 2014a; Spondylitis Association of America, 2013b).

Apesar do conhecimento de outros genes no desenvolvimento da EA, o gene *HLA-B27* é o mais estudado e foram apresentadas três teorias explicativas para a patogénese imunitária da HLA-B27, explicadas em pormenor na figura 5 (Bowness, 2012).



**FIGURA 5:** Teorias da patogénese imunitária HLA-B27 (Bowness, 2012).

De acordo com a figura 5, a patogénese imunitária da HLA-B27 poderia ser consequência da formação de péptidos artrogénicos que motivariam a resposta auto-imune;

existir reconhecimento anormal dos homodímeros HLA-B27 pelos receptores de células imunitárias ou então os componentes de moléculas HLA não se encontrarem devidamente agregadas e dobradas no interior da célula desencadeando uma resposta proteica desdobrada (UPR) no retículo endoplasmático (RE) (Bowness, 2012; Dakwar, Reddy, Vale e Uribe, 2008).

O stress induzido pela acumulação de proteínas desdobradas no RE é uma característica das células secretoras especializadas e é também observado em muitas doenças, incluindo cancro, diabetes, doenças auto-imunes (EA), doenças do fígado, obesidade e perturbações neurodegenerativas. A adaptação celular ao stress no RE, é conseguido pela activação da UPR, a qual é uma via de transdução de sinal integrado que modula muitos aspectos da fisiologia RE. Quando esses mecanismos de adaptação são insuficientes para lidar com a carga de proteínas desdobradas, as células entram em apoptose (Hetz, Chevet e Harding, 2013).

De entre as várias teorias existentes, a procura do peptídeo artrogénico tem sido decepcionante, enquanto que em relação à teoria da UPR da cadeia pesada de HLA-B27 e resposta na modulação inflamatória, o interesse tem aumentado (Dakwar et al., 2008).

Num estudo publicado em 2009 o desdobramento da molécula HLA-B27 e a activação da UPR em macrófagos, pode resultar num aumento da indução da citocina IL-23 (DeLay et al., 2009). Estes resultados sugerem uma possível ligação entre o desdobramento da HLA-B27 e a desregulação imunitária no modelo animal, provocando um processo de inflamação crónica com aumento de citocinas inflamatórias IL-23, com implicações que podem ser extrapoladas para a doença humana (DeLay et al., 2009).

Shamji, Bafaquh e Tsai (2008) referem que, adicionalmente a estas teorias sobre a associação HLA-B27, que englobam também a apresentação de novos peptídeos artrogénicos e estimulação auto-imune anormal, existe também uma tolerância microbiana anómala. Os elementos imunitários destes danos incluem as células do sistema imunitário CD4+, CD8+ e células NK (natural killers). Tensões Biomecânicas poderão também desencadear doenças auto-imunes como a EA, por exposição de antigénios-self (antigénios do próprio corpo que se libertariam após essas tensões) a células do sistema imunitário que não reconheceriam esses antigénios devido ao facto de estes se encontrarem “sequestrados” em zonas do organismo não alcançáveis pelo sistema imunitário. Ou seja, aquando da maturação do sistema imunitário, as células imunitárias nunca teriam contactado com estes antigénios e após libertação biomecânica dos locais de sequestro seriam reconhecidas como antigénios externos desencadeando uma resposta imunitária (Shamji, Bafaquh e Tsai, 2008).

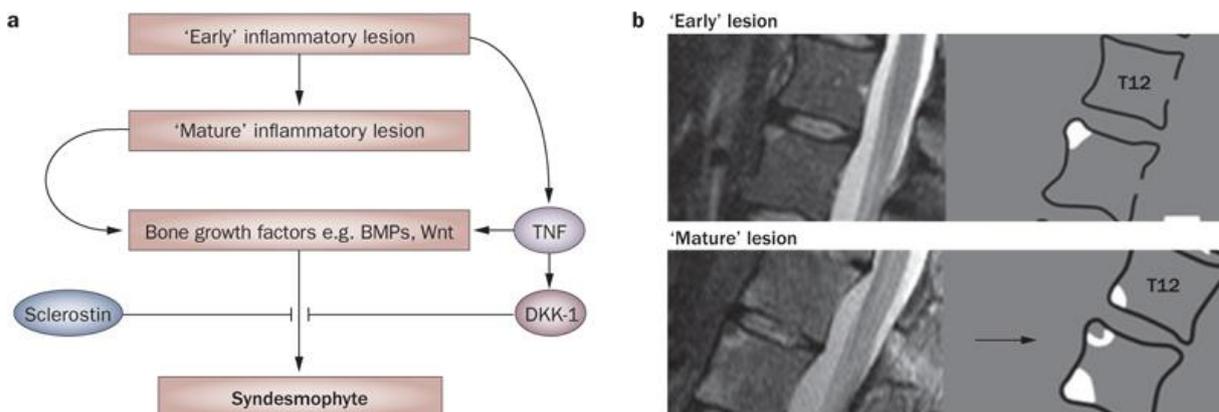
Uma outra hipótese, e ainda relacionada com as tensões biomecânicas, afirma que, com essas mesmas tensões, as defesas dos intestinos diminuiriam, proporcionando uma abertura para bactérias entrarem directamente na circulação sanguínea para a região das articulações sacroilíacas (Shamji, Bafaquh e Tsai, 2008; Spondylitis Association of America 2013b).

Existe também uma hipótese defendida por certos autores que aponta para um despoletador infeccioso da doença; isto é, na presença de uma anterior infecção bacteriana, parasítica ou viral, ocorreria uma cadeia de acontecimentos que, em conjunto com factores genéticos e ambientais, procederia ao desenvolvimento da EA. Estudos em modelos animais demonstraram que roedores com o gene *HLA-B27*, criados num ambiente livre de germes, não desenvolviam a doença, pelo contrário, num ambiente normal desenvolviam uma doença similar à EA. Contudo, até à data, não foi ainda identificado, inequivocamente, qualquer despoletador infeccioso (Braun e Sieper, 2007; Bowness, 2012; Bunyard, 2010; Shamji, Bafaquh e Tsai, 2008; Spondylitis Association of America 2013b; Taurog et al., 1994).

Infelizmente, em relação aos outros genes relevantes na EA, existem ainda poucos estudos que expliquem quais os seus papéis na patogénese da EA, em parte devido à heterogenicidade da doença (Braun e Sieper, 2007; Tsui, Tsui, Akram, Haroon e Inman, 2014).

#### 1.4.1. Teoria do travão TNF

Estudos recentes de ressonância magnética (RM) mostraram que lesões inflamatórias activas (também conhecidas como lesões Romanus ou edema ósseo) predizem o desenvolvimento de sindesmófitos no futuro (Maksymowych et al., 2009). Estes estudos também demonstraram a formação de sindesmófitos no local exacto de antigas lesões inflamatórias curadas. Uma explicação possível defende que pode haver uma ligeira inflamação persistente, não detectada pela RM. A descoberta de que os sindesmófitos eram mais propensos a desenvolver-se nos locais de antigas lesões inflamatórias curadas, e não em locais de lesões persistentes, levou alguns investigadores a especular acerca da existência de uma teoria denominada hipótese do travão TNF, de modo a que pudessem explicar estudos contraditórios acerca da capacidade dos bloqueadores TNF influenciarem a formação óssea (Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011).



**FIGURA 6:** Teoria do travão TNF (Maksymowych, 2010).

A teoria resumida na figura 6, sugere que a citocina TNF desencadeia vias que levam à formação de novo osso, no entanto, enquanto existir inflamação activa, a TNF suprime a formação de novo osso através da Dickkopf-1 (um regulador de remodelação conjunta), quanto maior for a concentração de TNF, maior é a concentração de Dickkopf (Diarra et al., 2007; Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011). Quando os pacientes são tratados com bloqueadores TNF, a inflamação vai desaparecer (a TNF é bloqueada e os níveis de Dickkopf-1 diminuem), o “travão” é libertado, e a reparação de tecidos e formação de osso começam de novo a ocorrer. Este processo pode ser responsável pela progressão radiográfica em pacientes sujeitos à terapia anti-TNF (Maksymowych, 2010).

Todavia, esta teoria tem sido determinantemente posta em causa; de acordo com um estudo publicado em 2007 e outro mais recente de 2014, os bloqueadores TNF não mostraram nenhum efeito sobre a gravidade e incidência de anquilose na articulação, contradizendo a teoria e suportando o desacoplamento entre inibidores TNF, inflamação e formação de novo osso (Baraliakos, Haibel, Listing, Sieper e Braun, 2014; Lories, Derese, De Bari e Luyten, 2007).

Na verdade, com as descobertas mais recentes, e de acordo com o acima descrito, tudo aponta para que os inibidores TNF bloqueiem a formação de novo osso e, assim, a anquilose.

## 1.5. Manifestações Clínicas

Independentemente do subtipo de espondilite, o principal sintoma da doença é dor lombar inflamatória causada por sacroilite (inflamação das articulações sacroilíacas) e inflamação de outros locais no esqueleto axial, artrite periférica, entesites, e uveíte anterior (inflamação do segmento anterior do olho localizada na íris, corpo ciliar, ou ambos). Manifestações noutros órgãos, tais como o coração, são raras (Silva e Portelinha, 2006).

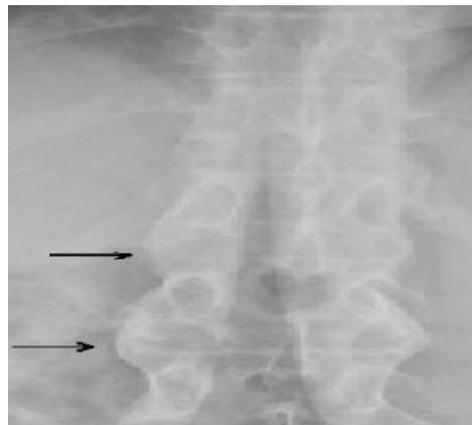
De acordo com Silva e Portelinha (2006), os sintomas característicos da EA são:

- Rigidez da coluna e perda da mobilidade espinal, que são explicados por inflamação da coluna, dano estrutural, ou ambos. A rigidez é mais intensa ao acordar e pode prolongar-se por várias horas;
- Lombalgias (dores na coluna lombar), mais intensas em repouso e durante a noite, tornando difícil encontrar uma posição de alívio. Estas dores melhoram com o movimento e com a prática de exercício físico;
- Dorsalgias (dores ao nível da coluna dorsal);
- Ciatalgias (dores ao nível das nádegas e coxas correspondendo ao trajecto do nervo ciático);
- Tendinites (inflamação dos tendões);
- Artrites periféricas (inflamação das articulações dos membros superiores e inferiores) com maior prevalência em membros inferiores;
- Inflamação ocular (Silva e Portelinha, 2006).

A inflamação da coluna pode evoluir para espondilite, espondilocistite ou espondiloartrite. As mudanças estruturais são causadas, principalmente, pela osteoproliferação ao invés da osteodestruição (Braun e Sieper, 2007).

Para além dos sintomas acima enumerados, é também possível existir febre, fadiga, perda de apetite e perda de peso na EA (Correia, 2012).

Os aspectos mais característicos da doença são os sindesmófitos (ossificação dos ligamentos longitudinais da coluna, ligando um corpo vertebral ao outro; observados na figura 7) e a anquilose (rigidez das articulações), visíveis em radiografias convencionais, algum tempo (pode ir de meses a anos) após o início dos primeiros sintomas de espondilite (Braun e Sieper, 2007).



**FIGURA 7:** Radiografia de frente da coluna lombar – sindesmófitos provocando fusão ondulada dos corpos vertebrais (setas) (Magalhães, Ramos, Gomes e Caseiro, 2012).

Em pacientes masculinos é predominantemente observada baixa densidade óssea, osteoporose com um risco acrescido para fracturas, aos quais se junta hipercifose (arqueamento das costas) (Cooper et al., 1994; Karberg, Zochling, Sieper, Felsenberg e Braun, 2005; Vosse et al., 2006). Os pacientes masculinos têm mais mudanças estruturais, incluindo a coluna vertebral bambu, do que as pacientes femininas (Braun e Sieper, 2007).

A artrite periférica é usualmente monoarticular ou oligoarticular e afecta predominantemente, mas não exclusivamente, os membros inferiores (Dougados et al., 1991). As articulações da coxa e do ombro ficam afectadas em cerca de 20% dos pacientes com esta doença. O aparecimento de sintomas na coxa, é visto como um sinal de mau prognóstico, contudo não existe uma opinião consensual em relação à definição de doença grave (Amor, Santos, Nahal, Listrat e Dougados, 1994). A inflamação dos locais entesiais ocorre tanto no tendão de Aquiles e a fáscia plantar, como na coluna espinal (Braun e Sieper, 2007).

A inflamação do olho na espondiloartrite é maioritariamente restrita à úvea e em apenas um dos lados (ou olho esquerdo ou olho direito), no entanto, pode mudar de um lado para o outro. Em casos de espondiloartrite reactiva, o olho pode ser acometido por conjuntivite (Martin, Smith e Rosenbaum, 2002).

De acordo com Bunyard (2010), existem outros problemas e manifestações extra-articulares que, embora raras, podem advir desta patologia, nomeadamente problemas cardiovasculares (doença valvular cardíaca, aortite, distúrbios condutores), pulmonares (doença restritiva pulmonar, fibrose dos lóbulos superiores), gastrointestinais (colite) e neurológicos (síndrome da cauda equina, subluxação C1-C2).

O aparecimento da doença em idades jovens está associado a piores resultados, ou seja, quanto mais jovem for o indivíduo diagnosticado com EA, pior será o prognóstico e vice-versa. Em pacientes juvenis com espondiloartrite, os sintomas clínicos podem ser diferentes e incluem tarsite severa. Tarsite é uma inflamação do tarso palpebral, tecido conectivo denso que suporta as pálpebras (Braun e Sieper, 2007; Burgos-Vargas e Vazquez-Mellado, 1995).

As restrições funcionais em pacientes com historial de duração da doença superior a 20 anos são maiores em indivíduos com empregos fisicamente mais exigentes, mais condições de comorbilidade, e fumadores, do que em indivíduos com maiores níveis educacionais e história familiar da doença (Braun e Sieper, 2007; Ward, Weisman, Davis e Reveille, 2005).

Felizmente, na maioria dos casos, a EA é ligeira e por isso não afecta gravemente o dia-a-dia do doente, podendo até passar despercebida durante vários anos (Correia, 2012).

Não existem bons estudos de prognóstico na EA. Dois estudos retrospectivos demonstraram que grande parte da progressão radiográfica acontece na primeira década da doença (Carette, Graham, Little, Rubenstein e Rosen, 1983; Gran e Skomsvoll, 1997). Adicionalmente, estudos mais recentes demonstraram que os danos estruturais iniciais/precoce observados nas radiografias são o melhor preditor de danos futuros (Braun e Sieper, 2007).

## **1.6. Meios de diagnóstico**

Em geral, quando aparecem os primeiros sintomas, os doentes dirigem-se primeiro ao médico de clínica geral e familiar, sendo posteriormente encaminhados por este para um médico especialista. Em geral, o médico especialista é um ortopedista (médico especialista em ossos) ou um reumatologista, podendo, no entanto, por vezes, ser um oftalmologista se existirem problemas oculares significativos (Silva e Portelinha, 2006).

Deve-se suspeitar de EA quando se está perante um indivíduo com menos de 40 anos, com dores de costas de características inflamatórias, que persistem há mais de três meses, associadas a rigidez matinal, que, no entanto, melhoram com a prática de exercício físico. Paralelamente ao que acontece noutras doenças, o ideal é um diagnóstico precoce para permitir estratégias de tratamento e estilos de vida que proporcionem uma melhor qualidade de vida ao doente (Silva e Portelinha, 2006).

O diagnóstico precoce torna-se ainda mais relevante para uma doença como a EA, em que fases iniciais da doença causam tanta dor como em indivíduos já diagnosticados com progressão radiográfica (Rudwaleit et al., 2009).

Desta forma, um diagnóstico precoce de EA tem como vantagem uma intervenção médica também precoce, numa etapa onde ainda não ocorreu danos estruturais irreversíveis intensificando a resposta ao tratamento, o que resulta numa melhoria nos sintomas e qualidade de vida do doente (Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011).

Contudo, nem mesmo com recurso aos medicamentos mais recentes, tais como os medicamentos biológicos, é possível evitar a formação de osso a 100% e a fusão óssea característica da EA (Coates, Marzo-Ortega, Bennett e Emery, 2010; Schett e Rudwaleit, 2010). Um dos principais problemas da EA é esta ser uma doença de desenvolvimento lento, o que tem como consequência uma maior demora na obtenção de resultados dos estudos, por isso, estudos de longa duração são raros (Coates, Marzo-Ortega, Bennett e Emery, 2010; Schett e Rudwaleit, 2010).

O diagnóstico da EA é feito através da combinação de critérios clínicos com exames radiológicos. Todavia, uma parte destes testes não serve para confirmar o

diagnóstico, servindo mais como um complemento ao diagnóstico, isto é, os exames relevantes para o diagnóstico de EA são mais indicativos do que confirmatórios (Bunyard, 2010; Silva e Portelinha, 2006).

### 1.6.1. Radiologia e imagiologia

A radiologia e imagiologia são cruciais para o diagnóstico e classificação das espondiloartrites, especialmente da EA, por serem suficientemente sensíveis a identificar casos de doença estabelecida. Quando se está na presença de uma espondiloartropatia, mais de 90 a 95% dos pacientes têm mudanças estruturais nas articulações sacroilíacas (Akgul e Ozgocmen, 2011; Braun e Sieper, 2007).

Os exames radiológicos são cruciais para realizar o diagnóstico quando já existe calcificação dos ligamentos intervertebrais (sindesmófitos), ou alterações das articulações sacroilíacas. Estas mudanças osteoproliferativas não são, contudo, muito evidentes numa fase inicial da doença. Apesar dos sintomas poderem ser exuberantes, os exames radiológicos podem ser normais, tornando o diagnóstico difícil de se concretizar, e não é incomum tal diagnóstico ser feito dois a três anos após o aparecimento do primeiro sintoma de lombalgia inflamatória (Braun e Sieper, 2007).

A sacroilite é uma das primeiras manifestações da doença, a qual pode ser diagnosticada precocemente, através da realização de uma tomografia axial computadorizada ou de uma ressonância magnética (RM) nuclear. A ecografia permite evidenciar tendinites. A densitometria pode ser feita para identificar osteoporose que ocorre precocemente na EA (Silva e Portelinha, 2006).

As imagens de RM são muito importantes no diagnóstico precoce de espondiloartrites, permitindo, nas fases mais iniciais de sacroilite ou espondilite, detectar através da observação dessas imagens, lesões inflamatórias activas como edemas na medula óssea, entesite, capsulite ou sinovite (Akgul e Ozgocmen, 2011).

### 1.6.2. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais na EA, *per se*, não são suficientes para realizar um diagnóstico. Os exames sanguíneos são realizados para procurar sinais de inflamação. Regra geral, nos casos de EA, a velocidade de sedimentação, bem como a proteína C reactiva (marcadores de inflamação) estão elevados, todavia também existem casos em que estes marcadores se mantêm em valores considerados normais (Braun e Sieper, 2007;

NHS, 2014; Silva e Portelinha, 2006; Spondylitis Association of America, 2013c). O factor reumatóide e os anticorpos antinucleares (associados com lúpus) são negativos e em 15% dos casos existe uma anemia de doença crónica (Silva e Portelinha, 2006).

### 1.6.3. Testes de identificação de genes: Pesquisa do antígeno de histocompatibilidade HLA-B27

O gene *HLA-B27* é um factor importante para o diagnóstico inicial de espondiloartrite, quando em conjunto com outra sintomatologia característica (Braun e Sieper, 2007). O gene *HLA-B27* é um gene normal e encontra-se em 8% da população Caucasiana (a percentagem difere em raças diferentes) (Sheehan, 2004).

A eficácia do teste *HLA-B27* depende da prevalência do gene nas populações, que difere consoante a raça/etnia do indivíduo. Assim, os testes *HLA-B27* não são realizados de igual forma na Europa e na China. Não é preciso medir subtipos do gene na raça branca, mas pode ser necessário considerar a subtipagem para pacientes chineses, por existirem subtipos que não estão associados com a EA (Braun e Sieper, 2007).

No entanto, é preciso frisar que um teste positivo apenas indica uma maior tendência desse indivíduo vir a desenvolver EA, e não uma certeza de vir a desenvolver a doença (Braun e Sieper, 2007). Tal como suprarreferenciado, foram associados mais genes à EA, entre os quais o Gene *ERAP1*, *IL1A* e *IL23R*, bem como outros que irão ser também abordados ao longo desta dissertação.

## **2. Genética: os genes relacionados com a EA e os polimorfismos de nucleótido único (SNP)**

Com os avanços perpetrados pela medicina e genética, tornou-se possível, embora ainda com muitas lacunas, descobrir genes intimamente relacionados com o risco de aparecimento de EA. Não nos podemos esquecer, no entanto, que o desenvolvimento desta patologia em particular, tal como em tantas outras doenças, não depende apenas de factores genéticos, mas de uma mistura de factores genéticos e ambientais, muitos dos quais ainda desconhecidos no presente.

Todos os seres humanos apresentam uma sequência idêntica de três biliões de bases de ácido desoxirribonucleico (ADN): adenina, citosina, guanina e timina; distribuídas entre os vinte e três pares de cromossomas (National Human Genome Research Institute, 2010). Contudo, em determinados locais, existem diferenças nas combinações das bases, que, por sua vez, provocam variações nos genes, aos quais se dá o nome de polimorfismos (Genetics Home Reference, 2014b). Cada SNP representa uma diferença de um único bloco de construção de ADN, denominado nucleótido. Por exemplo, um determinado SNP pode substituir o nucleótido citosina (C) pelo nucleótido timina (T) numa determinada sequência de ADN (Genetics Home Reference, 2014c).

Os SNP's ocorrem normalmente em todo o ADN. Em média, costuma existir um SNP a cada 300 nucleótidos, o que significa que existem cerca de 10 milhões de SNP's no genoma humano. Mais comumente, estas variações são encontradas no ADN entre genes. Quando isso acontece, estes podem actuar como marcadores biológicos, ajudando os cientistas a localizar genes que estão associados a certas doenças. Quando os SNP's ocorrem no interior de um gene, ou de uma região reguladora perto de um gene, então estes podem desempenhar um papel mais directo, que irá afectar a função desse mesmo gene (Genetics Home Reference, 2014c).

Descobriu-se que determinados SNP's podem ajudar a prever a resposta de um indivíduo a determinados fármacos, susceptibilidade a factores ambientais, tais como toxinas, e risco de desenvolvimento de doenças específicas, ou, pelo contrário, criar resistências a doenças (Genetics Home Reference, 2014c). A existência de polimorfismos é o que torna os seres humanos diferentes uns dos outros. Pode-se até afirmar que os SNP's são a base das mudanças evolucionárias (Norrgard e Schultz, 2008).

Na EA os polimorfismos têm um papel de grande relevância, na medida em que polimorfismos de certos genes podem aumentar o risco de determinada pessoa desenvolver EA, enquanto outros podem ter um efeito protector, diminuindo o risco de EA. Importa referir que os SNP's revelam-se de forma diferente nas raças humanas, ou seja, um determinado

SNP de um determinado gene pode provocar susceptibilidade na raça chinesa e não na caucasiana, ou vice-versa. Também é verdade que um mesmo SNP pode provocar susceptibilidade em mais do que uma raça. Devido à falta de estudos entre SNP's e diferentes raças na EA é possível que alguns SNP's/genes aqui abordados possam causar apenas susceptibilidade/severidade em certas raças, não se podendo generalizar para toda a população humana. Infelizmente, ainda não foi possível encontrar SNP's específicos de todos os genes que influenciam o desenvolvimento da EA.

## 2.1. Família de genes HLA

A família de genes HLA codifica um grupo de proteínas humanas conhecidas como complexo do antígeno leucocitário humano conhecido em inglês por HLA ou *human leucocyte antigen complex*. O complexo HLA ajuda o sistema imunitário a distinguir as proteínas do próprio corpo das proteínas criadas por invasores externos, tais como vírus ou bactérias (Genetics Home Reference, 2014d).

O complexo HLA é a versão humana do complexo principal de histocompatibilidade conhecido em inglês por MHC ou "*major histocompatibility complex*". Nos seres humanos, o complexo MHC consiste em mais de 200 genes presentes no cromossoma 6. Os genes deste complexo estão divididos em três grupos básicos: Classe I, Classe II e Classe III (Genetics Home Reference, 2014d).

No caso dos genes do MHC de Classe I, os seres humanos têm três tipos principais conhecidos como: *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-C*. As proteínas produzidas a partir destes genes estão presentes na superfície de quase todas as células. Na superfície das células estas proteínas vão-se ligar a péptidos (fragmentos de proteínas), péptidos esses que provêm do interior da célula. Desta forma, as proteínas de Classe I do MHC apresentam esses péptidos ao sistema imunitário. Se o sistema imunitário reconhecer esses péptidos como externos (tais como péptidos bacterianos ou virais), irá induzir uma resposta com vista à autodestruição da célula (Genetics Home Reference, 2014d).

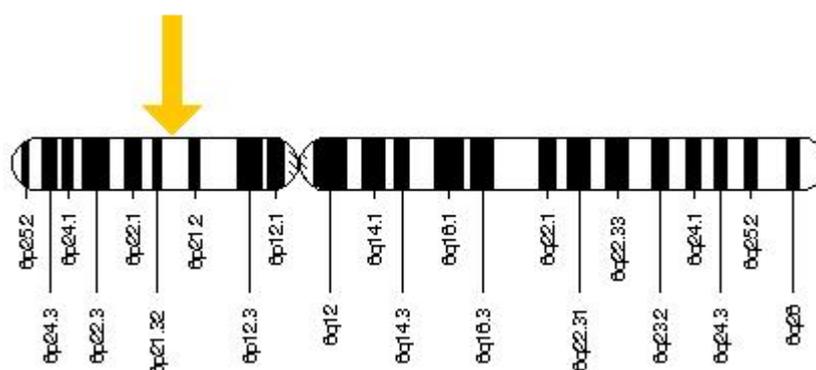
Os genes HLA têm muitas variações possíveis, permitindo ao sistema imunitário de cada pessoa reagir a um leque alargado de invasores externos. Alguns genes HLA têm centenas de versões (alelos) já identificadas, e a cada um foi dado um número particular (tal como no *HLA-B27*) (Genetics Home Reference, 2014d). Um alelo é uma das versões alternativas de um gene num determinado local (locus) ao longo do cromossoma (Genetics Home Reference, 2014e).

O gene *HLA-B27* pertence ao MHC de Classe I e apresenta um elevado grau de polimorfismo genético, com 105 subtipos conhecidos, com o nome de *HLA-B\*27:01*, a

HLA-B\*27:106, codificada por 132 alelos (Khan, 2013). No entanto, mesmo 40 anos depois, ainda não se compreende totalmente a forma como o gene *HLA-B27* predispõe para a espondilite anquilosante e para espondiloartrites relacionadas (Khan, 2013).

### 2.1.1. Gene *HLA-B27*

O gene *HLA-B* está localizado no braço menor do cromossoma 6, na posição 21.3 (figura 8). Mais precisamente, o gene *HLA-B* está localizado desde o par de base 31,353,871 até ao par de base 31,357,211 no cromossoma 6. O nome oficial deste gene é complexo principal de histocompatibilidade, classe I, B (Genetics Home Reference, 2014f).



**FIGURA 8:** Ilustração da localização citogenética do gene *HLA-B*: 6p21.3 (Genetics Home Reference, 2014f).

Uma das versões do gene *HLA-B*, denominada *HLA-B27*, está associada a um aumento do risco de desenvolver EA, em determinadas variações (*HLA-B2704*, *HLA-B2705*). Suspeita-se que, nessas variações, a proteína codificada pelo gene *HLA-B27* desencadeie uma reacção imune, na realização das suas funções como proteína do MHC I, resultando no processo inflamatório conhecido por Artrite (Genetics Home Reference, 2014f).

A associação entre o gene *HLA-B27* e a EA continua a ser a mais forte correlação conhecida entre o antígeno do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e a doença, tornando o gene *HLA-B27* um marcador genético para doenças do grupo das espondiloartrites soronegativas (Sheehan, 2004). Um estudo sugere que a inflamação das articulações, característica desta patologia, pode derivar de um desdobramento impróprio da proteína codificada pelo gene *HLA-B27*, ou da presença de formas anormais da proteína na superfície da célula. Um facto curioso é que, embora muitas pessoas com EA possuam a variação do gene *HLA-B27*, a maioria delas com esta versão do gene nunca irá desenvolver esta patologia (Genetics Home Reference, 2014a).

Portanto, a existência isolada do gene não causa a doença, não existindo dúvidas da influência de factores genéticos adicionais, bem como factores ambientais, muitos dos quais desconhecidos, que irão afectar as hipóteses de desenvolver EA e a sua progressão.

Para cada gene abordado neste trabalho vai ser apresentada uma tabela individual com os respectivos SNP's. É importante frisar que é possível que existam mais SNP's para cada gene, do que aqueles que são aqui apresentados. A tabela 1 apresenta SNP's do gene *HLA-B27* que aumentam o risco de EA e SNP's que diminuem o risco de EA.

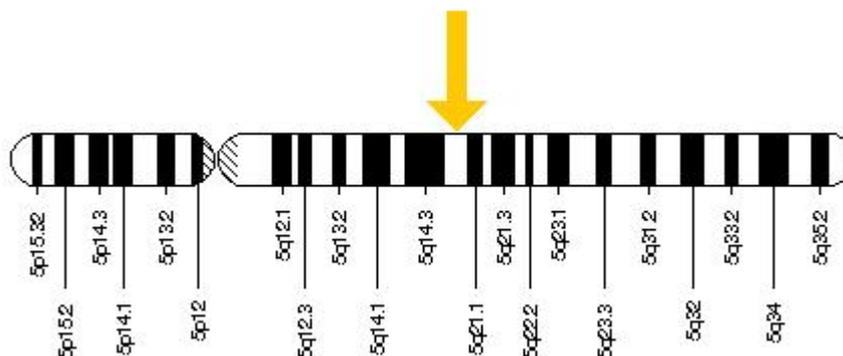
SNP's	AUMENTAM o risco de EA	DIMINUEM o risco de EA
	B2704	B2703
B2705	B2706	
	B2707	
	B2727	
	B2729	
	B2747	

**TABELA 1:** SNP's do gene *HLA-B27* para a EA (Gonzalez-Roces et al., 1997; Pazár et al., 2010; Van Gaalen, 2012; Yang et al 2014a).

Recentemente, foram descobertos mais genes implicados na doença, tornando possível uma melhor compreensão desta mesma patologia e do seu desenvolvimento. A descoberta de mais genes abriu novas portas para o desenvolvimento de novos tratamentos e possivelmente, tratamentos mais eficazes (Brionez e Reveille, 2008; Genetics Home Reference, 2014f).

## 2.2. Gene *ERAP1*

O gene *ERAP1* está localizado no braço longo do cromossoma 5, na posição 15 (figura 9), mais precisamente, entre o par de bases 96,760,809 até ao par de bases 96,814,144 (Genetics Home Reference, 2014g).



**FIGURA 9:** Ilustração da localização citogenética do gene *ERAP1*: 5q15 (Genetics Home Reference, 2014g).

O gene *ERAP1* também denominado gene *ARTS1* é um gene que codifica para a proteína aminopeptidase-1 do retículo endoplasmático (Genetics Home Reference, 2014g).

A aminopeptidase 1 do reticulo endoplasmático tem duas funções principais, ambas importantes para o funcionamento normal do sistema imunitário. Numa destas funções, a enzima cliva várias proteínas, essas proteínas denominam-se receptores de citoquina, na superfície das células. A clivagem desses receptores reduz a eficácia da transmissão de sinais químicos para a célula, afectando o processo de inflamação. Na segunda função, esta enzima realiza a clivagem de diferentes tipos de proteínas em pequenos peptídeos, que podem depois ser reconhecidos pelo sistema imunitário (Genetics Home Reference, 2014g).

Tal como foi previamente explicado para os genes HLA, estes peptídeos vão ser exportados até à superfície das células, onde são anexados às proteínas de Classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade, para que possam ser apresentadas ao sistema imunitário. O sistema imunitário, por sua vez, se reconhecer estes peptídeos como antígenos externos (tais como antígenos virais ou bacterianos) irá induzir a autodestruição da célula (Genetics Home Reference, 2014g).

### 2.2.1. Gene *ERAP1* e a EA

Estudos realizados em diferentes populações demonstraram que este gene, com determinadas variações, está associado a um grau de susceptibilidade de desenvolver EA (Brionez e Reveille, 2008; Pazár et al., 2010; Pimentel-Santos et al. 2009).

Os polimorfismos do gene *ERAP1* alteram um aminoácido na proteína que é depois expressa por esse gene. No entanto, desconhecem-se, ainda, os efeitos dessas variações, embora se creia que as alterações na estrutura da enzima possam alterar uma das suas duas funções principais. O modo como estas alterações contribuem para o risco de aparecimento da EA ainda não é claro (Genetics Home Reference, 2014g). A tabela 2 apresenta SNP's do gene *ERAP1* que aumentam o risco de EA e SNP's que diminuem o risco de EA.

SNP's	AUMENTAM o risco de EA	DIMINUEM o risco de EA
	rs27044	rs17482078
rs30187	rs10050860	
	rs2287987	

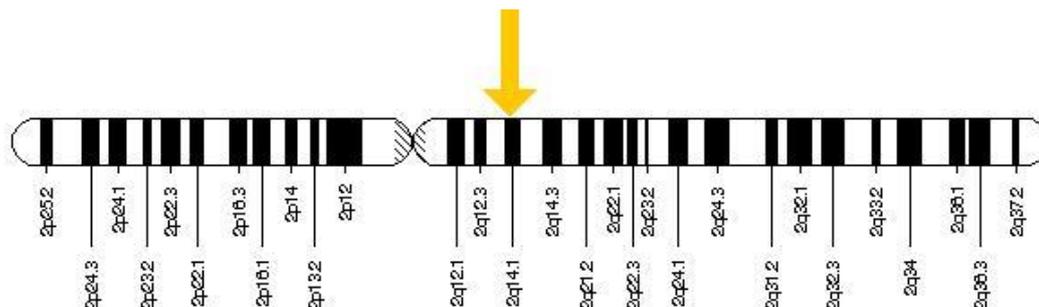
**TABELA 2:** SNP's do gene *ERAP1* para a EA (Choi et al., 2010; Pazár et al., 2010; Pimentel-Santos et al., 2009).

Um estudo, realizado à população Coreana, veio confirmar a relação entre o gene *ERAP1* e a EA, pela primeira vez em indivíduos não-Caucasianos, sugerindo mecanismos patogénicos comuns para a EA tanto em pacientes Coreanos como em pacientes Caucasianos (Choi et al., 2010).

## 2.3. Gene *IL1A*

O gene *IL1A* está localizado no braço longo do cromossoma 2, na posição 14 (figura 10), mais precisamente desde o par de bases 112,773,914 até ao par de bases 112,785,393 (Genetics Home Reference, 2014h).

O gene *IL1A* pertence a uma família de genes denominada IL (interleucinas e genes receptores das interleucinas), que pertencem igualmente ao grupo dos ligandos endógenos (Genetics Home Reference, 2014h).



**FIGURA 10:** Ilustração da localização citogenética do gene *IL1A*: 2q14 (Genetics Home Reference, 2014h).

O gene *IL1A* também conhecido como “interleucina-1 alfa” é um gene que codifica para uma proteína com o mesmo nome. As interleucinas são um grupo de proteínas que são sintetizadas primariamente nas células do sistema imunitário. Estas proteínas estão envolvidas na comunicação entre as células e têm uma variedade de funções no sistema imunitário. A interleucina-1 alfa é descrita como “pró-inflamatória”, dado que estimula a actividade inflamatória e a imunidade. Esta proteína apresenta um papel importante na protecção do organismo de agentes externos invasores, tais como bactérias e vírus, encontrando-se também envolvida na reabsorção óssea e na destruição e remoção de tecido ósseo desnecessário (Genetics Home Reference, 2014h).

A interleucina-1 alfa é inicialmente produzida como uma proteína longa o suficiente para permanecer presa no interior das células. Uma outra proteína, mas agora uma protéase, chamada *calpain*, cliva a interleucina dando origem a uma versão mais pequena e madura da interleucina-1 alfa. A forma mais pequena é secretada pelas células do sistema imunitário para influenciar as funções de outras células (Genetics Home Reference, 2014h).

### 2.3.1. Gene *IL1A* e a EA

Foram descobertos vários polimorfismos do gene *IL1A* que influenciam o risco de se vir a desenvolver EA na raça Caucasiana. (Lea e Lee, 2012; Monnet et al., 2012; Sims et

al., 2008). A tabela 3 apresenta SNP's do gene *IL1A* que aumentam a susceptibilidade para a EA.

SNP's	Aumentam a SUSCEPTIBILIDADE para EA	
		rs2856836
		rs17561
		rs1894399
		rs1800587

**TABELA 3:** SNP's do gene *IL1A* para a EA (Lea e Lee, 2012; Monnet et al., 2012; Sims et al., 2008).

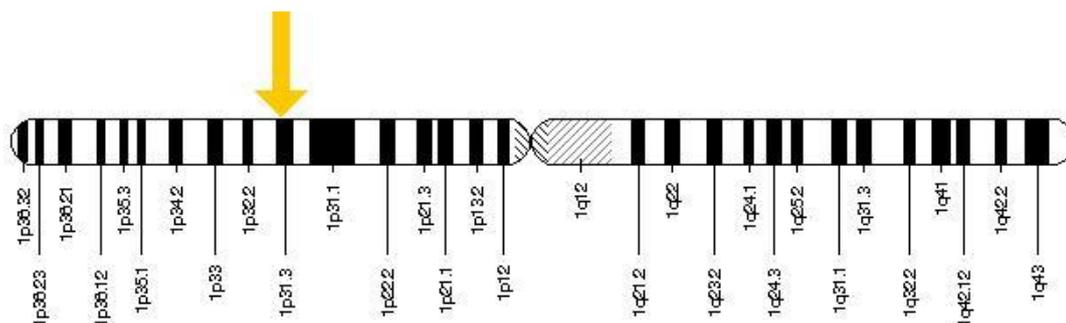
Os estudos sugerem que os efeitos das variações do gene *IL1A* na EA devem-se sobretudo ao papel da proteína expressa por esse gene na promoção da inflamação.

Em cada uma dessas variações existe uma mudança de um único aminoácido na estrutura da proteína interleucina-1 alfa. O modo como estas variações alteram a função da proteína não é claro, contudo pensa-se que poderão estar relacionadas com o papel da proteína em promover a inflamação (Genetics Home Reference, 2014h).

## 2.4. Gene *IL23R*

O gene *IL23R* está localizado no braço curto do cromossoma 1, na posição 31.3 (figura 11), mais precisamente desde o par de bases 67,138,906 até ao par de bases 67,259,978 (Genetics Home Reference, 2014i).

O gene *IL23R* pertence a uma família de genes denominada IL (interleucinas e genes receptores das interleucinas) (Genetics Home Reference, 2014i).



**FIGURA 11:** Ilustração da localização citogenética do gene *IL23R*: 1p31.3 (Genetics Home Reference, 2014i).

O gene *IL23R* codifica para a proteína denominada receptor da interleucina 23. Esta proteína está embutida na membrana celular de várias células do sistema imunitário, incluindo na de linfócitos T “natural killers” (NK), monócitos, e células dendríticas. Estas células identificam substâncias estranhas e defendem o corpo contra infecções e doenças. Na superfície da célula, os receptores da interleucina 23 interagem com a proteína interleucina 23 (citoquina – tipo de proteína que regula a actividade das células imunitárias).

Estas duas proteínas unem-se como se de peças de um puzzle se tratassem. Quando a interleucina 23 se liga ao seu receptor, desencadeia uma série de sinais químicos no interior da célula, que promovem a inflamação e ajudam a coordenar a resposta do sistema imunitário a invasores externos, tais como bactérias e vírus (Genetics Home Reference, 2014i).

#### 2.4.1. Gene *IL23R* e a EA

Foram descobertos vários polimorfismos do gene *IL23R* que influenciam o risco de desenvolvimento da EA. Uma dessas variações parece reduzir a hipótese de desenvolver esta patologia. Esta mudança genética altera um único aminoácido no receptor da interleucina 23, trocando o aminoácido arginina pelo aminoácido glutamina, na posição 381 (Arg381Gln). Outras variações do gene *IL23R* parecem aumentar o risco de desenvolvimento da EA. Mais uma vez, os efeitos das variações do gene *IL23R* não são claros, mas pensa-se que possam estar relacionados com o papel do receptor na inflamação (Genetics Home Reference, 2014i). A tabela 4 apresenta SNP's do gene *IL23R* que aumentam o risco de EA e SNP's que diminuem o risco de EA.

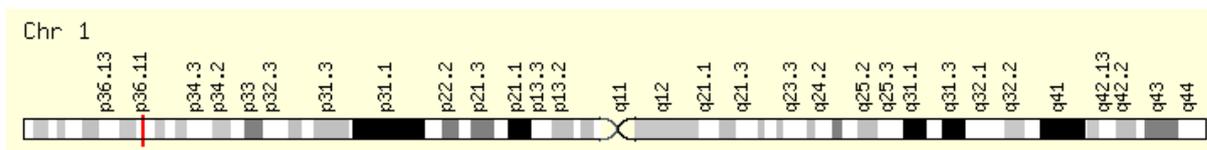
SNP's	AUMENTAM o risco de EA	DIMINUEM o risco de EA
	rs1004819	rs11209026
rs10889677	rs10489629	
	rs11465804	
	rs1342151	

**TABELA 4:** SNP's do gene *IL23R* para a EA (Brionez e Reveille, 2008; Brown, 2007; Pimentel-Santos et al, 2009).

Um estudo de 2008 associou os genes *ERAP1*, *IL23R* e *IL1A* à EA, clarificando a ideia de existirem genes fora do MHC (como por exemplo o gene *HLA B-27*) determinantes para o desenvolvimento da doença (Brionez e Reveille, 2008; Pimentel-Santos et al, 2009).

## 2.5. Gene *RUNX3*

O gene *RUNX3* (runt-related transcription factor 3) é um gene que codifica um grupo específico de proteínas, denominado factor de transcrição, e que se localiza no cromossoma 1p36.11, tal como evidenciado na figura 12 (Genecards, 2014a).



**FIGURA 12:** Ilustração da localização citogenética do gene *RUNX3*: 1p36.11 (Genecards, 2014a).

O *RUNX3* pertence ao factor de crescimento transformante-beta (TGF- $\beta$ ), que é considerado uma via supressora de tumores. Funcionando como um supressor de tumores, este é, contudo, frequentemente suprimido ou silenciado na fase de transcrição em cancros e, deste modo, parece estar envolvido no desenvolvimento de uma variedade de cancros, incluindo o cólon, fígado, pulmão e cancro da mama (Lian et al., 2013; Qing-Lin et al., 2002). O gene *RUNX3* existe nas células T do sistema imunitário. Quando o *RUNX3* é suprimido em células T humanas, quer através da inativação de genes, quer através de uma pequena interferência de ARN, a expressão de Foxp3 é reduzida, o que por sua vez perturba o reconhecimento nas células T reguladoras (Klunker et al., 2009).

Tal como acontece com outras doenças auto-imunes, os pacientes com EA exibem um desequilíbrio das células T auxiliares, CCR4+ e CCR6+ e células T reguladoras (Wu et al., 2011). Além disso, o *RUNX3* é altamente expresso em células dendríticas, onde funciona como um componente do factor de crescimento de transformação (TGF- $\beta$ ) na cascata de sinalização (Fainaru et al., 2004).

Torna-se óbvio que o *RUNX3* não só é um supressor de tumores, como também desempenha um papel importante em doenças auto-imunes e inflamações. Os SNP's rs1395621 e rs9438876 mostram uma relação significativa com a gravidade da EA. Conclui-se assim que o *RUNX3* pode influenciar a gravidade na EA, devido ao seu efeito sobre o processo inflamatório (Lian et al., 2013).

Embora a maioria dos estudos acerca deste gene esteja relacionada com neoplasias, descobriu-se que mutações no gene *RUNX3* estão associadas a um risco de susceptibilidade e gravidade na EA e possivelmente a outras doenças auto-imunes (Genecards, 2014a; Lian et al., 2013). A tabela 5 apresenta SNP's do gene *RUNX3* que aumentam a gravidade da EA.

SNP's	Aumentam a GRAVIDADE da EA	
	rs1395621	
	rs9438876	

TABELA 5: SNP's do gene *RUNX3* para a EA (Lian et al., 2013).

Um estudo envolvendo mais de 5.000 pessoas com espondilite anquilosante identificou uma série de variantes genéticas associadas ao aumento da susceptibilidade à doença, bem como forneceu novas pistas sobre o modo de tratamento futuro da doença. Este estudo identificou três regiões do genoma (*RUNX3*, *LTBR* e *TNFRSF1A*) em que certas variantes genéticas estavam fortemente associadas com a EA (Wellcome Trust, 2011).

## 2.6. Gene *KIF21B*

O gene *KIF21B* (*Kinesin family member 21B*) codifica para uma das proteínas da superfamília das cinesinas. As cinesinas são proteínas motoras dependentes de ATP, que se movem ao longo dos microtúbulos das células eucarióticas. Foram encontrados SNP's deste gene associados a doenças auto-imunes como a EA, a esclerose múltipla e a doença inflamatória intestinal. O gene *KIF21B* localiza-se no cromossoma 1q32.1, tal como evidenciado na figura 13 (Genecards, 2014c).

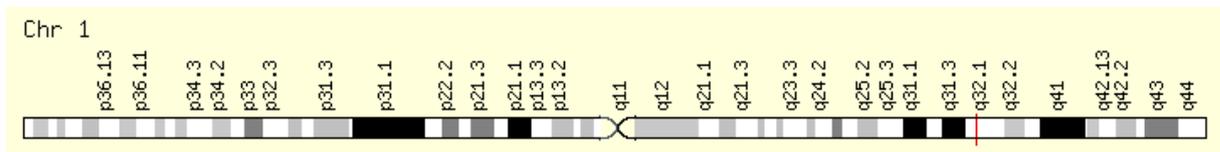


FIGURA 13: Ilustração da localização citogenética do gene *KIF21B*: 1q32.1 (Genecards, 2014c).

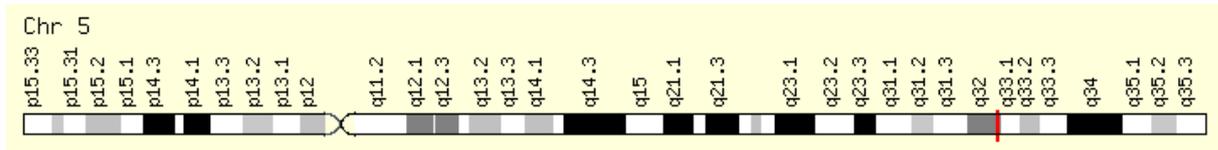
Tendo sido um dos genes associados à EA na população caucasiana nos estudos da *Wellcome Trust Case Control Consortium 2* e da *Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium* (Wellcome Trust, 2011), foi mais recentemente associado à EA na população chinesa (Liu et al., 2013; Yang et al., 2014b).

SNP's	Aumentam a SUSCEPTIBILIDADE para EA	
	rs502658	
	rs10494829	
	rs756254	
	rs296560	

TABELA 6: SNP's do gene *KIF21B* para a EA (Liu et al., 2013; Yang et al., 2014b)

## 2.7. Gene *PPARGC1B*

O gene humano *PPARGC1B* (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 beta*) codifica uma proteína denominada PGC-1 $\beta$ . O gene localiza-se no cromossoma 5q32, tal como evidenciado na figura 14 (Genecards, 2014d; Lian et al., 2013).



**FIGURA 14:** Ilustração da localização citogenética do gene *PPARGC1B*: 5q32 (Genecards, 2014f).

Numerosas publicações indicam que o *PPARGC1B* desempenha um papel crítico na regulação de vários aspectos do metabolismo energético mitocondrial, incluindo biogénese, a termogénese, a gliconeogénese, e processos oxidativos. De acordo com um estudo realizado na população chinesa, o SNP rs7379457, que se localiza no promotor de *PPARGC1B*, está relacionado com a susceptibilidade à EA e severidade da EA (Lian et al., 2013). A tabela 6 apresenta um SNP do gene *PPARGC1B* que aumenta a susceptibilidade e a gravidade da EA.

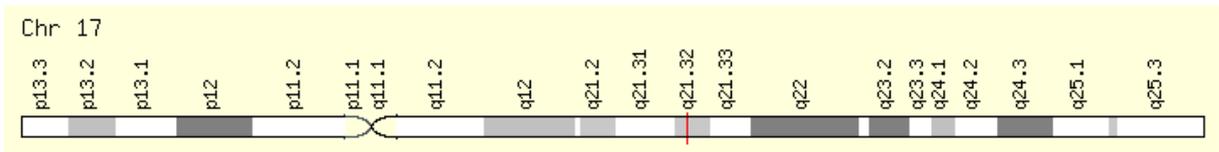
SNP's	Aumenta a SUSCEPTIBILIDADE E GRAVIDADE para EA
	rs7379457

**TABELA 7:** SNP do gene *PPARGC1B* para a EA (Lian et al., 2013).

Como resultado, as funções dos osteoclastos são inibidas devido à diminuição da fosforilação oxidativa. Com o desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, predomina a ossificação e, portanto, ocorre formação de osteófitos e até anquilose (Genecards, 2014d; Lian et al., 2013).

## 2.8. Gene *TBKBP1*

O gene *TBKBP1* (*tumor necrosis factor family member-associated NF- $\kappa$ B activator binding kinase 1 binding protein*) codifica para uma proteína adaptadora que se liga à TBK1, também conhecida como SINTBAD. O gene localiza-se no cromossoma 17p21.32 como evidenciado na figura 15 (Genecards, 2014b; Lian et al., 2013; Unterholzner et al., 2011).



**FIGURA 15:** Ilustração da localização citogenética do gene *TBKBP1*: 17q21.32 (Genecards, 2014b).

A função precisa da *TBKBP1* no processo de activação TBK1 ainda não foi completamente definida, porém existe evidência de que as proteínas adaptadoras ligam às quinases (enzimas envolvidas nos processos de fosforilação) para as vias de sinalização acima, possivelmente pela sua interacção com TRAF3 (Lian et al., 2013; Unterholzner et al., 2011). Existem dados que sugerem que a TBK1 é uma molécula de sinalização chave para a imunogenicidade (capacidade de suscitar uma reacção imunitária) induzida por vacinas de ADN, para além de fazer parte da via inflamatória clássica NF- $\kappa$ B (Ishii et al., 2008). A inflamação aguda ou crónica é uma característica importante da EA, com graus de inflamação correlacionados com a gravidade da doença. Dados recentes mostram que o SNP rs8070463 do gene *TBKBP1* está relacionado com a gravidade da EA (Lian et al., 2013). A tabela 7 apresenta um SNP do gene *TBKBP1* que aumenta a susceptibilidade e a gravidade da EA.

SNP's	AUMENTA SUSCEPTIBILIDADE e GRAVIDADE da EA
	rs8070463

**TABELA 8:** SNP do gene *TBKBP1* para a EA (Lian et al., 2013).

## 2.9. Outros genes

Para além dos genes acima referidos, existem outros genes implicados na EA, no entanto, devido à actual carência de estudos desenvolvidos acerca dos mesmos, ao desconhecimento dos respectivos SNP's influentes e à incompreensão dos seus mecanismos de acção; estes genes não foram abordados no trabalho.

### 3. Formas de tratamento e gestão da doença

Os principais objectivos do tratamento na EA são: diminuir a dor, preservar uma boa função articular, evitar deformações e proporcionar ao doente a melhor qualidade de vida possível. Com o tratamento pretende-se, a médio e a longo prazo, atrasar o dano estrutural (lesão irreversível) que a doença possa originar (Silva e Portelinha, 2006). A EA exige a colaboração de uma equipa multidisciplinar, composta por médicos de MGF, por especialistas neste tipo de doença, bem como por enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, farmacêuticos, assistentes sociais, entre outros. Os especialistas mais indicados para este tipo de doenças são os de medicina interna e os de reumatologia (Silva e Portelinha, 2006).

Ao longo de décadas, o tratamento padrão dos sintomas da coluna para pacientes com EA tem consistido na utilização de analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e programas de exercício estruturados (Braun e Sieper, 2007; Dougados et al., 2002; Silva e Portelinha, 2006). O tratamento mais eficaz para a EA engloba sempre uma combinação de métodos farmacológicos e não farmacológicos, incluindo fisioterapia e educação (figura 16).

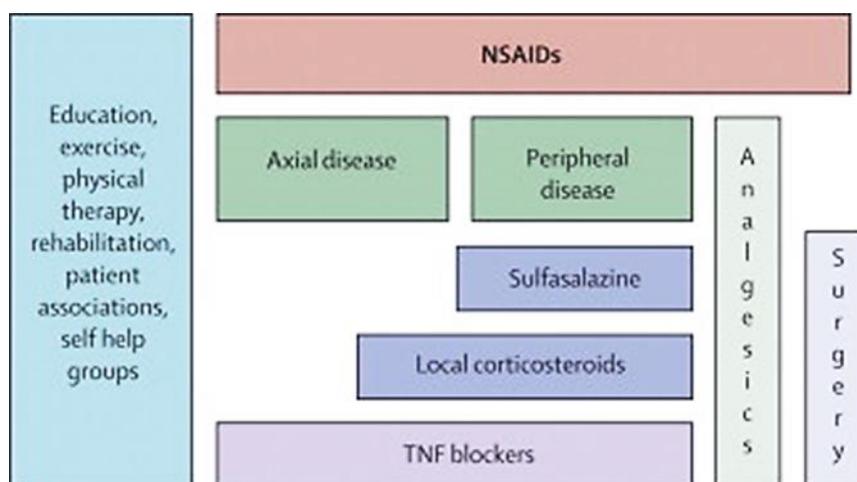


FIGURA 16: Métodos de tratamento e gestão da doença (Braun e Sieper, 2007).

A terapia não farmacológica consiste em terapêuticas não convencionais, fisioterapia, tratamentos em spa e grupos de entreajuda (Braun e Sieper, 2007; Webmd, 2014a). É provável que a actividade da doença, os graus de inflamação na coluna, função e danos no seu todo, afectem os resultados da terapia física, bem como a prática de exercício físico regular (Braun e Sieper, 2007).

Segundo a ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) e a EULAR (European League Against Rheumatism) foram propostas dez recomendações principais para a gestão da EA. Resumidamente, estas recomendações indicam que o tratamento da EA deve ser

planeado de acordo com as manifestações da doença na altura do diagnóstico, com a severidade dos sintomas, e outras características, que incluem os desejos e expectativas do doente. A monitorização da doença deve incluir a história/anamnese clínica, factos clínicos, testes de laboratório e imagiologia. A frequência de monitorização deve ser gerida caso-a-caso dependendo dos sintomas, gravidade da doença e fármacos utilizados. O recurso à terapia anti-TNF deve ser feito de acordo com as recomendações da ASAS (Braun e Sieper, 2007; Braun et al., 2006).

### **3.1. Gestão da doença pelo doente**

Apesar de existir uma equipa multidisciplinar para o tratamento da EA, que pode acompanhar o doente durante todas as fases da doença, também o próprio sujeito deve, por si, adoptar um estilo de vida que promova a sua qualidade de vida.

De acordo com as indicações de especialistas, um doente com EA deverá:

- Seguir uma dieta equilibrada e variada, rica em proteínas, vegetais e fruta, com destaque para uma ingestão adequada de cálcio;
- Controlar o peso e evitar o excesso de peso (que poderá sobrecarregar a coluna vertebral acarretando riscos sérios numa doença como a EA) e enveredar pela abstinência tabágica, pois o tabaco afecta o prognóstico a longo prazo;
- Adoptar uma postura adequada, evitando a imobilização prolongada, tentando que a coluna se mantenha o mais direita possível;
- Realizar alguns períodos de repouso ao longo do dia de 10 a 15 minutos, de barriga para baixo (decúbito ventral);
- À noite, ao deitar, repousar numa cama com um colchão rígido, sem almofada e, se possível, em decúbito ventral ou em decúbito dorsal (de costas) também sem almofada, ou com uma almofada pequena só para apoio do pescoço. Deverá mesmo assim, se conseguir, tentar estar os primeiros 30 minutos em decúbito ventral. Evitar o decúbito lateral (deitado de lado);
- Ao acordar, tomar um duche quente prolongado para aliviar a rigidez matinal;
- Executar diariamente alguns exercícios físicos para a mobilização da coluna e treino respiratório, de preferência após o banho. A casa deve ser adaptada às capacidades do doente por forma a manter-se o mais autónomo e activo possível (Silva e Portelinha, 2006; Webmd, 2014a).

## 3.2. Tratamento Farmacológico

### 3.2.1. Analgésicos

O uso de analgésicos é recomendado, devendo contudo ter-se em atenção a potencial tendência para a sua utilização em dose excessiva, devido ao risco de toxicidade. O mais utilizado é o Paracetamol, até quatro gramas por dia, e pode ser utilizado por todos aqueles que não apresentem problemas renais e/ou hepáticos (Silva e Portelinha, 2006).

### 3.2.2. AINES

Os AINES são a primeira linha de tratamento para a EA (Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011; Spondylitis Association of America, 2013d).

Uma boa resposta aos AINES pelos pacientes é identificada como um sinal positivo no prognóstico para as espondiloartrites; pelo contrário, um estado de ausência de resposta do doente a estes fármacos pode identificar pacientes com piores prognósticos (Braun e Sieper, 2007; Haroon, Kim e Inman, 2012).

A experiência clínica obtida ao longo dos anos sugere que deve ser prescrito o uso continuado de AINES, numa dose suficiente, de modo a controlar a dor e a rigidez em pacientes com a doença activa (Braun e Sieper, 2007).

Wanders et al. (2005) demonstraram que uma dosagem contínua de AINES (colecixib), ao invés da dosagem tradicional, desacelerava a progressão radiográfica na EA. Mais recentemente, dois estudos corroboraram que os AINES retardam as mudanças ósseas da EA desacelerando a progressão radiográfica (Kroon, Landewé, Dougados e Van der Heijde, 2012; Poddubnyy et al., 2012). Embora a desaceleração seja positiva, a nível terapêutico o ideal seria a completa paragem da progressão óssea.

Contudo, os AINES, incluindo os inibidores COX-2, são conhecidos pelos seus efeitos tóxicos ao nível gastrointestinal e cardiovascular, o que pode restringir o seu uso como terapia contínua, adicionalmente existe um possível risco sinérgico de amplitude dos efeitos cardiovasculares da EA, conjuntamente com os efeitos cardiovasculares dos AINES (Haroon, Kim e Inman, 2012). Cerca de metade dos pacientes com EA afirmam não conseguir controlar os seus sintomas recorrendo apenas aos AINES (Braun e Sieper, 2007; Vann, 2013; Webmd, 2014a).

Os AINES continuam a ser uma opção terapêutica de primeira escolha, apesar das suas contra-indicações e efeitos adversos. Estudos recentes demonstraram e corroboraram a sua influência na formação óssea e os seus efeitos na redução da inflamação, reduzindo a

síntese de prostaglandinas e eventual desaceleração radiográfica, prevenindo a progressão da doença o que torna os AINES uma das ferramentas mais eficazes na terapêutica da EA (Haroon, Kim e Inman, 2012; Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011; Vann, 2013).

### 3.2.3. Sulfassalazina (Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença)

A sulfassalazina pertence ao grupo das drogas anti-reumáticas modificadoras da doença. Estes fármacos inibem os processos inflamatórios de determinadas formas de artrite inflamatória em doenças como a AR, EA ou artrite psoriática (WebMD, 2014b).

A sulfassalazina é utilizada na EA com certas limitações, no sentido em que melhora a artrite periférica associada com a espondiloartrite. Contudo, ainda não se compreendeu ao certo se a sulfassalazina melhora a dor lombar inflamatória, quando comparada com placebo; uma vez que no estudo realizado a pacientes com EA, estes também se encontravam medicados com AINES (Braun e Sieper, 2007; Chen e Liu, 2005; Dougados et al., 1995; Webmd, 2014a).

### 3.2.4. Corticosteróides

Os doentes com envolvimento de articulações periféricas ou tendões podem beneficiar de infiltrações locais com corticosteróides. Os corticóides sistémicos só apresentam benefícios em casos pontuais, pelo que devem ser utilizados de forma criteriosa, na medida em que os efeitos adversos provocados pelos corticosteróides sistémicos são bastante nefastos (Bunyard, 2010; NHS, 2014; Webmd, 2014a).

### 3.2.5. Medicamentos biológicos e os inibidores TNF

Os medicamentos biológicos distinguem-se dos medicamentos convencionais por serem produzidos a partir de células vivas, com recurso a métodos de biotecnologia. As células utilizadas permanecem sob determinadas condições de produção durante semanas ou até meses. Algumas destas células produzem anticorpos específicos que podem depois ser aplicados na terapêutica de doenças auto-imunes. Uma das doenças auto-imunes onde este tipo de fármaco pode ser utilizado é a EA (Newsfarma, 2010).

A introdução de bloqueadores TNF alfa (medicamentos biológicos) nos últimos anos foi um desenvolvimento revolucionário no tratamento da AR, da EA e de outras

espondiloartrites (Barr e Keat, 2010). Os bloqueadores TNF alfa estão indicados para casos de espondilite anquilosante grave, que não são controláveis/não respondem aos AINES (Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011; Spondylitis Association of America, 2013d).

Tal como supramencionado, a TNF alfa, bem como a interleucina-1 são proteínas (citoquinas) produzidas pelo corpo que promovem a inflamação, em patologias tais como a AR e a EA, desta forma encontram-se associadas à febre, e a sintomas de dor, sensibilidade e sensação de inchaço.

Ao contrário dos AINES, nos estudos realizados nos bloqueadores TNF, à excepção do publicado por Baraliakos et al (2005), demonstravam que estes não tinham qualquer efeito ao nível da desaceleração radiográfica e por isso, salvo as suas propriedades anti-inflamatórias, não aparentavam diminuir a formação óssea, característica essa que, do ponto de vista clínico, seria muito benéfico, pois diminuiria a progressão da doença, retardando os danos estruturais na coluna (Baraliakos et al., 2007; Poddubnyy e Rudwaleit, 2013; Schett, Coates, Ash, Finzel e Conaghan, 2011; Van der Heijde et al., 2008; Van der Heijde et al., 2009).

Com recurso a estudos mais recentes, e com maior tempo de duração, as antigas ideias foram refutadas e desta maneira os bloqueadores TNF encontram-se agora a par com os AINES, com propriedades anti-inflamatórias e com características de diminuição da formação óssea (Haroon et al., 2013; Poddubnyy et al., 2012).

Adicionalmente, demonstrou-se que os bloqueadores TNF eram mais eficazes, não só quando iniciados precocemente, mas também quando o tratamento se mantinha activo durante um maior período de tempo (Haroon et al., 2013).

Os bloqueadores da citoquina TNF alfa autorizados em Portugal e na União Europeia, respectivamente pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), são o adalimumab (Humira<sup>®</sup>), o etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), o infliximab (Remicade<sup>®</sup>), o golimumab (Simponi<sup>®</sup>) e o certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>). Adicionalmente, existe ainda o bloqueador da interleucina-1 anakindra (Kineret<sup>®</sup>) que, contudo, não é tão eficaz (EMA 2009a; EMA 2009b; EMA 2009c; EMA 2009d; EMA 2009e; EMA 2010).

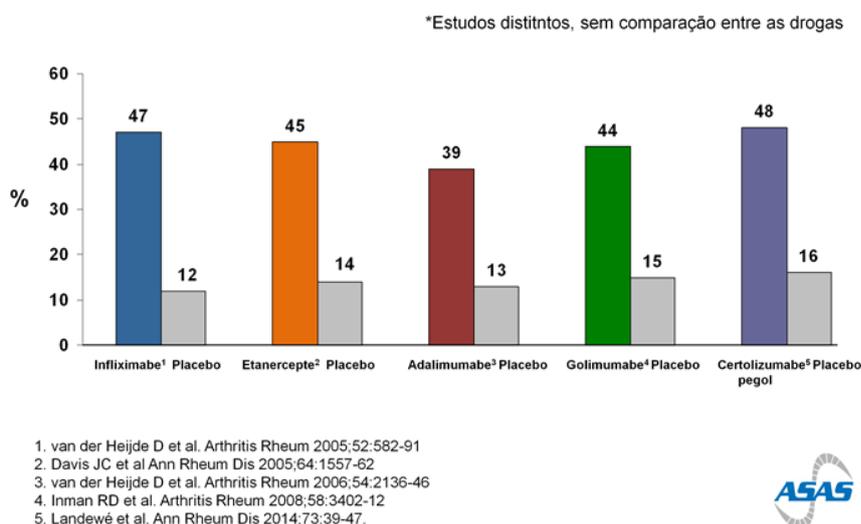
Para evitar que estes medicamentos sejam destruídos pelo sistema digestivo, os medicamentos biológicos são de administração endovenosa ou subcutânea.

Para avaliar a eficácia e sucesso dos medicamentos nas espondiloartrites a Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS), que tem como foco principal o estudo das espondiloartrites, criou um conjunto de testes entre os quais o ASAS 40. De entre os critérios de avaliação do ASAS 40 existem perguntas padronizadas, realizadas ao doente, com o intuito de avaliar a forma como os medicamentos estão a alterar os sintomas

e a qualidade de vida dos doentes com espondiloartrites. A ASAS 40 define-se como uma resposta ao tratamento de, pelo menos, 40% da maioria dos critérios, sem agravamento dos sintomas (Zochling e Braun, 2006).

Testes padronizados e controlados com placebo, com bloqueadores TNF, em pacientes com EA, têm demonstrado melhorias impressionantes a curto prazo na dor lombar e nos marcadores de inflamação e de dor quando comparados com placebo (figura 17). Com a terapia anti-TNF, mais de 1/3 dos pacientes entra em remissão. As melhorias começam geralmente duas semanas após o início da terapia, com as concentrações de proteína-C reactiva a diminuírem rapidamente (Zochling e Braun, 2006).

### Resposta ASAS 40 após 24 Semanas de Tratamento de Pacientes com EA com Agentes Anti-TNF $\alpha$ \*



**FIGURA 17:** Percentagem de resposta de pacientes com EA a diferentes agentes anti-TNF (Bowness, 2012).

Os resultados da interrupção do tratamento podem reverter os efeitos benéficos, contudo, com a readministração da terapêutica, o prognóstico é favorável, na maioria dos casos (Braun e Sieper, 2007). Independentemente das boas perspectivas de tratamento com a terapia anti-TNF, é preciso frisar que existe sempre uma percentagem de pacientes com EA que não responde a esta terapia, visto que esta terapia não é para todos os indivíduos, e que não é desprovida de riscos (agravando o risco de infecções futuras graves como tuberculose ou septicémia). A ineficácia de um bloqueador TNF não é sinónimo de ineficácia de outro bloqueador, ou seja, se o infliximab não é eficaz para um indivíduo o golimumab pode sê-lo (Barr, e Keat, 2010; Bunyard, 2010).

### 3.2.6. Medicamentos do futuro para a EA

Os medicamentos do futuro poderão explorar outras citocinas inflamatórias, ainda pobremente estudadas no que à EA diz respeito.

Recentemente foi publicado um promissor ensaio clínico prospectivo, que demonstrou a eficácia e segurança no uso de ustekinumab (anti-IL-12/23p40) no tratamento de pacientes com EA (Poddubnyy, Hermann, Callhoff, Listing e Sieper, 2014). O anticorpo monoclonal ustekinumab é indicado para a psoríase em placas e para a artrite psoriática, mas pode, muito em breve, vir a ser indicado para a EA (EMA, 2014).

Foram apresentados resultados promissores no bloqueio da IL-17 (Baeten et al., 2013). Pensa-se que a IL-17 é uma citocina inflamatória chave no desenvolvimento da EA. O anticorpo monoclonal secukinumab reduziu rapidamente os sinais clínicos e biológicos da EA activa e foi bem tolerado (Baeten et al., 2013).

São necessários mais estudos para explorar novas terapias para pacientes com EA, especialmente para aqueles que não respondem à terapia anti-TNF (Tsui, Tsui, Akram, Haroon e Inman, 2014).

## 3.3. Tratamento não Farmacológico

### 3.3.1. Cirurgia

A cirurgia tem um papel limitado no tratamento da EA. Quando existe uma articulação muito danificada, pode ser necessária uma intervenção cirúrgica; tal tende a verificar-se mais frequentemente ao nível das ancas, com necessidade de colocação de uma prótese articular. A cirurgia na coluna é útil em determinados pacientes que apresentem incapacidade ou deficiências físicas (Bunyard, 2010; Santos, 2013c).

### 3.3.2. Exercício físico e reabilitação

O recurso a um programa diário de exercício físico ajuda a reduzir a rigidez, a fortalecer os músculos em redor das articulações e a prevenir ou a reduzir o risco de incapacidades. Exercícios de respiração profunda podem ajudar a manter a caixa torácica flexível. Para além disso, a natação é considerada uma excelente forma de exercício para indivíduos com EA, pois mobiliza todas as articulações e é um excelente exercício respiratório. Frequentar regularmente a piscina, para exercícios de hidroginástica e natação,

é uma excelente forma de atenuar as dores e a rigidez e prevenir a anquilose (Ribeiro, Leite, Silva e Sousa, 2007; Silva e Portelinha, 2006).

Além disso, a aprendizagem de exercícios a realizar em casa, bem como a correção de posturas viciosas, irá certamente ser benéfica para qualquer doente com EA (Spondylitis Association of America, 2013e).

### 3.3.3. Terapêuticas não convencionais

Independentemente da razão escolhida pelo paciente para enveredar pelo caminho das terapêuticas não convencionais, (TNC) é sempre importante discuti-las com os médicos especialistas que acompanham o caso (Spondylitis Association of America, 2013f).

Embora não existam provas científicas rigorosas, que corroborem a utilização das TNC, também é verdade que existem, de facto, pacientes que beneficiaram da utilização deste tipo de terapia (Braun e Sieper, 2007).

De entre as TNC existentes para a EA e a AR destacam-se:

- ✓ Massagens Terapêuticas
- ✓ Yoga
- ✓ Acupunctura (Spondylitis Association of America, 2013f).

## 3.4. Apoio Psicológico e Social

Concomitantemente à terapêutica farmacológica e não farmacológica, deve ser dada uma atenção especial às repercussões psicológicas da EA, como doença crónica que é, e eventuais estados depressivos, resultantes desse facto. Assim, nomeadamente quando o apoio da família e amigos não é suficiente, deve ser contemplado o apoio de Psiquiatras e Psicólogos, para a melhoria do bem-estar emocional do doente, sempre que for possível. O serviço social deverá dar orientações sobre os direitos e benefícios sociais que esta doença confere, bem como informar acerca dos apoios estatais, ou de organizações não-governamentais, que poderão ser disponibilizados a quem padeça de EA (Kotsis, Voulgari, Drosos, Carvalho e Hyphantis, 2014).

A ligação a associações de doentes, como a ANEA (Associação Nacional de Espondilite Anquilosante) é importante para receber informações e participar em encontros, em que o paciente possa partilhar com outros doentes e familiares a sua experiência e aprender estratégias de minimização de problemas. O melhor estímulo, para ultrapassar as

barreiras que um doente com EA se confronta diariamente, é ver o exemplo de outros seus semelhantes que vivem uma vida com dignidade, adaptados às suas incapacidades.

### 3.5. Gravidez e EA

Em relação à gravidez, a EA não traz problemas de maior, nem para a mãe nem para o feto, excepto em casos onde ocorreu uma destruição óssea significativa das ancas, em que o ideal será optar por uma cesariana (Santos, 2013d). Contrariamente, a medicação que é utilizada como tratamento e gestão da EA pode vir a ser problemática. Tal como nas demais gestações, tem de se ter em atenção a medicação que a grávida está a tomar no momento da gestação e quais os medicamentos nocivos para o feto.

Destacando agora a EA, e tendo em atenção os medicamentos previamente listados para o tratamento da doença, apenas os inibidores TNF e o Paracetamol (analgésico) aparentam ter uma utilização segura durante o período de gestação (Drugs, 2014a; Nielsen, Loftus e Jess, 2013; Roux, Brocq, Breuil, Albert e Euller-Ziegler, 2006). Todos os outros (AINES, sulfassalazina) acrescentam algum tipo de risco para o feto ou para a mulher grávida, sendo que o seu uso apenas é indicado sob recomendação médica (Drugs, 2014b; Drugs, 2014c; Otto, 2001; Østensen e Förger, 2009). Importa também referir que o risco não desaparece após o parto, uma vez que a maioria dos medicamentos abordados traz complicações durante a amamentação.

Organizações como a U. S. Food and Drug Administration (FDA) recomendam suspender a maior parte destas medicações durante os meses de gravidez e amamentação, por forma a prevenir problemas graves que poderão vir a afectar tanto o feto/bebé como a mãe (Drugs, 2014b; Drugs, 2014c). Dito isto, há que ter especial atenção aos AINES, que fazem parte do tratamento de primeira linha e que, provavelmente são os mais utilizados na EA. A ingestão de grandes doses de AINES durante a gravidez pode atrasar o início do parto e pode provocar o encerramento do canal *ductus arteriosus* no feto (canal que liga a artéria aorta e a artéria pulmonar). Em circunstâncias normais, o canal fecha-se após o parto; com o início dos AINES, o canal fecha-se prematuramente provocando uma sobrecarga do sistema circulatório do feto (Manual Merck, 2009; Otto, 2001).

## **4. Associações e institutos da EA**

### **4.1. Associações e institutos nacionais**

A EA é uma doença rara, como tal, não existem muitas associações/institutos dedicados inteiramente à espondilite em Portugal. Assim sendo, as organizações onde o paciente nacional com EA se dirige, exceptuando a ANEA (Associação Nacional de Espondilite Anquilosante), são de cariz mais abrangente, tais como o Instituto Português de Reumatologia (IPR), a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e a Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas (LPCDR) que trabalham com doentes reumáticos de forma indiferenciada (ANEA, 2014; IPR, 2014; LPCDR, 2014; Queiroz e Branco, 2003).

Todas as organizações apresentadas funcionam como suporte de primeira linha ao doente com EA, disponibilizando apoios e informação e promovendo locais onde os doentes possam conviver e partilhar experiências entre si. Algumas, como o IPR, dedicam-se ainda ao estudo e investigação das doenças reumáticas (IPR, 2014).

A associação de EA mais importante em Portugal é a ANEA; apesar de se encontrar sediada em Cascais, esta tem vários postos de atendimento ao público distribuídos um pouco por todo o País, com o intuito de poder contactar com o maior número de pessoas possível (ANEA, 2014).

### **4.2. Associações e institutos internacionais**

Mais uma vez, tal como acontece no panorama nacional, no estrangeiro existem muitas associações/institutos que funcionam como suporte, não só ao doente com EA, mas também ao doente reumático em geral. Entre as organizações mais importantes dedicadas exclusivamente à EA, ou pelo menos ao grupo das espondiloartrites, encontram-se as seguintes:

- ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international Society),
- ASIF (Ankylosing Spondylitis International Federation),
- SAA (Spondylitis Association of America)
- NASS (National Ankylosing Spondylitis Society).

Todas as organizações enumeradas funcionam como suporte ao doente de EA, disponibilizando informações e apoios aos doentes, tal como acontece com as organizações em Portugal. Todas elas trabalham de perto com profissionais saúde contribuindo, directa ou indirectamente, para o desenvolvimento de novas terapêuticas e investigação dos mecanismos da doença (ASAS, 2014; ASIF, 2014; NASS, 2014; SAA, 2014).

A ASAS distingue-se das restantes por ter como foco principal o estudo das espondiloartrites, contribuindo directamente para o desenvolvimento e validação de testes de avaliação aos doentes com EA, bem como à eficácia de tratamentos para a EA (ASAS, 2014).

## CONCLUSÃO

A EA é uma doença originada por um conjunto de factores ambientais desconhecidos juntamente com factores genéticos, parcialmente conhecidos e parcialmente ainda por desvendar. De entre os genes conhecidos, não se compreende ainda, ao certo, o seu mecanismo de acção, isto é, o modo como afectam e/ou influenciam o desenvolvimento, gravidade ou protecção na EA.

A EA é uma espondiloartrite, em concreto uma espondiloartropatia seronegativa, pertencente a um grupo de doenças assim denominadas devido à inexistência do factor reumatóide (factor de diferenciação da AR que tem esse factor) nos exames laboratoriais dos doentes. As espondiloartropatias seronegativas partilham determinadas características clínicas com a EA (dor lombar, uveíte, distúrbios gastrointestinais, etc.), bem como características genéticas, de entre os quais o gene *HLA-B27*.

Durante muito tempo a EA e a AR foram consideradas a mesma doença, não havendo distinção entre elas. Com o avançar do tempo e o desenvolvimento da medicina, chegou-se à conclusão de que se tratava de duas doenças distintas. Uma grande percentagem das causas de desenvolvimento de doenças auto-imunes, e assim da EA, está relacionada com polimorfismos em genes que codificam proteínas imunológicas anómalas que, por sua vez, não vão ser reconhecidas pelo sistema imunitário como sendo proteínas do próprio organismo (self). Consequentemente, o sistema imunitário passa a encará-las como antigénios externos, isto é, como uma ameaça para o organismo, tal como bactérias ou vírus. Deste equívoco perpetrado pelo sistema imunitário, ocorre uma resposta imunitária contra o próprio corpo.

Não é por acaso que a EA aparece, em algumas situações, associada à psoríase ou a doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn. Recentemente, começa-se a perceber que as doenças auto-imunes partilham mutações genéticas umas com as outras. Subsequentemente, um indivíduo com uma mutação num gene, que o torna mais susceptível de vir a sofrer de EA, pode também torná-lo mais susceptível de vir a desenvolver psoríase ou doença de Crohn, e vice-versa, ou seja, uma mutação genética que funcione como factor de protecção para o desenvolvimento da doença de Crohn, pode também funcionar como factor de protecção para a EA.

Da informação recolhida, podemos inferir que o ataque do sistema imunitário a células e tecidos do próprio corpo, afinal, não é assim tão desorganizado e incompreensível, como se era levado a crer no passado. De facto, este obedece a uma lógica, envolvendo mutações específicas em certos genes (muitas vezes iguais para diferentes doenças auto-imunes), mas também um conjunto de factores ambientais, até à data desconhecidos.

Se fosse conhecida alguma forma de inverter certas mutações genéticas que promovem uma certa susceptibilidade ou, de outra forma, induzir mutações genéticas que promovessem protecção, poder-se-ia curar e prevenir não apenas um tipo de doença auto-imune, mas quiçá um variado número delas.

Os principais responsáveis pela susceptibilidade ou protecção contra doenças auto-imunes não são os genes por si, mas os polimorfismos de nucleótido único ou SNP's. Todos os seres humanos partilham o mesmo genoma, e conseqüentemente, os mesmos genes entre si, sendo as diferenças inter-individuais proporcionadas por esses SNP's. Assim, um mesmo gene, com diferentes SNP's, traduz-se em diferentes realidades para indivíduos diferentes.

É necessário continuar o trabalho realizado, a nível da genética, de modo a melhor compreender os genes implicados na EA, e respectivos SNP's, bem como na procura de genes implicados na EA ainda desconhecidos.

Pese embora, neste momento, a EA seja uma doença crónica, já é possível, com a utilização de AINES e medicamentos biológicos, que ocorra remissão dos sintomas da EA. Contudo esta remissão não acontece em todos os casos e o tratamento não é desprovido de efeitos adversos (possibilidade de infecções como a tuberculose latente nos medicamentos biológicos). Com o desenvolvimento de novos medicamentos biológicos e AINES, bem como o aperfeiçoamento dos já existentes, talvez seja possível uma remissão total de todos os casos para um estado clínico sem sintomas, nem alterações morfológicas. Tanto os AINES como os bloqueadores TNF possuem efeitos adversos, que por vezes podem ser fatais; diminuir o risco e aumentar a segurança nestes medicamentos devia ser uma prioridade, uma vez que estes estão indicados para outras patologias para além da AR e da EA. Assim, quanto maior for o número de indicações de um medicamento, maior é a probabilidade de alguma pessoa vir a sofrer um efeito adverso. Especificamente, os AINES levantam determinadas dúvidas, nomeadamente em relação aos seus benefícios em tratamentos contínuos de longa duração, por provocarem problemas gastrointestinais e cardíacos.

A compreensão dos mecanismos e da relação entre a anquilose e a inflamação será tema para futuros estudos e discussões. Embora a hipótese do travão TNF funcione na teoria, na prática existem estudos que a contradizem, evidenciando mecanismos alternativos de formação de osso. Evidentemente, com os estudos mais recentes, relativos aos bloqueadores TNF, as dúvidas que possam existir na comunidade científica, em relação às propriedades de bloqueio da progressão da doença inflamatórias, ir-se-ão dissipar. Por enquanto, a primeira linha de tratamento é realizada com AINES e a segunda com bloqueadores TNF. O bloqueio de diferentes citocinas como a IL-12/23p40 e a IL-17 com

os medicamentos monoclonais ustekinumab e secukinumab respectivamente, faz antever boas vias alternativas de tratamento da EA.

A patogénese do gene *HLA-B27* e, inevitavelmente, a patogénese de todos os outros genes e citoquinas relacionadas com a EA, são temas ainda não totalmente compreendidos pela comunidade científica, com várias teorias em cima da mesa, mas nenhuma a indubitavelmente correcta e/ou amplamente aceite. Ampliar os estudos sobre a patogénese dos outros genes, para além do *HLA*, e para o mundo dos SNP's, será importante tanto para as espondiloartrites como para as restantes doenças auto-imunes. A descoberta da influência do fumo do tabaco, como variável independente na progressão e severidade da EA, também foi importante. Será de esperar que indivíduos fumadores tenham piores prognósticos e resultados clínicos, comparativamente aos não fumadores, mesmo recorrendo às terapias mais recentes, uma vez que estão comprovados os riscos agravados para um paciente com EA que seja fumador.

A sensibilização, informação e consciencialização da população para as doenças raras como a EA deverá ser mais abordada na sociedade, nomeadamente em pontos estratégicos, como por exemplo nas farmácias e centros de saúde. Um diagnóstico precoce na EA é essencial e importa não esquecer-lo, uma vez que uma significativa percentagem dos doentes pode estar sujeito a um diagnóstico incorrecto durante vários anos.

Com as novas portarias da ACSS (Administração Central do Sistema de Saúde) e a nova regulamentação que entrou em vigor em 2014, espera-se uma maior complementaridade e sinergia das terapêuticas não convencionais com os tratamentos farmacológicos convencionais e que, de maneira geral, as TNC se tornem mais aceites.

É bastante motivador observar que, na sociedade Portuguesa, existem infra-estruturas e associações, como a ANEA, o IPR e a SPR, que todos os dias ajudam a melhorar a qualidade de vida do doente com EA. A nível internacional existem também instituições e associações fortes espalhadas por todos os pontos do globo, promovendo o bem-estar do doente e colaborando com a comunidade médica e científica na procura de novos e melhores tratamentos.

A compreensão dos mecanismos patológicos e dos factores genéticos e ambientais de uma doença como a EA, torna possível apostar na prevenção como uma prioridade, ao invés de apostar em tratamentos quando a doença já está implantada. A prevenção é vista como ideal, não só do ponto de vista do potencial doente, que evita a doença enquanto se mantém saudável, mas também de um ponto de vista económico.

Corroborando o que já foi anteriormente mencionado ao longo desta dissertação, é possível que os avanços na terapêutica da EA se traduzam, simultaneamente, em avanços na terapêutica de outras doenças imunes, visto existirem características genéticas e

mecanismos de acção semelhantes entre estas, pelo que um mesmo medicamento pode ser eficaz tanto para a EA como para a psoríase, a título exemplificativo.

A Espondilite Anquilosante juntamente com as demais doenças crónicas auto-imunes e a procura da sua cura continuará, num futuro próximo, a ser um desafio complexo para a Medicina, profissionais de saúde e doentes.

*First, have a definite, clear practical ideal; a goal, an objective. Second, have the necessary means to achieve your ends; wisdom, money, materials, and methods. Third, adjust all your means to that end. –Aristotle*

## Bibliografia

- Akgul, O., & Ozgocmen, S. (2011). Classification criteria for spondyloarthropathies. *World Journal of Orthopedics*, 2 (12), 107-115.
- Akkoc, N., & Khan, M.A. (2005). Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In M.H. Weisman, J.D. Reveille, & D. Van der Heijde (Eds.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies* (pp.117-131). London: Mosby.
- Amor, B., Santos, R.S., Nahal, R., Listrat, V., & Dougados, M. (1994). Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies. *The Journal of Rheumatology*, 21, 1883-1887.
- ANEA (2014). ANEA. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.anea.org.pt>
- Apogen (2014). *O que são os Medicamentos Biossimilares*. Acedido em 21 de Setembro de 2014 em [http://www.apogen.pt/conteudos/SystemPages/page.asp?art\\_id=71](http://www.apogen.pt/conteudos/SystemPages/page.asp?art_id=71)
- Arthritis Foundation (2014a). Ankylosing Spondylitis (AS). Retirado a 27 de Julho de 2014 de <http://www.arthritis.org/arthritis-facts/disease-center/ankylosing-spondylitis.php>
- Arthritis Foundation (2014b). *About Us*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.arthritis.org/about-us/>
- ASAS (2014). *Mission statement*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.asas-group.org/mission-statement.ph>
- ASIF (2014). *Aims of ASIF*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.asif.info/en/index.cfm/about-asif/aims-of-asif/>
- Baeten, D., Baraliakos, X., Braun, J., Sieper, J., Emery, P., Van der Heijde, D., et al. (2013). Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 382, 1705-1713.
- Bakland, G., Nossent, H.C., & Gran, J.T. (2005). Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis & Rheumatology*, 53, 850-55.

- Baraliakos, X., Haibel, H., Listing, J., Sieper, J., & Braun, J. (2014). Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (4), 710-715.
- Baraliakos, X., Listing, J., Brandt, J., Haibel, H., Rudwaleit, M., Sieper, J., et al. (2007). Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (9), 1450-1453.
- Baraliakos, X., Listing, J., Rudwaleit, M., Brandt, J., Sieper, J., & Braun, J. (2005). Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 (10), 1462-1466.
- Barnes, K. (2014). *Is generic Remicade (Humira, etc.) in our future? (Update)*. Acedido em 17 de Setembro de 2014 em <https://www.kevinabarnes.com/is-generic-remicade-humira-etc-in-our-future-update/>
- Barr, A., & Keat, A. (2010). Spondyloarthritides: evolving therapies. *Arthritis Research & Therapy*, 12 (6), 221.
- Bennett, A., Tan, A., Coates, L., Emery, P., Marzo-Ortega, H., & McGonagle, D. (2007). Sustained response to anakinra in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (2), 223-224.
- Bowness, P. (2012). *Overview of Ankylosing Spondylitis: Genetics and pathogenesis*. Acedido em 25 de Julho de 2014 em [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2012/1/1400\\_overview\\_of\\_ankylosing\\_spondylitis\\_genetics\\_and\\_pathogenesis.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2012/1/1400_overview_of_ankylosing_spondylitis_genetics_and_pathogenesis.pdf)
- Braun, J., & Sieper, J., (2007). Ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 369, 1379-1390.
- Braun, J., Bollow, M., Remlinger, G., Eggens, U., Rudwaleit, M., Dister, A. et al. (1998). Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatology*, 41, 58-67.

- Braun, J., Davis, J., Dougados, M., Sieper, J., van der Linden, S., & van der Heijde, D., (2006). First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65 (3), 316-320.
- Brewerton, D.A., Hart, F.D., Nicholls, A., Caff, R.M., James, D.C., & Sturrock, R.D. (1973). Ankylosing spondylitis and HLA 27. *The Lancet*, 301, 904-907.
- Brionez, T.F., & Reveille, J.D., (2008). The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*, 20 (4), 384-391.
- Brown, M. (2007). Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 47, 132-137.
- Bunyard, M. (2010) *Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 12 de Agosto de 2014 em <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/ankylosing-spondylitis/>
- Burgos-Vargas, R., & Vazquez-Mellado, J. (1995). The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 38, 835-844.
- Carette, S., Graham, D., Little, H., Rubenstein, J., & Rosen, P. (1983). The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 26, 186-190.
- Chen, J., & Liu, C. (2005). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD004800.
- Chen, J., & Liu C. (2006). Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*, 33 (4), 722-731.
- Chhem, R., Schmit, P., & Fauré, C. (2004). *Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal*. Acedido em 6 de Agosto de 2014 em <http://europepmc.org/abstract/MED/15362343>

- Choi, C.B., Kim, T.H., Jun, J.B., Lee, H.S., Shim, S.C., Lee, B., et al. (2010). ARTS1 polymorphisms are associated with ankylosing spondylitis in Koreans. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69 (3), 582-584.
- Coates, L., Marzo-Ortega, H., Bennett, A., & Emery, P. (2010). Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis: Insights for the Clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2 (1), 37-43.
- Cooper, C., Carbone, L., Michet, C.J., Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., & Melton, L.J., (1994). Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *The Journal of Rheumatology*, 21, 1877-1882.
- Correia, A. (2012). *Espondilite anquilosante*. Acedido em 27 de Julho de 2014 em <http://hmsportugal.wordpress.com/2012/05/07/espondilite-anquilosante/>
- Dakwar, E., Reddy, J., Vale, F.L., & Uribe, J.S. (2008). A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurgical Focus*, 24 (1), E2. Acedido em 17 de Setembro de 2014 em <http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/FOC/2008/24/1/E2>
- DeLay, M., Turner, M., Klenk, E., Smith, J., Sowders, D., & Colbert, R. (2009). HLA-B27 Misfolding and the Unfolded Protein Response Augment IL-23 Production and are Associated with Th17 Activation in Transgenic Rats. *Arthritis & Rheumatology*, 60 (9), 2633–2643.
- Diarra, D., Stolina, M., Polzer, K., Zwerina, J., Ominsky, M.S., Dwyer, D., et al. (2007). Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature Medicine*, 13 (2), 156-163.
- Dougados, M., Dijkmans, B., Khan, M., Maksymowych, W., Van der Linden, S., & Brandt, J., (2002). Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61 (3), 40-50.
- Dougados, M., Van der Linden, S., Leirisalo-Repo, M., Huitfeldt, B., Juhlin, R., Veys, E., et al. (1995). Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatology*, 38 (5), 618-627.

Dougados, M., Van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., et al. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatology*, 34, 1218-1227.

Drugs (2014a). *Acetaminophen Pregnancy and Breastfeeding Warnings*. Acedido em 13 de Setembro de 2014 em <http://www.drugs.com/pregnancy/acetaminophen.html>

Drugs (2014b). *Sulfasalazine Pregnancy and Breastfeeding Warnings*. Acedido em 13 de Setembro de 2014 em <http://www.drugs.com/pregnancy/sulfasalazine.html>

Drugs (2014c). *Diclofenac Pregnancy and Breastfeeding Warnings*. Acedido em 13 de Setembro de 2014 em <http://www.drugs.com/pregnancy/diclofenac.html>

Ebringer, A. (2012). History of the Origin of Ankylosing Spondylitis. In A. Ebringer, *Ankylosing spondylitis and Klebsiella*, (pp 7-13). London: Springer.

EMA (2009a). *Remicade: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

EMA (2009b). *Humira: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

EMA (2009c). *Enbrel: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)

EMA (2009d). *Simponi: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)

EMA (2009e). *Kineret: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000363/WC500042310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf)

- EMA (2010). *Cimzia: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Agosto de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
- EMA (2014). *Stelara: EPAR - Product Information*. Acedido em 20 de Setembro de 2014 em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
- EULAR (2014). *Structure of EULAR organisation*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.eular.org/>
- Eustice, C., (2014). *What Are Cytokines?* Acedido em 04 de Julho de 2014 em <http://arthritis.about.com/od/inflammation/f/cytokines.htm>
- Fainaru, O., Woolf, E., Lotem, J., Yarmus, M., Brenner, O., Goldenberg, D., et al. (2004). Runx3 regulates mouse TGF-beta-mediated dendritic cell function and its absence results in airway inflammation, *EMBO Journal*, 23, 969-979.
- Feldtkeller, E., Khan, M.A., Van der Heijde, D., Van der Linden, S. & Braun, J., (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 23, 61-66.
- Genecards (2014a). *Summaries for RUNX3 gene*. Acedido em 17 de Setembro de 2014 em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RUNX3>
- Genecards (2014b). *Summaries for TBKBP1 gene*. Acedido em 19 de Setembro de 2014 em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TBKBP1>
- Genecards (2014c). *Summaries for KIF21B gene*. Acedido em 19 de Setembro de 2014 em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KIF21B>
- Genecards (2014d). *Summaries for PPARGC1B gene*. Acedido em 19 de Setembro de 2014 em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARGC1B>
- Genetics Home Reference (2014a) *Ankylosing spondylitis*. Acedido em 2 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/ankylosing-spondylitis>

Genetics Home Reference (2014b). *Polymorphism*. Acedido em 20 de Outubro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=polymorphism>

Genetics Home Reference (2014c). *What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?* Acedido em 20 de Outubro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/snp>

Genetics Home Reference (2014d). *HLA gene family*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/geneFamily/hla>

Genetics Home Reference (2014e). *Allele*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=allele>

Genetics Home Reference (2014f). *HLA-B*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-B>

Genetics Home Reference (2014g). *ERAP1*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ERAP1>

Genetics Home Reference (2014h). *IL1A*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL1A>

Genetics Home Reference (2014i). *IL23R*. Acedido em 17 de Setembro de 2014 em <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL23R>

Gonzalez-Roces, S., Alvarez, M.V., Gonzalez, S., Dieye, A., Makni, H., Woodfield, D.G., et al. (1997). HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (2), 116-123.

Gran, J.T., & Skomsvoll, J.F. (1997). The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *British Journal of Rheumatology*, 36, 766-771.

Haroon, N., Inman, R., Learch, T., Weisman, M., Lee, M., Rahbar, M., et al. (2013). The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 65 (10), 2645-2654.

- Haroon, N., Kim, T., & Inman, R. (2012). NSAIDs and Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (10), 1593-1595.
- Hetz, C., Chevet, E., & Harding, H. (2013). Targeting the unfolded protein response in disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 703-719.
- IPR (2014). *Quem Somos*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=114>
- Ishii, K.J., Kawagoe, T., Koyama, S., Matsui, K., Kumar, H., Kawai, T., et al. (2008). TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature*, 451 (7179), 725-729.
- Jones, S. D., Steiner, A., Garrett, S. L., & Calin, A. (1996). The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *British Journal of Rheumatology*, 35, 66-71.
- Karberg, K., Zochling, J., Sieper, J., Felsenberg, D., & Braun, J. (2005). Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *The Journal of Rheumatology*, 32, 1290-1298.
- Khan, M.A., (1996) Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clinical Rheumatology*; 15 (1), 10-12.
- Khan, M.A., (2013). Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Current Rheumatology Reports*, 15 (10), 362.
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., et al. (2009). Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 206 (12), 2701-2715.
- Knott, L. (2013). *Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 13 de Julho de 2014 em <http://www.patient.co.uk/health/Ankylosing-Spondylitis.htm>

- Kotsis, K., Voulgari, P.V., Drosos, A.A., Carvalho, A.F., & Hyphantis, T. (2014). Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 1-16.
- Kroon, F., Landewé, R., Dougados, M., & Van der Heijde, D. (2012). Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (10), 1623-1629.
- Lea, W.I. & Lee, Y.H. (2012) The associations between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 79 (4), 370-374.
- Lian, Z., Chai, W., Shi, L., Chen, C., Liu, J., & Wang, Y. (2013). Analysis of PPARGC1B, RUNX3 and TBKBP1 Polymorphisms in Chinese Han Patients with Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 8 (4), e61527.
- Liu, Y., Zhang, H., Li, J., Zhao, H., Xin, Q., Shan, S., Dang, J., Bian, X., & Liu, Q. (2013) Association of common variants in KIF21B and ankylosing spondylitis in a Chinese Han population: a replication study. *Immunogenetics*, 65 (12) 835-9
- Lories, R.J., Derese, I., De Bari, C., & Luyten, F.P. (2007). Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodelling in a mouse model of spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 56, 489-497.
- Louie, G. (2012). *Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 20 de Setembro de 2014 em <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/ankylosing-spondylitis/>
- LPCDR (2014). *LPCDR*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.lpcdr.org.pt/>
- Magalhães, M., Ramos, D., Gomes, P., & Caseiro, F. (2012). *Espondilite Anquilosante – Revisão das principais características imagiológicas*. Acedido em 12 de Julho de 2014 em <http://www.huc.min-saude.pt/imaqiologia/epos/CNR2012/Espondilite%20anquilosante.pdf>
- Maksymowych, W. (2010). Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 6, 75-81.

- Maksymowych, W.P., Chiowchanwisawakit. P., Clare, T., Pedersen, S.J., Østergaard, M., & Lambert, R.G. (2009). Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis & Rheumatology*, 60 (1), 93-102.
- Malaviya, A.P., & Ostor, A.J. (2011). Early diagnosis crucial in ankylosing spondylitis. *Practitioner*, 255 (1746), 21-24.
- Manual Merck (2009). *A administração de fármacos durante a gravidez*.  
<http://www.manualmerck.net/?id=273>
- Martin, T.M., Smith, J.R., & Rosenbaum, J.T. (2002). Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology*, 14, 337-341.
- Moncur, C. (2003) Ankylosing Spondylitis Measures. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 49 (5S), S197-S209.
- Monnet, D., Kadi, A., Izac, B., Lebrun, N., Letourneur, F., Zinovieva, E., et al. (2012). Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (6), 885-890.
- NASS (2014). *About NASS*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://nass.co.uk/about-nass/>
- National Human Genome Research Institute (2010). *The Human Genome Project Completion: Frequently Asked Questions*. Acedido em 15 de Setembro de 2014 em <http://www.genome.gov/11006943>
- Newsfarma (2010). *Medicamentos biológicos: o que são e quais os seus benefícios?* Acedido em 4 de Agosto de 2014 em <http://www.newsfarma.pt/artigos/37-medicamentos-biol%C3%B3gicos-o-que-s%C3%A3o-e-quais-os-seus-benef%C3%ADcios>

- NHS (2014). *Ankylosing spondylitis – Diagnosis*. Acedido em 10 de Julho de 2014 em <http://www.nhs.uk/Conditions/Ankylosing-spondylitis/Pages/Diagnosis.aspx>
- Nielsen, O., Loftus, E. Jr., & Jess, T., (2013). Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine*, 11, 174.
- Norrsgård, K., & Schultz, J. (2008). Genetic variation among human races can be observed in almost any trait, from the physical and biochemical, to disease resistance. What role do single nucleotide polymorphisms play in this? *Nature Education*, 1 (1), 85.
- Østensen, M., & Förger, F. (2009). *Management of RA Medications in Pregnant Patients: DMARDs Compatible with Pregnancy*. Acedido em 12 de Setembro de [http://www.medscape.org/viewarticle/703988\\_5](http://www.medscape.org/viewarticle/703988_5)
- Otto, A. (2001). NSAID Use During Pregnancy Linked to Pulmonary Hypertension In Newborns. *Pharmacy Today*, 7 (5).
- Ozer, H., & Ozbalkan, Z. (2010). Clinical Efficacy of TNF-alpha Inhibitors: An Update: Side Effects & Contraindications. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 5 (1), 101-115.
- Patel, D. (2012) *Anakinra (Kineret)*. Acedido em 5 de Agosto de 2014 em [https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Medications/Anakinra\\_\(Kineret\)/](https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Medications/Anakinra_(Kineret)/)
- Pazár, B., Sáfrány, E., Gergely, P., Szántó, S., Szekanecz, Z., & Poór, G. (2010). Association of ARTS1 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in the Hungarian population: the rs27044 variant is associated with HLA-B\*2705 subtype in Hungarian patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 37 (2), 379-384.
- Pimentel-Santos, F.M., Ligeiro, D., Matos, M., Mourão, A.F., Sousa, E., Pinto, P., et al. (2009). Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27 (5), 800-806.
- Poddubnyy, D., & Rudwaleit, M. (2013). Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis – a five-year update. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 13 (11), 1599-1611.

- Poddubnyy, D., Hermann, K.G., Callhoff, J., Listing, J., & Sieper, J. (2014). Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (5), 817-823.
- Poddubnyy, D., Rudwaleit, M., Haibel, H., Listing, J., Märker-Hermann, E., Zeidler, H., et al. (2012). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (10), 1616-1622.
- Qing-Lin, L., Kosei, I., Chohei, S., Hiroshi, F., Ken-ichi, I., Xin-Zi, C., et al. (2002). Causal Relationship between the Loss of RUNX3. *Expression and Gastric Cancer*, 109 (1), 113-124.
- Queiroz, M., & Branco, J. (2003). *História Breve da Reumatologia Portuguesa*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em [http://www.spreamatologia.pt/files/page/1\\_historia\\_file.pdf](http://www.spreamatologia.pt/files/page/1_historia_file.pdf)
- Ribeiro, F., Leite, M., Silva, F., & Sousa, O. (2007). Physical exercise in the treatment of Ankylosing Spondylitis: a systematic review. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 32 (2), 129-137.
- Roth, E. (2013). *Putting Ankylosing Spondylitis in Its Place: Remission*. Acedido em 20 de Julho de 2014 em <http://www.healthline.com/health-slideshow/ankylosing-spondylitis-remission#4>
- Roux, C.H., Brocq, O., Breuil, V., Albert, C., & Euller-Ziegler, L. (2006). Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (4), 695-698.
- Rudwaleit, M., Haibel, H., Baraliakos, X., Listing, J., Märker-Hermann, E., Zeidler, H., et al. (2009). The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatology*, 60 (3), 717-727.

- Rudwaleit, M., Listing, J., Brandt, J., Braun, J., & Sieper, J. (2004). Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63 (6), 665-670.
- SAA (2014). *Spondylitis Association of America*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em <http://www.spondylitis.org/aboutus/>
- Santos, H. (2013a). *Espondilite Anquilosante*. Acedido em 23 de Julho de 2014 em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=174>
- Santos, H. (2013b). *A Espondilite Anquilosante e o Antígeno HLA-B27*. Acedido em 24 de Julho de 2014 em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=179>
- Santos, H. (2013c). *Tratamento*. Acedido em 24 de Julho de 2014 em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=180>
- Santos, H. (2013d). *Gravidez e Aconselhamento Genético*. Acedido em 23 de Julho de 2014 em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=184>
- Saroux, A., Guedes, C., Allain, J., Devauchelle, V., Valls, I., Lamour, A. et al. (1999). Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *The Journal of Rheumatology*, 26, 2622-27.
- Schett, G., & Rudwaleit, M. (2010). Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 24, 363-371.
- Schett, G., Coates, L., Ash, Z., Finzel, S., & Conaghan, P. (2011). Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade and concepts for the future. *Arthritis Research & Therapy*, 13 (1), S4.
- Shamji, M.F., Bafaquh, M., & Tsai, E. (2008). The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurgical Focus*, 24 (1), E3. Acedido em 17 de Setembro de 2014 em <http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/FOC/2008/24/1/E3>

- Sheehan, N. (2004). The ramifications of HLA-B27. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97 (1), 10-14.
- Silva, F., & Portelinha, D. (2006). *Espondilite Anquilosante: Informações médicas para doentes e familiares*. Acedido em 10 de Julho de 2014 em [http://www.nedai.org/rubricas/09\\_EspondiliteAnquilosanteQUADN-107.pdf](http://www.nedai.org/rubricas/09_EspondiliteAnquilosanteQUADN-107.pdf)
- Sims, A.M., Timms, A.E., Bruges-Armas, J., Burgos-Vargas, R., Chou, C.T., Doan, T., et al. (2008). Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67 (9), 1305-1309.
- Spondylitis Association of America (2013a). *Ankylosing Spondylitis & Related Diseases: An Overview*. Acedido em 7 de Agosto de 2014 em <http://www.spondylitis.org/about/overview.aspx>
- Spondylitis Association of America (2013b). *Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 9 de Agosto de 2014 em <http://www.spondylitis.org/about/as.aspx>
- Spondylitis Association of America (2013c). *Blood Work & the HLA-B27 Test*. Acedido em 12 de Agosto de 2014 em [http://www.spondylitis.org/about/as\\_diag.aspx](http://www.spondylitis.org/about/as_diag.aspx)
- Spondylitis Association of America (2013d). *Medications used to treat Ankylosing Spondylitis and Related Diseases*. Acedido em 12 de Agosto de 2014 em <http://www.spondylitis.org/about/medications.aspx>
- Spondylitis Association of America (2013e). *Exercise & Posture*. Acedido em 27 de Agosto de 2014 em [http://www.spondylitis.org/about/exercise\\_posture.aspx](http://www.spondylitis.org/about/exercise_posture.aspx)
- Spondylitis Association of America (2013f). *Alternative Treatments*. Acedido em 14 de Setembro de 2014 em [http://www.spondylitis.org/patient\\_resources/alternative.aspx](http://www.spondylitis.org/patient_resources/alternative.aspx)
- Stetka, B., & Wei, N., (2013). *Arthritis, Then and Now*. Acedido em 4 de Agosto de 2014 em [http://www.medscape.com/viewarticle/780895\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/780895_8)

- Taurog, J., Richardson, J., Croft, J., Simmons, W., Zhou, M., Fernández-Sueiro, J., et al. (1994). The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of Experimental Medicine*, 180 (6), 2359-2364.
- Tsui, F.W., Tsui, H.W., Akram, A., Haroon, N., & Inman, R.D. (2014). The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 105-115.
- Unterholzner, L., Sumner, R.P., Baran, M., Ren, H., Mansur, D.S., Bourke, N.M., et al. (2011). Vaccinia Virus Protein C6 Is a Virulence Factor that Binds TBK-1 Adaptor Proteins and Inhibits Activation of IRF3 and IRF7. *PLoS pathogens*, 7 (9), [e1002247].
- Van der Heijd, D. (2008). Ankylosing Spondylitis: A. Clinical Features. In J.H. Klippel, J.H. Stone, L.J. Crofford, P.H. White (Eds.), *Primer on the Rheumatic Diseases* (pp. 193-199). London: Springer.
- Van der Heijde, D., Landewé, R., Einstein, S., Ory, P., Vosse, D., Ni, L., et al. (2008). Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis & Rheumatology*, 58 (5), 1324-1331.
- Van der Heijde, D., Salonen, D., Weissman, B.N., Landewé, R., Maksymowych, W.P., Kupper, H., et al. (2009). Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Research & Therapy*, 11 (4), R127.
- Van Gaalen, F.A. (2012). Does HLA-B\*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *International Journal of the Rheumatic Diseases*. 15 (1), 8-12.
- Vann, M. (2013). *Using NSAIDs Safely With Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 30 de Agosto de <http://www.everydayhealth.com/ankylosing-spondylitis/using-nsaids-safely-with-ankylosing-spondylitis.aspx>
- Vosse, D., Van der Heijde, D., Landewé, R., Geusens, P., Mielants, H., Dougados, M. et al. (2006). Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65, 770-774.

- Wanders, A., Heijde ,D., Landewe, R., Béhier, J. M., Calin, A., Olivieri, I., et al. (2005). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*, *52*, 1756-1765.
- Ward, M.M., Weisman, M.H., Davis, J.C. Jr., Reveille, J.D. (2005). Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, *53*, 710-717.
- WebMD (2013). *Ankylosing Spondylitis*. Acedido em 10 de Julho de 2014 em <http://www.webmd.com/arthritis/ankylosing-spondylitis>
- WebMD (2014a). *Ankylosing Spondylitis - Treatment Overview*. Acedido em 10 de Julho de 2014 em <http://www.webmd.com/arthritis/tc/ankylosing-spondylitis-treatment-overview>
- WebMD (2014b) *Arthritis: Disease-Modifying Medications*. Acedido em 10 de Julho de 2014 em <http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/modifying-medications>
- Wellcome Trust (2011). *Unlocking the genetics and biology of joint disorder ankylosing spondylitis*. Acedido em 19 de Setembro de 2014 em <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/07/110710132823.htm>
- Wockhardt Hospitals (2014) *Ankylosing Spondylitis: Causes, Symptoms and Treatment*. Acedido em 17 de Janeiro de 2014 em [https://wockhardthospitals.files.wordpress.com/2009/07/ankylosing\\_spondylitis2.jpg](https://wockhardthospitals.files.wordpress.com/2009/07/ankylosing_spondylitis2.jpg)
- Wu, Y., Ren, M., Yang, R., Liang, X., Ma, Y., Tang, Y., et al. (2011). Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced CCR4+CCR6+ Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy*, *13*, R29.
- Yang, T., Duan, Z., Wu, S., Liu, S., Zeng, Z., Li, G., et al. (2014a). Association of HLA-B27 genetic polymorphisms with ankylosing spondylitis susceptibility worldwide: a meta-analysis. *Modern Rheumatology*, *24* (1), 150-161.

Yang, X., Li, M., Wang, L., Hu, Z., Zhang, Y., & Yang, Q., (2014b) Association of KIF21B genetic polymorphisms with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population of Shandong Province. *Clinical Rheumatology*.

Zochling, J. (2011). Measures of Symptoms and Disease Status in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care & Research*, 63 (11), S47-S58.

Zochling, J., & Braun, J., (2006) Remission in ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24 (43), S88-S92. Acedido em 30 de Julho de 2014 em <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2945>



## **ANEXOS**

## Anexo 1:

### Caracterização dos testes de avaliação da actividade da doença e avaliação da qualidade de vida dos doentes com EA

#### Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

**Objectivo:** Medir a actividade da doença na EA com base em uma pontuação composta de domínios relevantes para pacientes e médicos, incluindo tanto itens autoreportados como medidas objectivas. O ASDAS foi publicado pela primeira vez em 2008, seleccionados pela Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** A pontuação inclui avaliações relatadas pelo paciente relativas a dor de costas, a duração da rigidez matinal, dores articulares periféricas e / ou inchaço, bem-estar geral, e um marcador sorológico de inflamação; a taxa de sedimentação de eritrócitos [ESR] ou proteína C-reativa [CRP]. O ASDAS incluindo a versão com a CRP tem sido apresentada como a versão preferida pelo ASDAS; a versão com a ESR é considerada a alternativa (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.1. para visualizar a prova na íntegra.

#### Ankylosing Spondylitis Quality Of Life Scale (ASQOL)

**Objectivo:** Medir o impacto da EA na qualidade de vida relacionada com a saúde na perspectiva do paciente. O teste original foi publicado em 2003, para utilização nos doentes com EA, e desde então não foi submetido a qualquer actualização (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** O questionário inclui itens relacionados com o impacto da doença no sono, no humor, na motivação, nas formas de lidar com a doença, nas actividades da vida diária, na independência, nos relacionamentos e na vida social (Zochling, 2011).

#### Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

**Objectivo:** Medir a actividade da doença relatada por pacientes com EA. O teste foi publicado pela primeira vez em 1994, utilizando escalas visuais analógicas (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** O índice inclui os níveis de dor, relatados pelo próprio paciente, nas costas, fadiga, dor nas articulações e inchaço periférico, sensibilidade localizada, bem como a duração e gravidade da rigidez matinal (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.2. para visualizar a prova na íntegra.

## **Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)**

**Objectivo:** Definir e monitorizar o funcionamento físico em pacientes com EA. O índice foi desenvolvido em 1994 com recurso a escalas visuais analógicas (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** Possui oito itens referentes à anatomia funcional dos pacientes (dobrar-se, alcançar locais, mudanças de posição, estar de pé, girar, e subir escadas), e dois itens que avaliam a capacidade dos pacientes para lidar com vida quotidiana (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.3. para visualizar a prova na íntegra.

## **Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)**

**Objectivo:** Quantificar a mobilidade do esqueleto axial em pacientes com EA e permitir uma avaliação objectiva de alterações clinicamente significativas no movimento da coluna. O BASMI foi publicado pela primeira vez em 1994 como uma escala de 2 pontos, foi adaptado um ano depois, numa escala de 10 pontos, e, mais recentemente, foi proposto e validado como uma construção linear (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** Medidas clínicas de rotação cervical, flexão lombar, flexão lateral lombar, e distância intermaleolar (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.4. para visualizar a prova na íntegra.

## **Dougados Functional Index (DFI)**

**Objectivo:** Avaliar as habilidades funcionais de pessoas com EA. O DFI foi publicado inicialmente como o Índice Funcional de Espondilite Anquilosante em 1988. A modificação mais recente utiliza uma escala de resposta Likert de 5 pontos, em vez da escala original de 3 pontos (Zochling, 2011).

**Conteúdo.** Itens que cobrem as actividades da vida diária, incluindo vestir, tomar banho, estar de pé, subir escadas, mudar de posição, dobrar-se, fazer tarefas domésticas ou trabalho habitual, tosse ou espirros, e respirar profundamente. Cada questão começa com "Consegue..." (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.5. para visualizar a prova na íntegra.

## **Health Assessment Questionnaire For The Spondylarthropathies (HAQ-S)**

**Objectivo:** Avaliar a capacidade física de um indivíduo com EA. O HAQ-S foi adaptado a partir do HAQ inicial em 1990, incorporando questões de funcionamento físico e comprometimento específico para pacientes com EA (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** O questionário inclui itens relativos a vestir-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar locais, agarrar objectos, recados e tarefas retirados do índice de incapacidade (DI) do HAQ, e também 5 itens adicionais específicos relativos à função do pescoço e postura estática (exemplos: dirigir um carro, utilizar um espelho retrovisor, carregar objectos pesados, estar sentado por longos períodos de tempo, ou estar a trabalhar numa secretária) (Zochling, 2011).

## **Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (m-SASSS)**

O m-SASSS é um índice composto para caracterizar alterações radiológicas na coluna de pacientes com EA (ASIF, 2014b). Veja-se o Anexo 2.6. para visualizar a prova na íntegra.

## **Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G)**

**Objectivo:** Providenciar uma avaliação global do bem-estar da pessoa com EA ao longo de um período de tempo. Foi introduzido pela primeira vez por Jones, Steiner, Garrett e Calin em 1996 (Zochling, 2011).

**Conteúdo:** Duas escalas visuais analógicas para medir o efeito da EA no bem-estar do indivíduo, a primeira escala para avaliar os efeitos na última semana, e a segunda escala nos últimos 6 meses. (Zochling, 2011). Veja-se o Anexo 2.7. para visualizar a prova na íntegra.

## **Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ)**

**Objectivo:** Avaliar as limitações na pessoa com EA.

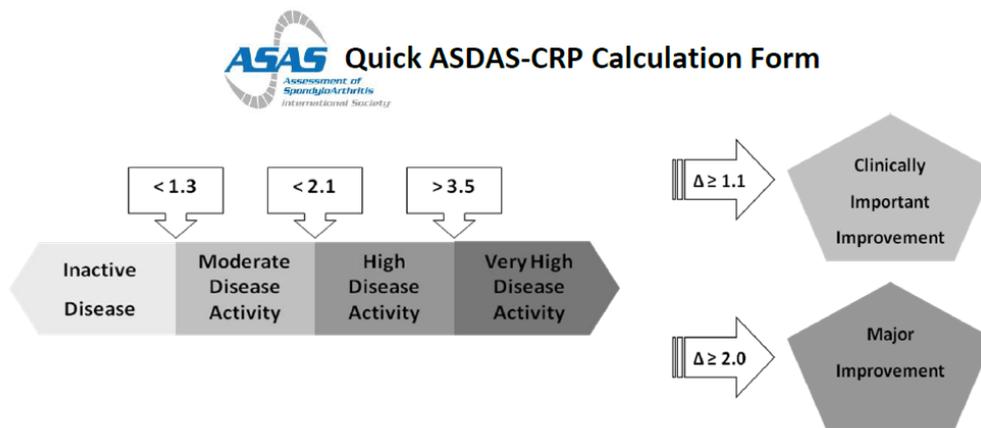
**Conteúdo:** Consiste em quatro categorias de questões: mobilidade, dobrar-se, movimentos do pescoço, e postura. (Moncur, 2003).

## **Modified New York Criteria (mNY)**

Os critérios de classificação modificada de Nova Iorque têm sido geralmente aceites para investigação e para fins clínicos. Requer pelo menos uma manifestação clínica e pelo menos um parâmetro radiográfico. As manifestações clínicas incluem  $\geq 3$  meses de dor inflamatória na coluna que melhora com o exercício e agrava no repouso, limitação de movimento lombar em ambos os planos frontal e sagital, e limitação da expansibilidade torácica em comparação com a população normal. Os parâmetros radiográficos incluem grau 2 ou superior de sacroilite bilateral ou grau 3 ou 4 de sacroilite unilateral. O principal problema destes critérios recai no facto de muitos pacientes com início de EA não terem evidência radiográfica de sacroilite (Louie, 2012).

## Anexo 2: Testes de avaliação da actividade da doença e avaliação da qualidade de vida dos doentes com EA

### ASDAS-CRP



Name : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

NoneVery severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

012 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Not activeVery active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

NoneVery severe

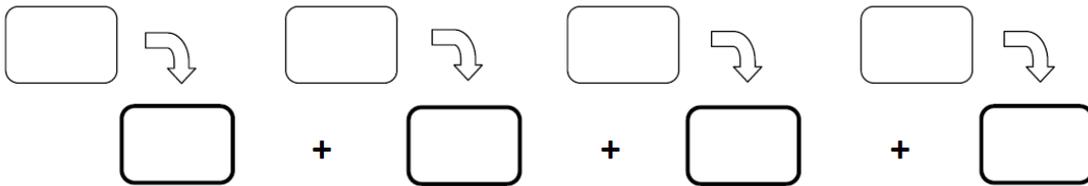
5) C-reactive protein (mg/L)?

Back Pain	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,4
4	0,5
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	1,0
9	1,1
10	1,2

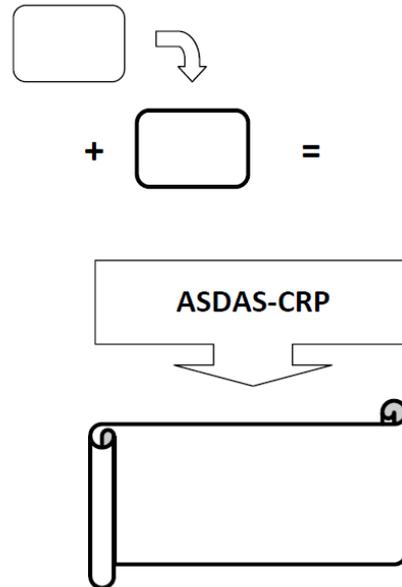
Morning Stiffness	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,2
5	0,3
6	0,4
7	0,4
8	0,5
9	0,5
10	0,6

Patient Global	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	0,9
9	1,0
10	1,1

Peripheral Pain/Swelling	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,3
5	0,4
6	0,4
7	0,5
8	0,6
9	0,6
10	0,7



C-Reactive Protein (mg/L)							
0	0,0	14	1,6	60	2,4	130	2,8
1	0,4	15	1,6	65	2,4	135	2,8
2	0,6	16	1,6	70	2,5	140	2,9
3	0,8	17	1,7	75	2,5	145	2,9
4	0,9	18	1,7	80	2,5	150	2,9
5	1,0	19	1,7	85	2,6	155	2,9
6	1,1	20	1,8	90	2,6	160	2,9
7	1,2	25	1,9	95	2,6	165	3,0
8	1,3	30	2,0	100	2,7	170	3,0
9	1,3	35	2,1	105	2,7	175	3,0
10	1,4	40	2,2	110	2,7	180	3,0
11	1,4	45	2,2	115	2,8	185	3,0
12	1,5	50	2,3	120	2,8	190	3,0
13	1,5	55	2,3	125	2,8	195	3,1





## BASFI

Version1 AnkSponBASFI18/09/2003.doc

### Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index\*

#### BASFI

\*Calin et al. *J Rheumatol* 1994 21; 2281-85

Date \_\_\_\_\_

Patient Name \_\_\_\_\_

**Please draw a mark on each line below to indicate your ability with each of the following activities, during the past week:**

1. Putting on your socks or tights without help or aids (e.g. sock aids)?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

2. Bending forward from the waist to pick up a pen from the floor without an aid?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

3. Reaching up to a high shelf without help or aids (e.g. helping hand)?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

4. Getting up out of an armless dining room chair without using your hands or any other help?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

5. Getting up off the floor without any help from lying on your back?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

6. Standing unsupported for 10 minutes without discomfort?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

7. Climbing 12-15 steps without using a handrail or walking aid (one foot on each step)?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

8. Looking over your shoulder without turning your body?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

9. Doing physically demanding activities (e.g. physiotherapy exercises, gardening or sports)?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

10. Doing a full day activities whether it be at home or work?

**EASY** \_\_\_\_\_ **IMPOSSIBLE**  
0 10

# BASMI

## BASMI

**Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, a combined index to assess the spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis \*)**



Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

- 1 Lateral lumbar flexion:** Patient stands with heels and buttocks touching the wall, knees straight, shoulders back, hands by the side. The patient is then asked to bend to the right side as far as possible without lifting the left foot/heel or flexing the right knee, and maintaining a straight posture with heels, buttocks, and shoulders against the wall. The distance from the third fingertip to the floor when patient bends to the side, is subtracted from the distance when patient stands upright. The manoeuvre is repeated on the left side.

Assessment:	> 20	18–20	15,9–18,9	13,8–15,8	11,7–13,79	9,6–11,6	7,5–9,5	5,4–7,4	3,3–5,3	1,2–3,2	< 1,2
Score:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

mean of right/left

- 2 Tragus-to-wall distance:** Maintain same starting position as above. Ensure head in as neutral position (anatomical alignment) as possible, chin drawn in as far as possible. Measure distance between tragus of the ear and wall on both sides, using a rigid ruler. Ensure no cervical extension, rotation, flexion or side flexion occurs.

Assessment:	< 10	10–12	13–15	16–18	19–21	22–24	25–27	28–30	31–33	34–36	> 36
Score:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

mean of right/left

- 3 Lumbar flexion (modified Schober):** With the patient standing upright, place a mark at the lumbosacral junction (at the level of the dimples of Venus on both sides). Further marks are placed 5 cm below and 10 cm above <sup>1</sup>. Measure the distraction of these two marks when the patient bends forward as far as possible, keeping the knees straight.

<sup>1</sup>) Among the "modified Schober"s published in the literature, the modification recommended by Macrae and Wright is used.

Assessment:	> 7,0	6,4–7,0	5,7–6,3	5,0–5,6	4,3–4,9	3,6–4,2	2,9–3,5	2,2–2,8	1,5–2,1	0,8–1,4	< 0,8
Score:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 4 Maximal intermalleolar distance:** Patient supine on the floor or a wide plinth, with the knees straight and the feet pointing straight up. Patient is asked to separate legs along the resting surface as far as possible. Distance between medial malleoli is measured.

Assessment:	> 119	110–119	100–109	90–99	80–89	70–79	60–69	50–59	40–49	30–39	< 30
Score:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 5 Cervical rotation:** Patient supine on plinth, head in neutral position, forehead horizontal (if necessary head on pillow or foam block to allow this, must be documented for future reassessments). Gravity goniometer placed centrally on the forehead. Patient rotates head as far as possible, keeping shoulders still, ensure no neck flexion or side flexion occurs.

Assessment:	> 85,0	76,6–85	68,1–76,5	59,6–68,0	51,1–59,5	42,6–51,0	34,1–42,5	25,6–34,0	17,1–25,5	8,6–17,0	< 8,6
Score:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

mean of right/left

**BASMI:**  
(mean of 5 scores)

**DFI**

**Dougados Functional Index**

Please check the one response which best describes your usual abilities

Questions:

Answers:

Yes, with no  
difficulty

Yes, but with  
difficulty

No

Can you

1. Put on your shoes	_____	_____	_____
2. Pull on trousers	_____	_____	_____
3. Pull on a pullover	_____	_____	_____
4. Get into a bathtub	_____	_____	_____
5. Remain standing 10 min.	_____	_____	_____
6. Climb 1 flight of stairs	_____	_____	_____
7. Run	_____	_____	_____
8. Sit down	_____	_____	_____
9. Get up from a chair	_____	_____	_____
10. Get into a car	_____	_____	_____
11. Bend over to pick up an object	_____	_____	_____
12. Crouch	_____	_____	_____
13. Lie down	_____	_____	_____
14. Turn in bed	_____	_____	_____
15. Get out of bed	_____	_____	_____
16. Sleep on your back	_____	_____	_____
17. Sleep on your stomach	_____	_____	_____
18. Do your job or housework	_____	_____	_____
19. Cough or sneeze	_____	_____	_____
20. Breathe deep	_____	_____	_____

## m-SASSS

### m-SASSS

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, a composite index characterizing radiologic changes in the spine of patients with ankylosing spondylitis



Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

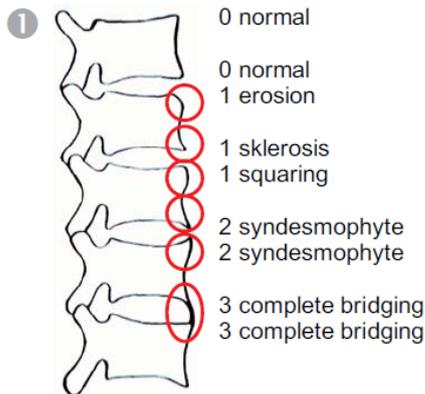
In lateral X-rays of the cervical and lumbar spine the anterior corners of the 24 sites from the lower border of the 2nd cervical vertebra to the upper border of the 1st thoracic vertebra and from the lower border of the 12th thoracic vertebra to the upper border of the sacrum are assessed according to the examples of 1 and 2.

Mark assessments in the corresponding fields of 3.

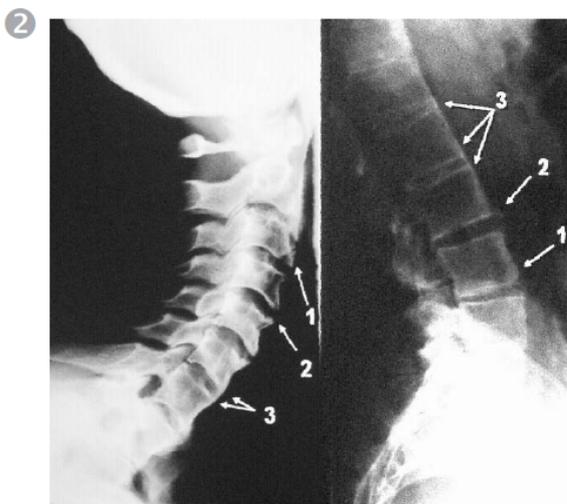
Count marks in each column and enter counts at 4. Sum of the four counts must be 24.

Enter the 1-fold, 2-fold, or 3-fold of sum values, respectively, at 5.

The resulting total sum is the m-SASSS.



Source: Creemers M C, Franssen M J, van 't Hof M A, Gribnau F W, van de Putte L B, van Riel P L. Ann Rheum Dis 2005;64:127-129



Source: Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Ann Rheum Dis 2005;64:1462-1466

	0	1	2	3
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
T1				

T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S				

4

.....	x 0 =	0
.....	x 1 =	
.....	x 2 =	
.....	x 3 =	

Check: sum must be 24

5

total = m-SASSS =

# BAS-G

**BAS-G**  
Bath Ankylosing Spondylitis  
patient Global Score



Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Please place a mark on the scales  
below to indicate the effect of your disease  
on your well-being:



<p>1 Which effect had the disease on your well-being over the last week?</p> <p>none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe</p>	<p>Evaluation by the doctor</p> <input type="text"/>
<p>2 Which effect had the disease on your well-being over the last six months?</p> <p>none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe</p>	

BAS-G =   
(mean of questions 1 and 2)