

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DESPORTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

Rafael Navarrete Fernandez

**Detecção do DNA de *Chlamydia trachomatis* em
Espondiloartropatias e Artrite Reumatóide**

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Costa Alves

Dissertação de Mestrado

Goiânia-GO

2004



Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TEDE) na Biblioteca Digital da UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás-UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor(a):	RAFAEL NAVARRETE FERNANDEZ		
CPF:		E-mail:	rafael.navarrete@terra.com.br
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Vínculo Empregatício do autor			
Agência de fomento:		Sigla:	
País:		UF:	
		CNPJ:	
Título:	Detecção do DNA de Chlamydia trachomatis em espondiloartropatias e artrite reumatóide		
Palavras-chave:	Chlamydia trachomatis, PCR, espondiloartropatias, artrite reumatóide		
Título em outra língua:	Detection of Chlamydia trachomatis in spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis		
Palavras-chave em outra língua:	Chlamydia trachomatis, PCR, spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis		
Área de concentração:	Doenças infecto-Contagiosas (DIP)		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	20/04/2004		
Programa de Pós-Graduação:			
Orientador(a):	MARIA DE FATIMA COSTA ALVES		
CPF:		E-mail:	alves@iptsp.ufg.br
Co-orientador(a):	ANTONIO CARLOS XIMENES		
CPF:		E-mail:	aximenes@terra.com.br

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique:

Outras restrições:

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: 26 / 01 /

 10
Assinatura do(a) autor(a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

Rafael Navarrete Fernandez

**Detecção do DNA da *Chlamydia trachomatis* em
Espondiloartropatias e Artrite Reumatóide**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical, área de concentração em Doenças Infecciosas-parasitárias.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Costa Alves

Goiânia-Go

2004

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(GPT/BC/UFG)

Navarrete Ferrnandez, Rafael.
N321d **Detecção do DNA da *Chlamydia trachomatis* em espondiloartropatias e artrite reumatóide[manuscrito] / Rafael Navarrete Fernandez. – 2004.**
xv,66 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Costa Alves: Co-Ori-entador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ximenes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2004.
Bibliografia.

Inclui lista de abreviaturas, figuras e tabelas.
Anexos.

1. *Chlamydia trachomatis* 2. PCR. 3. Espondiloartropatias. 4. Artrite reumatóide. I.

Título.

CDU: 616.72-002.77:579.882

A Deus agradeço por me amar, me proteger e por me dar forças para chegar até aqui. Aos meus pais, Miguel e Laila, pelo amor de sempre, por me apoiarem e possibilitarem a concretização de minhas realizações, como esta.

À minha esposa Ana Flávia, a companheira de sempre. A ela e aos meus filhos, Amanda, Gabriel e Ana Lara, dedico essa dissertação. A falta em várias situações foi substituída pelo apoio e compreensão. Suas presenças no meu cotidiano, deram-me a tranquilidade necessária para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À professora Dr^a. Maria de Fátima Costa Alves, por acreditar em mim, pela paciência ao longo destes anos, o meu reconhecimento por sua competência e dedicação.

Ao Dr. Antônio Carlos Ximenes, meu amigo e irmão, pessoa especial que é, por me entender e apoiar em todos os momentos, desde o início de minha carreira como médico até a conclusão deste estudo. Meu eterno agradecimento.

À amiga biomédica e Ms. Ana Cláudia Sena Machado pelas sugestões e ajuda neste trabalho e pelo apoio nos exames de PCR. A minha gratidão.

Ao laboratório Atalaia, em especial ao doutor Gustavo Gabriel Rassi pela gentileza nos exames laboratoriais. Extensivo à Dr^a. Neuza Batista de Melo pela realização da tipagem do HLA-B27.

Aos colegas médicos reumatologistas no HGG (Hospital Geral de Goiânia), Fábila Mara Gonçalves Prates, Eleusa Fleury Taveira e Marcelo Pimenta pela ajuda na seleção dos pacientes, e pelo apoio.

Aos colegas ortopedistas Carlos Thomé, Edmundo Tatibana, Ricardo Couto e Adalberto Borges Cunha pelo envio de pacientes.

À biomédica Ana Paula Araújo dos Santos pela gentileza de coletar as amostras de sangue dos pacientes no Laboratório Central do Hospital Geral de Goiânia.

Às amigas Danielle Dutra e Juliana Daher pela amizade e incentivo.

Às enfermeiras do ambulatório do Hospital Geral de Goiânia, pelo apoio na coleta das amostras do líquido sinovial.

À Renata de Macedo e Fabrício Gomes pela ajuda na digitação.

À biomédica Rejane Miguel Lemos Côrtes por ensinar a técnica do exame de PCR.

Ao Professor Cleômenes Reis pelo auxílio e amizade.

Ao José Clementino (Zezinho), secretário do Programa de Mestrado em Medicina Tropical por sua atenção e presteza.

Aos diretores do Hospital Geral de Goiânia, Drs. Dalvo Nascimento e Luciano Leão, pelo apoio.

Aos doutores Regina Bringel, Eleuse Machado de Britto Guimarães e Antônio Carlos Ximenes pelas valiosas sugestões no exame de qualificação.

Ao doutor Percival Degrava Sampaio-Barros pela importante contribuição na defesa desta dissertação.

Aos pacientes, que gentilmente entenderam minhas propostas e participaram desse estudo.

Lembrete

Não deixeis que a solidão ame tua vida.
A vida é fugaz
como a lágrima perdida:
depois de solta não retorna,
perde-se no futuro
como nos olhos a emoção do instante.

Laila Navarrete

SUMÁRIO

Listas de abreviaturas	xi
Resumo	xii
Abstract	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	10
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
3.1 Amostra	12
3.2 Coleta das amostras	14
3.3 Questionário.....	16
3.4 PCR para <i>C. trachomatis</i>	16
3.5 Pesquisa de anticorpos IgM e IgG anti – <i>C. trachomatis</i>	17
3.6 Pesquisa do antígeno HLA-B27	17
3.7 Dosagem do fator reumatóide	17
3.8 Aspectos éticos	18
3.9 Análise dos dados	18
4 RESULTADOS	19
4.1 Características da amostra	19
4.1.1 Dados sócio-demográficos	19
4.1.2 Acometimento articular	20
4.1.3 Manifestações extra-articulares	21
4.2 Resultados da PCR para <i>C. trachomatis</i>	22
4.3 Avaliação de anticorpos IgG e IgM anti-clamídias através de IFI	23
4.4 Antígeno HLA-B27	25
4.5 Fator reumatóide	25

4.6	Análise do líquido sinovial	25
5	DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÕES	34
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
8	ANEXOS	52
I	- Questionário	53
II	- Aceite do Comitê de Ética	60
III	- Classificação do líquido sinovial	61
IV	- Características do líquido sinovial da população estudada	62
V	- Critérios de classificação e definição de Espondiloartropatias soronegativas e artrite reumatóide (A a E)	63

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo	14
Tabela 1 - Características sócio-demográficas e de comportamento sexual dos pacientes com espondiloartropatias soronegativas (grupo I, n=15) e dos pacientes com artrite reumatóide (grupo II, n=15) 20	
Tabela 2 - Articulações acometidas em pacientes com espondiloartropatias soronegativas (grupo I, n=15) e artrite reumatóide (grupo II n=15)	21
Tabela 3 - Características e resultados individuais da população estudada	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ACD	ácido cítrico, citrato de sódio, dextrose
AR	artrite reumatóide
ARe	artrite reativa
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CE	corpos elementares
CI	controle interno
CR	corpos reticulados
DL	decilitro
DST	doença sexualmente transmissível
EASN	espondiloartropatias soronegativas
EDTA	ácido etileno diamino tetracético
EI	espondiloartropatia indiferenciada
EIA	ensaio imunoenzimático
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
HGG	Hospital Geral de Goiânia
HLA	human leucocyte antigen
IFD	imunofluorescência direta
IFI	imunofluorescência indireta
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
LCR	ligase chain reaction
LPS	lipopolissacarídeo
MHC	major histocompatibility complex
MOMP	major outer membrane protein
PCR	polymerase chain reaction
UFG	Universidade Federal de Goiás

RESUMO

Introdução: A *Chlamydia trachomatis* é a bactéria responsável pela doença sexualmente transmissível mais prevalente no mundo. A maioria das infecções em homens e mulheres é assintomática e, quando não diagnosticada e tratada, pode alcançar as articulações e causar artrite, isto sem mencionar outras complicações conhecidas relacionadas ao aparelho reprodutor feminino.

Objetivos: Pesquisar o DNA de *C. trachomatis* no líquido sinovial e urina, em pacientes com espondiloartropatias e artrite reumatóide (AR) e avaliar a presença de anticorpos séricos IgG e IgM anti-*C. trachomatis* nestes dois grupos de doenças. Identificar o antígeno HLA-B27 em pacientes com espondiloartropatias.

Metodologia: A população do estudo consistiu de 15 pacientes com espondiloartropatias: nove com espondiloartropatia indiferenciada (EI) e seis com artrite reativa (ARe) (grupo I) e 15 pacientes com AR (grupo II). O DNA clamidial foi pesquisado em amostras de líquido sinovial e urina de todos eles empregando-se a PCR (Amplicor Roche). Os anticorpos IgG e IgM anti-clamidiais foram quantificados por imunofluorescência indireta (IFI), enquanto o HLA-B27 foi tipado em 15 pacientes do grupo I por citometria de fluxo. Os dados sócio-demográficos, de comportamento sexual e presença de sintomas foram obtidos através de questionário na forma de entrevista.

Resultados: O DNA da *C. trachomatis* foi evidenciado apenas em uma amostra de líquido sinovial do grupo I (6,7%), sendo o paciente portador de ARe. Em dois pacientes com AR, o DNA de clamidial foi identificado na urina (13,3%). Os anticorpos IgG anti-clamidiais estavam presentes em oito pacientes da população estudada, três do grupo I (20%) e cinco do grupo II (33,3%). O maior título desse anticorpo (1/256) associou-se com a presença do DNA clamidial na urina de um paciente do grupo II. O anticorpo IgM não foi detectado em nenhuma amostra

dos dois grupos. O antígeno HLA-B27 foi positivo em quatro indivíduos do grupo II (26,7%) e sua presença relacionou-se com sacroiliite.

Conclusões: Os resultados desse estudo indicam que em portadores de espondiloartropatias e artrite reumatóide, com quadro articular em atividade, a *C. trachomatis* não pode ser excluída como agente desencadeador.

Palavras-chaves: *Chlamydia trachomatis*, PCR, espondiloartropatias, artrite reumatóide.

ABSTRACT

Introduction: *Chlamydia trachomatis* is the bacteria responsible for the most prevalent sexually transmitted disease worldwide. Most of the infections in men and women is asymptomatic and when undiagnosed and untreated may reach the joints causing not only arthritis, but also other acknowledged complications related to the female reproductive system.

Objective: To investigate *C. trachomatis* DNA in the urine and synovial fluid from patients with spondyloarthropathies (SpA) and rheumatoid arthritis (RA) and evaluate serum anti-*C. trachomatis* IgG and IgM antibodies.

Methods: The population consisted of 15 patients with spondyloarthropathies, being nine with undifferentiated spondyloarthropathy (US) and six with reactive arthritis (ReA) (group I), and 15 patients with rheumatoid arthritis (RA) (group II). The chlamydial DNA was assessed in synovial fluid and urine samples of all patients by Amplicor PCR. The anti-chlamydial IgG and IgM antibodies were quantified through indirect immunofluorescence (IIF), while 15 patients of group I were typed for HLA-B27 by the use of flow cytometry. Social demographical data and all information on sexual behavior and presence of symptoms were collected through a (questionnaire in the form of) an interview.

Results: *C. trachomatis* DNA was found in only one synovial fluid sample from patient with ReA (6,7%). In two patients with RA, chlamydial DNA was identified in the urine sample (13,3%). The anti-chlamydial IgG antibodies were present in eight patients of the population studied; being three patients from group I (20%), and five from group II (33,3%). The greatest titer of this antibody 1/256 was associated with the presence of chlamydial DNA in a patient from group II. The IgM antibody was not detected in any of the samples from both groups. Four individuals from group II (26,7%) were HLA-B27 positive and its presence was

related to sacroiliitis.

Conclusion: The results in this study show that in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis, presenting a picture of articular activity one might not exclude *C. trachomatis* as the triggering agent.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, PCR, spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis.

1 INTRODUÇÃO

A infecção urogenital por *Chlamydia trachomatis* é a causa de doença sexualmente transmissível (DST) bacteriana mais prevalente em todo mundo. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, ocorre a cada ano 4 milhões de novos casos da infecção nos Estados Unidos, 10 milhões na Europa e 92 milhões em todo o mundo (WHO 2001). No Brasil, existem poucos dados sobre sua prevalência. De acordo com o Ministério da Saúde, em 2001 ocorreram aproximadamente dois milhões de casos (MS 2002). Em Goiás, um estudo em população de adolescentes e jovens do sexo feminino sexualmente ativas, realizado no distrito Sanitário Leste de Goiânia, demonstrou elevada prevalência (19,6%) de infecção genital por *C. trachomatis* (Araújo 2001). Num estudo mais recente realizado em jovens do sexo masculino assintomáticos que se apresentaram para o serviço militar, a prevalência encontrada foi de 4,9% (Fioravante 2003).

A *C. trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória, paratrófica, que possui DNA e RNA (Guaschino & De Seta 2000). Seu ciclo de desenvolvimento tem duas fases. Na primeira, os corpos elementares (CE) extracelulares, metabolicamente inativos e infecciosos, são internalizados por uma célula hospedeira apropriada. Na segunda fase, os CE intracelulares se reorganizam em corpos reticulares (CR), metabolicamente ativos, que se multiplicam por divisão binária. No final dessa fase, os CR já diferenciados em CE são liberados da célula hospedeira via lise para perpetuar a infecção (Wyrick et al 1998, Hackstadt 1999).

Três grupos principais de doenças estão relacionados a diferentes sorovariedades. As sorovariedades L1, L2 e L3 causam o linfogranuloma venéreo; as A, B e C são responsáveis pelo tracoma endêmico e as demais D, E, F, G, H, I, J, K estão relacionadas especialmente com infecção do trato genitourinário e podem causar uretrite, cervicite, epididimite, salpingite, síndrome uretral aguda e artrite (Guaschino & De Seta 2000).

Contudo, grande parte das infecções clamidiais são assintomáticas, tornando difícil o diagnóstico. O número de homens assintomáticos varia de 25% a 50% e de mulheres de 65% até 90% (CDC 2000, Nelson & Helfand 2001). Sendo assim, a infecção pode induzir complicações onde uma forma persistente deste microrganismo pode estar presente em localizações anatômicas distante do sítio da infecção primária. Em algumas circunstâncias, a clamídia pode se disseminar do trato urogenital para o interior da articulação ou outros locais, como a tuba uterina, causando seqüelas como artrite e infertilidade (Paavonen & Eggert-Kruse 1999, Beatty et al. 1994, Nanagara et al. 1995, Inman et al. 2000).

Os principais fatores de risco associados à infecção clamidial são a idade (afeta principalmente adolescentes e jovens), o maior número de parceiros sexuais, a troca recente de parceiro (menos de três meses), o estado civil (solteiro), o uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira, as baixas condições sócio-econômicas, a presença de outras DST, secreção vaginal anormal ou outras manifestações clínicas e parceiro com sintomas urogenitais (Tchoudomirova et al. 1998).

O diagnóstico da infecção clamidial inclui a cultura, os testes para detecção de antígenos como a imunofluorescência direta (IFD) e o ensaio

imunoenzimático (EIA), a pesquisa de anticorpos por imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), os testes de detecção de ácidos nucléicos como a captura híbrida ou hibridização do DNA e, mais recentemente, os testes de amplificação do DNA como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a reação em cadeia da ligase (CDC 2002).

A PCR foi primeiramente descrita em 1985 e tem se tornado uma técnica padrão em muitos laboratórios de biologia molecular. Este método utiliza repetidos ciclos de síntese de DNA direcionados ao oligonucleotídeo para obter réplicas de seqüências de ácido nucléico alvo. No caso da *C. trachomatis* a PCR pode utilizar *primers* específicos de DNA alvo para o gene da proteína principal da membrana externa (major outer membrane protein gene - MOMP), presente em apenas uma cópia de DNA cromossomal por corpo elementar; para o plasmídeo críptico que apresenta cerca de sete a dez cópias de DNA por corpo elementar, e ainda, para o RNA ribossomal (Quinn 1995). Esta técnica pode ser realizada em secreções endocervicais e uretrais, urina, líquido sinovial e no sangue periférico (Loeffelholz et al. 1992, Palmer et al. 1992, Taylor-Robinson et al. 1992, Jaschek et al. 1993, Kuipers et al. 1998). Em amostras de urina, secreções endocervicais e uretrais em que se utiliza o plasmídeo críptico de *C. trachomatis* como DNA alvo, a PCR demonstra ter uma sensibilidade variando entre 90 a 96% e especificidade entre 98 a 100% (Quinn 1995).

Este método é considerado como o de escolha na pesquisa do DNA clamidial em materiais sinoviais devido à negatividade da cultura e imunofluorescência na maioria das amostras, e pelo baixo número de células bacterianas presentes nas articulações de pacientes com diferentes artrites

(Wilkinson et al. 1999, Freise et al. 2001).

A pesquisa de anticorpos, para confirmar infecção prévia ou atual, através da IFI, utiliza células infectadas com a sorovariedade L2 e as reações de ELISA detectam anticorpos gênero-específicos, ou seja, contra lipopolissacarídeos (LPS) presentes nos CE ou CR (Black 1997, CDC 2002). A presença de anticorpos IgM e um aumento significativo de IgG (pelo menos dois títulos) entre amostras colhidas na fase aguda e na fase convalescente evidenciam uma infecção atual (Warford et al. 1999).

A presença da clamídia nas articulações foi demonstrada em 1987, através de IFD de células presentes no líquido sinovial (Keat et al. 1987). No ano seguinte, Schumacher et al. (1988), com base na microscopia eletrônica de biópsias articulares, reforçaram a hipótese da participação desta bactéria em artropatia inflamatória. Porém, as tentativas iniciais do uso da PCR para detecção do DNA clamidial apresentaram resultados inconsistentes, como no estudo de Saiki et al (1988) e de outros autores, (Wordsworth et al. 1990, Poole et al. 1992), que foram incapazes de detectar o DNA da *C. trachomatis* em biópsias articulares ou líquido sinovial. No entanto, em outros trabalhos empregando-se a PCR, a *C. trachomatis* foi identificada como infecção primária em 17 a 69% de pacientes portadores de espondiloartropatias. (Schumacher 1998, Pacheco-Tena et al. 2001, Kuipers et al. 2002).

As espondiloartropatias compreendem um conjunto de doenças distintas entre si, com características clínicas em comum e além da *C. trachomatis* outros microrganismos desencadeadores podem estar envolvidos, como *Shiguella*, *Salmonela*, *Yersinia*, *Ureaplasma urealiticum* (Ikeda & Yu 1998, Lopez de Castro

1998, Yu & Wiesenhutter 2003). Estas artropatias podem levar ao acometimento da coluna vertebral, das articulações sacroilíacas, manifestarem-se com envolvimento articular periférico (geralmente oligoarticular, assimétrico, dos membros inferiores e entesites), de pele e mucosa, dos intestinos, dos olhos, do coração e do sistema genitourinário, sendo freqüentemente associadas geneticamente ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27. Fazem parte deste grupo as seguintes doenças: espondilite anquilosante, espondiloartropatias indiferenciadas (EI), artrite reativa (ARe), síndrome de Reiter, artrite psoriásica, artrites enteropáticas (doença de Cröhn, retocolite ulcerativa, doença de Wipple), artroosteíte pustulosa (sapho) e artrite crônica juvenil (forma oligoarticular de início tardio) (Wright & Moll 1976, Taurog 1993)

Sua incidência estimada é de 2% na população caucasiana, existindo uma variação mundial considerável, dependendo da classificação étnica (Yu & Wiesenhutter 2003). Seus critérios de diagnóstico seguem a classificação adotada pelo Grupo de Estudo de Espondiloartropatia Europeu (ESSG), com sensibilidade de 86% e especificidade de 87%, e a de Bernard Amor (Amor et al. 1990, Dougados et al. 1991).

A associação entre espondiloartropatias e HLA-B27, uma molécula de classe I do MHC (major histocompatibility complex) é sugerida desde o início dos anos 70; porém até hoje não está totalmente compreendida e elucidada (Schlosstein et al. 1973, Taurog et al. 1994). Na população geral, esse haplótipo é encontrado em 6 a 8% da raça branca e em 2% da negra, e se distribui igualmente entre homens e mulheres (Rahman et al. 1992^a, Cush & Lipsky 1993). Existem hipóteses de que a expressão do HLA-B27 possa modificar a resposta

imunopatogênica a certos agentes infecciosos (como *Chlamydia* e *Shigella*), bem como a sua invasão e sobrevivência na articulação (Ikeda & Yu 1998).

Para o diagnóstico de EI se aplicam os critérios de classificação segundo o Grupo Europeu de Estudo da Espondiloartropatia – ESSG (Dougados et al. 1991) e os critérios propostos por Bernard Amor (Amor et al. 1990).

Sua prevalência foi de 20,0% em um estudo conduzido por Hülsemann & Zeidler (1995) em 96 pacientes diagnosticados como portadores de EASN de acordo com os critérios do ESSG. Este índice chegou a 43,0% em 170 pacientes com lombalgia e artrite periférica de membros inferiores (Brandt et al. 1997).

No período de 1994 a 1997, 54 pacientes com diagnóstico de EI foram acompanhados na disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas (UNICAMP). A casuística apresentou predomínio do sexo masculino (74%), raça caucasóide (76%), média de idade de início de 25,2 anos e o HLA-B27 estava presente em 54% dos pacientes (Sampaio Barros et al. 1998). Um estudo recente deste mesmo grupo mostrou que 92,5% dos pacientes com EI apresentavam o alelo HLA-B*2705 (Sampaio Barros et al. 2003). Zeidler et al (1992), sugerem que o HLA-B27 pode acometer até 84% dos pacientes com EI. Entretanto, sua frequência pode variar de acordo com as populações estudadas: 6% nos libaneses (Awada et al. 1997), a 56% em esquimós do Alasca (Boyer et al. 1997).

A *C. trachomatis* pode estar associada com EI. Utilizando o gene da MOMP, vários autores detectaram o DNA clamidial entre 17% e 40,7% (Bas et al. 1995, Schnarr et al. 2001); entretanto, outros pesquisadores, encontraram o DNA da *C. trachomatis* em apenas 2,5% dos pacientes (Kuipers et al. 2002).

A ARe é uma inflamação da membrana sinovial que se desenvolve após uma infecção entérica ou urogenital, razão de se ter enteroartrite e uroartrite. Clinicamente caracteriza-se por uma oligoartrite assimétrica dos membros inferiores, entesopatia no trocânter maior, tendão de aquiles e calcâneo, lombalgia e sacroiliite. O comprometimento da coluna cervical é infrequente e quando presente resulta em subluxação atlantoaxial (Fox et al. 1997, Secundini et al. 1997). Acredita-se que a clamídia exerça um papel importante na sua etiologia (Bas et al. 1995, Wollenhaupt & Zeidler 1998) embora em outros estudos sua presença não tenha sido demonstrada (Wordsworth et al. 1990, Poole et al. 1992, Detanico et al. 2002). Em pessoas HLA-B27 positivas, a doença é mais grave e a tendência à cronicidade é maior em comparação com aquelas negativas (Leirisalo et al. 1982). A associação da ARe com o antígeno HLA-B27 está bem estabelecida em cerca de 50% dos pacientes e a positividade para este antígeno é maior quando se utiliza a PCR para a sua tipagem (Sieper et al. 1996, Kirverskhari et al. 1997). Embora esteja fortemente associado à ARe, atualmente este antígeno não é considerado como um fator determinante para sua definição. Ao contrário, está claramente demonstrado que indivíduos que não expressam HLA-B27 também podem apresentar esse tipo de artrite (Kuipers et al. 1999, Toivanen & Toivanen 1999).

Uma contribuição importante para o diagnóstico de ARe é a demonstração do microrganismo desencadeador no local da infecção extra-articular primária. No caso da clamídia, o exame de amostra de urina do primeiro jato, ao invés de material urogenital pode servir como uma alternativa não-invasiva para a sua demonstração através de métodos de amplificação molecular como a PCR (CDC 2002).

Branigan et al. (1996) levantaram a questão de como a clamídia proveniente do sistema urogenital, o local usual de aquisição da infecção, alcança as articulações. Nesse trabalho, a hibridização *in situ* e microscopia eletrônica do tecido sinovial mostraram células semelhantes aos monócitos contendo inclusões clamidiais. Outros autores apoiam a hipótese de que os monócitos estejam envolvidos nesse transporte (Koehler et al. 1994 e Kuipers et al. 1998). Os últimos autores detectaram a *C. trachomatis*, através de PCR, em leucócitos do sangue periférico de dois pacientes com artrite reativa (ARe). Em um deles o DNA da bactéria também foi encontrado no líquido sinovial, através da PCR, e no outro a *C. trachomatis* foi cultivada a partir de amostra de swab uretral, reforçando a idéia de que esta bactéria possa se disseminar para as articulações por via hematogênica.

A melhoria dos métodos de rastreamento para clamídia permitiu a identificação de pacientes que possuem antígenos ou ácidos nucléicos clamidiais nas articulações e que não se enquadram nos critérios da EASN, assim Zeidler & Wollenhaupt (1991) e Wollenhaupt & Zeidler (1998) designaram estes casos como artrite associada a clamídia, já que estes pacientes possuem oligoartrite e provavelmente tem mecanismos de doenças semelhantes. Além disso, o DNA de *C. trachomatis* foi encontrado através da PCR no líquido e tecido sinovial de portadores de artrite reumatóide (Rahman et al. 1992^b), osteoartrite e em indivíduos assintomáticos estudados como controle (Schumacher 1999).

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por apresentar sinovite envolvendo principalmente as articulações das mãos, punhos, joelhos, tornozelos e pés e, menos freqüentemente, cotovelos, ombros, coluna cervical, coxofemorais e temporomandibulares (Fuchs & Sergent

1997).

O processo inflamatório primário da doença ocorre na membrana sinovial, que se torna inflamada e em seguida prolifera, formando o pannus (proliferação de tecido sinovial), que invade o osso, a cartilagem e os ligamentos, levando a dor, edema, instabilidade e deformidades articulares, além de complicações extra-articulares (Arnett et al. 1988).

É a artropatia inflamatória mais freqüente, ocorrendo em todo o mundo, com uma prevalência em torno de 1 a 3% (Albani et al 1997, Mac Gregor & Silman 1998). Afeta duas a três vezes mais mulheres do que homens (Harris Jr. 1990). No Brasil, dados epidemiológicos mostraram uma prevalência de 0,6% numa população envolvendo 500 famílias, em cinco cidades diferentes (Marques Neto et al 1999).

Embora sua causa ainda permaneça desconhecida, muitos avanços ocorreram em relação à sua patogênese, podendo haver interações de vários fatores, como genéticos, do hospedeiro e ambientais, que podem levar ao desenvolvimento da doença (Albani et al. 1992). Em caucasianos e não-caucasianos a associação genética está ligada à presença de antígenos HLA-DR4 (Statsny et al. 1988). Embora o fator genético possa ser importante, os estudos em gêmeos monozigóticos mostram que 70% a 80% da etiologia da AR é influenciada por fatores ambientais ou por outros fatores não genéticos (Jawaheer et al. 1994).

Algumas bactérias parecem estar envolvidas na etiopatogênese da AR. Dados experimentais obtidos em animais e estudos em seres humanos sugerem a participação das micobactérias (Van Eden et al. 1988, Gaston et al. 1989, Tsoulfa et al. 1989, Karlsson-Parra et al. 1990). Contudo, as tentativas de se detectar o DNA

do *Mycobacterium tuberculosis* na articulação de pacientes com AR não foram bem sucedidas (Jalal et al. 1994, Pras et al. 1996). Em um estudo com 70 pacientes portadores de AR, dois deles (2,8%) apresentaram respostas de linfócitos sinoviais após estímulo com antígenos clamidiais. Apesar da pouca evidência, os autores sugerem que esta bactéria possa, em alguns casos, estar relacionada com esta doença (Ford et al. 1988). Esta sugestão foi comprovada por Pando et al. (1995) e Wilkinson et al (1999) ao evidenciarem o DNA da *C. trachomatis* no líquido sinovial de alguns pacientes com AR. Entretanto, Detanico et al. (2002) e Schnarr et al. (2001) não conseguiram detectar o DNA clamidial neste tipo de amostra.

Os dados sobre a associação da *C. trachomatis* nas EASN e AR são contraditórios e existem poucos estudos no mundo que relacionam a AR com a infecção por este microrganismo. No Brasil, até o momento, apenas um estudo avaliou esta associação nestas doenças (Detanico et al. 2002). Considerando a elevada prevalência para a infecção clamidial em jovens do município de Goiânia, e ainda que a maioria das infecções urogenitais por *C. trachomatis* são assintomáticas, fato que induz o médico de várias especialidades a não suspeitar do seu diagnóstico, e assim, não evitar o desenvolvimento de complicações e seqüelas, o presente estudo propôs ampliar os conhecimentos sobre a associação desta infecção nestes dois tipos de artrite inflamatória.

2 OBJETIVOS

- Pesquisar o DNA da *C. trachomatis*, no líquido sinovial e urina, em pacientes com espondiloartropatias e pacientes com artrite reumatóide.
- Quantificar os anticorpos séricos IgG e IgM anti-*C. trachomatis* nestes dois grupos de doenças.
- Identificar o antígeno HLA-B27 em pacientes com espondiloartropatias.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Amostra:

Entre abril e julho de 2003, foram incluídos no estudo 30 pacientes de ambos os sexos com idade entre 18 e 60 anos, 15 com espondiloartropatias (grupo I) e 15 com artrite reumatóide (grupo II), selecionados do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG) - Alberto Rassi (Figura 1). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Critérios de inclusão:

- Pacientes de ambos os sexos que preencheram os critérios de diagnóstico de espondiloartropatias e artrite reumatóide em atividade. (anexo V - A a D).
- Idade: 18 – 60 anos;
- Sem uso de antimicrobianos nos últimos 30 dias;
- Ausência de infiltrações articulares com corticosteróides nos últimos 3 meses anteriores à consulta.

Crêterios de exclusão:

- Pacientes que não preencheram os critérios diagnósticos de espondiloartropatias e artrite reumatóide (anexo V - A a D);
- Gestantes;
- No grupo I, diarreia nos últimos 30 dias anteriores à consulta;
- Presença de líquido sinovial purulento tipo III, considerado séptico:
 - Cor: esverdeado ou esbranquiado
 - Aspecto: turvo
 - Viscosidade: baixa
 - Coágulo espontâneo: presente
 - Contagem celular: > 50.000/mm³, com predomínio de polimorfonucleares (+ de 80%).
 - Cristais: ausentes
 - Glicose: abaixo de 30mg
 - Microrganismos: presente

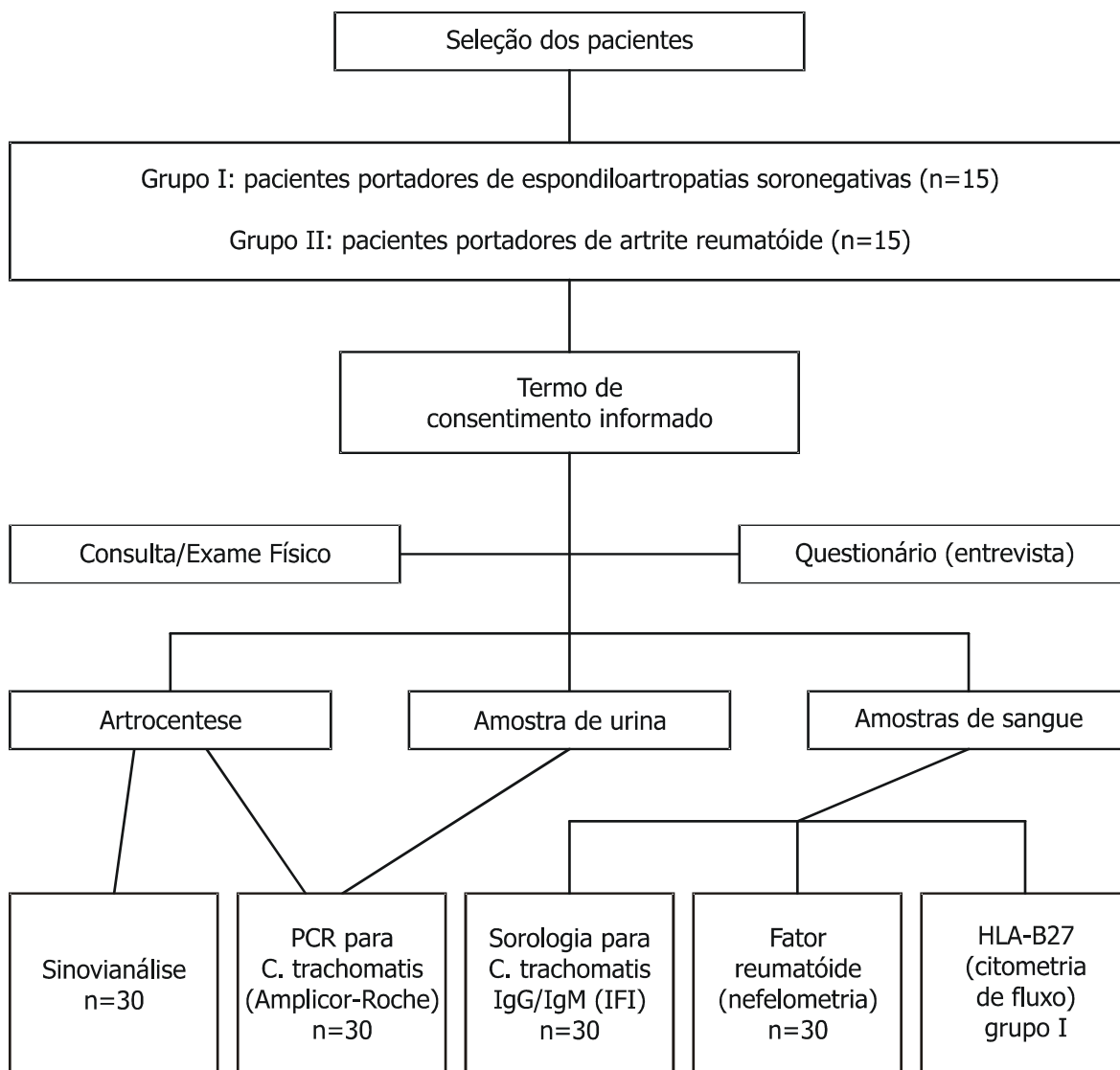


Figura 1: Fluxograma do estudo.

3.2 Coleta das amostras

Durante a consulta o paciente foi convidado a participar da pesquisa, após esclarecê-lo que se submeteria a uma avaliação médica e que seriam coletadas amostras de sangue, urina e punção articular (artrocentese). A artrocentese foi realizada no joelho, segundo as normas preconizadas por Gater (Gater et al. 1995), obedecendo-se métodos rigorosos de assepsia e anti-sepsia e uso de agulha adequada para o tamanho da articulação acometida. Para a colheita do líquido sinovial foi utilizada a técnica de anestesia com injeção subcutânea de xylocaína 2% sem vasoconstrictor. O líquido sinovial foi coletado em três tubos, dois contendo anticoagulante (EDTA) e um sem anticoagulante. Em cada tubo foram adicionados pelo menos 3 mL da amostra. Dois tubos foram enviados para laboratório especializado na realização da citologia sinovial com citometria, exame bioquímico (glicose, proteínas), citometria qualitativa e quantitativa e pesquisa do fator reumatóide. Também foi realizada a cultura para bactérias anaeróbicas, aeróbicas e fungos, além da bacterioscopia (Ziehl-Neelsen e BAAR).

Foram coletados em recipiente estéril 10mL de urina do 1º jato, com um intervalo de no mínimo 2 horas entre a última micção e a coleta, que juntamente com uma amostra do líquido sinovial contendo EDTA, foram encaminhadas, em recipiente refrigerado, para o Laboratório de Imunologia Celular do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG para a pesquisa do DNA de *C. trachomatis*.

Também foram coletados 10 mL de sangue periférico, 5mL em tubo contendo anticoagulante ACD (ácido cítrico, citrato de sódio e dextrose) para a realização da tipagem do antígeno HLA-B27 e 5mL em tubo sem anticoagulante para a realização da sorologia para *C. trachomatis* e a pesquisa do fator

reumatóide.

3.3 Questionário

Após assinar o termo de consentimento informado e realizar o exame clínico e coleta de amostras, o paciente respondeu a um questionário na forma de entrevista contendo questões sócio-demográficas, de comportamento sexual e presença de sintomas (Anexo I).

3.4 PCR para *C. trachomatis*

A PCR foi realizada no líquido sinovial e na urina empregando-se o kit CT/NG AmpliCor/Roche que utiliza os primers CP24 e CP27 para definir uma seqüência de aproximadamente 207 nucleotídeos dentro do plasmídeo críptico da *C. trachomatis*. Os procedimentos laboratoriais seguiram as instruções do fabricante indicadas para a análise de amostras de urina. Após a coleta das amostras (líquido sinovial e urina), estas foram separadas em alíquotas e armazenadas a -80°C até o processamento. A seguir, 50 μL da amostra processada contendo DNA, juntamente com 50 μL de Master Mix foram transferidos para o tubo de reação. As amplificações foram feitas em termociclador Perkin-Elmer GeneAmp PCR System 2400. Os controles positivos e negativos, fornecidos pelo kit, além do controle interno do teste (CI), foram incluídos em cada série de testes realizados. A falha na detecção do CI após a amplificação indica a presença de alguma substância inibidora da enzima Taq DNA

polimerase na amostra.

3.5 Pesquisa de anticorpos IgM e IgG anti-*C trachomatis*

A sorologia foi realizada por imunofluorescência indireta (IFI), empregando o kit *Chlamydia trachomatis* – Spot IF (bioMérieux, France) de acordo com as instruções do fabricante. As amostras foram colocadas em uma lâmina com o substrato de *C. trachomatis* (sorovariedade L2). Os anticorpos anti - *C. trachomatis* fixados ao antígeno foram revelados por uma globulina anti-humana apropriada marcada com fluoresceína. Foram consideradas como positivas as amostras com títulos para IgG $\geq 1/16$ e IgM $\geq 1/8$.

3.6 Pesquisa do antígeno HLA-B27

A tipagem do HLA-B27 foi realizada nos 15 pacientes com EASN através de citometria de fluxo. Os anticorpos monoclonais anti-HLA-B27 e anti-HLA-B7 foram fornecidos pela Immunotech (Marseille, France) e para a leitura foi empregado o citômetro de fluxo (FACS can, Becton Dickinson – San José USA).

3.7 Dosagem do fator reumatóide

O fator reumatóide foi quantificado através de nefelometria utilizando o kit Rheumatoid Factor (Beckman Coulter – USA), considerando como valores de referência para sua positividade títulos ≥ 20 UI/mL. Os testes foram realizados em nefelômetro Array 360 (Beckman Coulter – USA).

3.8 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital Geral de Goiânia (HGG) – Alberto Rassi, sendo o protocolo nº 019/02 (Anexo II). Os pacientes que apresentaram PCR positiva para *C. trachomatis* foram tratados com doxiciclina 200 mg/dia por quatro semanas.

3.9 Análise dos dados

O processamento e análise dos dados foram realizados usando o programa Epi-Info (versão 6.0 e 2000). Foi feita a análise descritiva de todas as variáveis, por meio da distribuição de frequência e cálculos das médias, quando pertinentes. A presença de anticorpos IgG anti-clamidiais foi comparada nos dois grupos estudados através do teste do χ^2 . A média de idade entre os dois grupos foi comparada empregando o teste t de Student.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes estudados

4.1.1 *Dados sócio-demográficos*

O grupo I foi constituído por 15 pacientes portadores de espondiloartropatias, sendo 9 classificados como EI e 6 como ARe. O grupo II foi composto por 15 pacientes portadores de artrite reumatóide. O tempo de duração da doença no grupo I variou de 7 dias a 8 meses, enquanto no grupo II esta variação foi de 6 meses a 23 anos. A média de idade (\pm DP) do grupo I foi de $37,6 \pm 2,6$ anos, enquanto a do grupo II foi de $42,7 \pm 3,2$ anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupo ($p > 0,05$).

O sexo feminino predominou igualmente nos dois grupos (73,5%). Dos 15 pacientes do grupo I, a maioria era casada ou vivia em união consensual (80,5%); o mesmo foi observado no grupo II (53,3%). Quatro pacientes do grupo I (26,7%) tinham curso superior completo ou incompleto. Um terço dos pacientes do grupo II cursou até a 4ª série do 1º grau (Tabela 1).

Tabela 1: Características sócio-demográficas e de comportamento sexual dos pacientes com espondiloartropatias (grupo I, n=15) e dos pacientes com artrite reumatóide (grupo II, n=15).

Variável	Grupo I n (%)	Grupo II n (%)
Idade (anos)		
18-24	02 (13,4)	02 (13,3)
25-40	05 (33,3)	04 (26,7)
41-60	08 (53,3)	09 (60,0)
Sexo		
Feminino	11 (73,3)	11 (73,3)
Masculino	04 (26,7)	04 (26,7)
Estado		
Civil		
Casado/união consensual	12 (80,0)	08 (53,3)
Solteiro	03 (20,0)	07 (43,7)
Grau de		
Escolaridade		
(anos)		
< 5	02 (13,3)	05 (33,3)
5-8	05 (33,3)	03 (20,0)
9-11	04 (26,7)	06 (40,0)
> 11	04 (26,7)	01 (6,7)
Duração da doença		
Dias (7-30)	05 (33,3)	-
Meses (2-10)	10 (66,7)	04 (26,7)
Ano(s) (1-23)	-	11 (73,3)

4.1.2 Acometimento articular

Oitenta por cento dos pacientes (12/15) do grupo I tiveram oligoartrite

como apresentação articular, enquanto no grupo II, 100% dos pacientes apresentaram poliartrite.

Os joelhos estavam acometidos em todos os pacientes dos dois grupos, seguidos dos tornozelos. Quatro pacientes do grupo I (26,7%) apresentaram comprometimento radiológico das articulações sacroilíacas e três (20,0%) de calcâneos (entesopatia) (Tabela 2). Dos quatro pacientes que apresentaram sacroiliíte, três tiveram envolvimento unilateral e um bilateral. O diagnóstico de espondilite anquilosante nestes pacientes não se confirmou por falta de critérios.

Tabela 2: Articulações acometidas em pacientes com espondiloartropatias (grupo I, n=15) e artrite reumatóide (grupo II, n=15).

Articulações	Grupo	
	I n (%)	Grupo II n (%)
Joelho (s)	15 (100,0)	15 (100,0)
Tornozelo (s) ^a	12 (80,0)	14 (93,3)
Pé (s)	01 (6,7)	10 (66,7)
Mão (s)	01 (6,7)	12 (80,0)
Punho (s)	01 (6,7)	13 (86,7)
Coluna lombar	04 (26,7)	-
Coluna cervical	-	02 (13,4)
Sacroilíaca (s) ^a	04 (26,7)	-
Ombro (s)	-	07 (46,7)
Cotovelo (s)	-	05 (33,3)
Quadril (s)	02 (13,4)	05 (33,3)
Entesopatia	03 (20,0)	-
Temporomandibular (es)	-	01 (6,7)

^a – confirmado radiologicamente.

4.1.3 Manifestações extra-articulares

Dois pacientes do grupo I (13,4%) tiveram como comprometimento ocular, uveíte anterior, enquanto um do grupo II (6,7%) apresentou antecedente de episclerite. Quadro de cervicite esteve presente em sete pacientes do grupo I (46,7%) e manifestou-se antes do início do quadro articular. No grupo II, uma paciente (6,7%) também relatou cervicite antes do início do comprometimento articular e dois pacientes apresentaram nódulos subcutâneos. Todos os pacientes do grupo II com manifestações extra-articulares tinham fator reumatóide positivo (66,7%).

4.2 Resultados da PCR para *C. trachomatis*

O DNA da *C. trachomatis* foi detectado em uma amostra (A2) do líquido sinovial do grupo I (6,7%) e em duas amostras (A16 e A17) de urina do grupo II (13,3%). Um dos pacientes (A16), apresentou título elevado de anticorpos IgG anti-clamídeos (1/256). Contudo, isso não ocorreu nos outros pacientes com PCR positiva para *C. trachomatis* (Tabela 3).

A inibição da PCR, evidenciada pelo uso do CI, foi observada em apenas três (10,0%) das 30 amostras de líquido sinovial e todas elas eram de pacientes portadores de artrite reumatóide. Em nenhuma das amostras de urina ocorreu inibição. Após diluição a 1/10 e nova amplificação, todas as amostras que haviam apresentado inibição na PCR foram negativas para o DNA de *C. trachomatis* e

amplificaram adequadamente o CI da reação.

4.3 Avaliação de anticorpos IgG e IgM anti-clamídiais através de IFI

Os anticorpos IgG anti-clamídiais foram detectados em três amostras do grupo I (20,0%) e em cinco do grupo II (33,3%), sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os títulos de anticorpos IgG no grupo I variaram de 1/32 a 1/128, enquanto no grupo II a variação foi de 1/16 a 1/256. Oitenta por cento desses anticorpos estavam presentes em pacientes do sexo feminino. A pesquisa dos anticorpos IgM anti-clamídiais foi negativa em todos os pacientes dos dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Características e resultados individuais da população estudada

Identificação do paciente	Grupo de estudo ^a	Idade	Sexo	Duração da doença / Início da efusão ^b	IgG anti-C. trachomatis ^c	PCR para C. trachomatis LS ^d /urina	Fator reumatóide ^e	HLA-B27
A1	Grupo I EI	44	F	14 d / 14 d	SNR ^g	-	< 20	+
A2	Grupo I Are	49	F	2 m / 2 m	SNR	+ (LS)	< 20	-
A4	Grupo I EI	32	F	4 m / 3 s	SNR	-	< 20	+
A5	Grupo I Are	23	F	30 d / 30 d	SNR	-	< 20	+
A6	Grupo I Are	51	M	8 m / 1 m	SNR	-	< 20	-
A10	Grupo I EI	41	F	3 m / 1 m	SNR	-	< 20	-
A11	Grupo I EI	28	M	2 m / 2 m	SNR	-	< 20	-
A12	Grupo I EI	34	F	4 m / 2 m	1:128	-	< 20	-
A14	Grupo I EI	29	F	3 m / 3 m	SNR	-	< 20	-
A19	Grupo I Are	48	F	2 m / 2 m	1:32	-	< 20	-
A22	Grupo I EI	46	M	6 m / 2 m	SNR	-	< 20	-
A25	Grupo I EI	34	M	21 d / 4 d	SNR	-	< 20	-
A27	Grupo I Are	18	F	7 d / 7 d	SNR	-	< 20	-
A28	Grupo I Are	42	F	30 d / 3 d	SNR	-	< 20	+
A29	Grupo I EI	45	F	6 m / 6 m	1:64	-	< 20	-
A3	Grupo II	56	M	9 m / 2 s	SNR	-	413	NR
A7	Grupo II	59	M	10 m / 3 s	SNR	-	< 20	NR
A8	Grupo II	34	F	1 a / 2 m	1:16	-	< 20	NR
A9	Grupo II	41	F	1 a / 1 m	1:16	-	361	NR
A13	Grupo II	24	F	7 m / 1 m	1:32	-	< 20	NR
A15	Grupo II	41	F	2 a / 1 m	SNR	-	377	NR
A16	Grupo II	20	M	4 a / 1 m	1:256	+ (urina)	< 20	NR
A17	Grupo II	53	F	6 m / 6 m	SNR	+ (urina)	93	NR
A18	Grupo II	60	F	23 a / 2 m	SNR	-	38	NR
A20	Grupo II	30	F	4 a / 3 s	SNR	-	< 20	NR
A21	Grupo II	34	F	1 a / 1 a	SNR	-	< 20	NR
A23	Grupo II	40	M	3 a / 1 m	1:64	-	< 20	NR
A24	Grupo II	53	F	13 a / 2 m	SNR	-	87	NR
A26	Grupo II	51	F	12 a / 1 m	SNR	-	89	NR
A30	Grupo II	45	F	4 a / 2 s	SNR	-	23	NR

^a - Grupo I - EASN
 - Grupo II - AR
 EI - espondiloartropatia indiferenciada
 Are - Artrite reativa
 AR - Artrite reumatóide

^b - dias
 - semanas
 - mês (es)
 - ano (s)
 - positivo: título ≥ 1:16

^e - positivo ≥ 20UI/mL
 - SNR - soro não reagente
 - LS - líquido sinovial
 - NR - não realizado

4.4 Antígeno HLA-B27

O HLA-B27 foi pesquisado somente no grupo das espondiloartropatias. Dos 15 pacientes, quatro foram positivos para esse antígeno (26,7%), três deles foram classificados como EI (3/9 – 33,3%) e um como ARe (1/6 – 16,6%) (Tabela 3). Nenhum dos quatro pacientes apresentava anticorpos anti-clamidiais. Todos eles tinham comprometimento das articulações sacroilíacas (100,0%), dois entesopatia de calcâneos (50,0%) e um história prévia de uveíte anterior (25,0%).

4.5 Fator reumatóide

O fator reumatóide foi quantificado em toda a população do estudo. Dos 15 pacientes do grupo II, oito (53,3%) foram positivos no soro em títulos que variaram de 23 a 413 UI/mL (Tabela 3). Este marcador não estava presente no soro de pacientes do grupo I.

4.6 Análise do líquido sinovial

As 30 amostras de líquido sinovial apresentaram resultados negativos na pesquisa de cristais, bem como na bacterioscopia (Gram, BAAR) e culturas (germes inespecíficos, gonococos, *Mycobacterium tuberculosis* e fungos). No grupo I, os leucócitos variaram de 270 a 15.680/uL, com uma média de 3.860/uL.

Os polimorfonucleares neutrófilos de 0 a 90,0%, com uma média de 45,2%. No grupo II, os leucócitos variaram de 1.040 a 24.000/uL, com uma média de 6.412/uL. Os polimorfonucleares neutrófilos de 5,0 a 90%, média de 65,5%. O tipo predominante para o líquido sinovial nos dois grupos foi o inflamatório (tipo II). Para comparação ver anexo III. Os aspectos do líquido sinovial da população estudada estão listados no anexo IV.

5 DISCUSSÃO

Os estudos que envolvem a associação entre *C. trachomatis* e artrite apresentam resultados conflitantes. Neste trabalho foram avaliadas duas modalidades de artrite inflamatória. O grupo I foi composto de pacientes portadores de espondiloartropatias, cuja relação causal com a *C. trachomatis* é melhor documentada e o grupo II constituído por pacientes com artrite reumatóide, onde o papel da *C. trachomatis* não foi ainda estabelecido.

No presente estudo, a pesquisa de *C. trachomatis* foi realizada, no líquido sinovial e na urina, empregando-se a PCR (Amplicor/Roche), teste que amplifica o DNA plasmidial e que apresenta alta sensibilidade e especificidade (Black 1997, CDC 2002). O DNA foi evidenciado apenas em uma amostra de líquido sinovial do grupo I, de um paciente com ARe (6,7%). Resultado semelhante ao de Kuipers et al. (2002), que também utilizaram a PCR Amplicor/Roche e encontrou uma amostra positiva, em 21 analisadas de pacientes com a mesma patologia (4,8%). Nesse mesmo estudo, os autores obtiveram apenas dois resultados positivos para o DNA clamidial em 79 pacientes com EI (2,5%). Contudo, Nikkari et al. (1997), empregando a mesma técnica de PCR, não encontraram nenhuma amostra positiva para *C. trachomatis* no líquido sinovial de 12 pacientes com ARe.

Esse resultado está de acordo com os de outros estudos como o de Wordsworth et al. (1990), que também não detectaram o DNA plasmidial, empregando PCR desenvolvida pelos autores, em nove articulações de pacientes com ARe. Alguns pesquisadores que realizaram PCR no líquido sinovial, tendo

como alvo o DNA da MOMP também não obtiveram resultado positivo em pacientes com ARe (Poole et al. 1992, Detanico et al. 2002).

Segundo a literatura, a não detecção do DNA de *C. trachomatis* no líquido sinovial de pacientes com artrite reativa pode ser explicada por várias hipóteses: a) a resposta inflamatória pode ocorrer na ausência da clamídia na articulação; b) a bactéria pode estar presente em quantidades inferiores à sensibilidade da reação utilizada. A escolha de novos *primers* que amplifiquem regiões diferentes do DNA da *C. trachomatis* pode ser utilizada como uma estratégia para se aumentar a sensibilidade do método; c) é possível que a bactéria se encontre mais localizada no tecido do que no líquido sinovial; d) a clamídia intra-articular pode perder plasmídios e também o gene da MOMP em consequência do tratamento com antimicrobianos; e) a bactéria intacta pode se desintegrar rapidamente antes do estabelecimento da artrite, podendo não ser mais detectada a partir da quarta semana da infecção primária (Saiki et al. 1988, Wordsworth et al. 1990, An et al. 1992, Poole et al. 1992, Taylor – Robinson et al. 1992, An & Olive 1994, Bas et al. 1995, Branigan et al. 1996, Detanico et al. 2002).

A presença de inibidores da enzima *Taq* DNA polimerase em amostras de líquido sinovial e de urina também pode ser um fator responsável pelos resultados negativos da PCR, porém, em nosso estudo, esta hipótese foi descartada porque foi empregado o controle interno do teste, que revela a presença de inibidores da PCR na amostra (Bassiri et al. 1997, Rosenstraus et al. 1998). A inibição ocorreu em apenas três amostras de líquido sinovial, desaparecendo quando foram diluídas a 1/10 e submetidas a nova amplificação, como sugerido por Mahony et al. (1998) para amostras de urina. Assim, todas as amostras retestadas foram

negativas para *C. trachomatis* e amplificaram adequadamente o CI da reação de PCR. Um aspecto interessante dessa observação foi que as três amostras do líquido sinovial eram de pacientes portadores de artrite reumatóide, o que sugere que o líquido sinovial destes pacientes possa apresentar maior quantidade de inibidores.

Por outro lado, vários autores que também pesquisaram a presença de ácidos nucleicos da *C. trachomatis* no líquido sinovial de pacientes com EI e AR e obtiveram positividade bem superiores às encontradas no presente estudo, que variaram de 17,3 a 60%, seja para o DNA plasmidial (Pacheco-Tena et al. 2001), para o gene da MOMP (Bas et al. 1995, Schnarr et al. 2001, Kuipers et al. 2002) ou ainda para o RNA ribossomal (Wilkinson et al. 1998, Wilkinson et al. 1999). Uma justificativa para a grande variabilidade nos resultados da PCR é que não existe, até o presente momento, padronização nas técnicas de amplificação de ácidos nucleicos clamidiais pelos grupos que estudam o envolvimento da clamídia com artrites inflamatórias, ou seja, cada laboratório adota seu próprio método de extração do DNA, amplificação e detecção (uso da PCR *in house*, kits comerciais), que varia amplamente entre os grupos de pesquisa (Freise et al. 2001).

Neste estudo, o DNA da *C. trachomatis* foi detectado em duas amostras de urina de pacientes com AR (13,3%), dados que diferem dos de Schnarr et al. (2001). Esses autores não observaram nenhuma urina positiva, em pacientes com AR, empregando a técnica de LCR (Abbott) que também amplifica o DNA clamidial. Nesse mesmo estudo quando a PCR foi realizada no líquido sinovial e direcionada para um alvo diferente (MOMP), também foi negativa em todos os pacientes (Schnarr et al. 2001). Esses resultados concordam com os de outros

autores que também pesquisaram o DNA da MOMP no líquido sinovial de pacientes com AR (Detanico et al. 2002).

Em outros trabalhos realizados em pacientes com AR, alguns autores conseguiram detectar o DNA da *C. trachomatis* no líquido sinovial, empregando como alvo o gene 16s do rRNA. As taxas de prevalência encontradas foram 38,8% (7/18 amostras) (Wilkinson et al. 1999) e 14,3% (3/21 amostras) (Pando et al. 1995). Os últimos autores também evidenciaram o DNA clamidial no tecido sinovial (24,0%).

No presente estudo, os anticorpos séricos IgG e IgM anti-clamidiais foram detectados e quantificados utilizando-se a técnica de IFI. Os anticorpos da classe IgM não foram encontrados em nenhuma das amostras de ambos os grupos. Os anticorpos IgG foram detectados em 20,0% dos pacientes do grupo I e em 33,3% do grupo II, sem diferença estatisticamente significativa quanto à positividade entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores em pacientes com EI (22% e 25,8%, respectivamente) (Erlacher et al. 1995, Wilkinson et al. 1998).

Entretanto, Bas et al. (1996) pesquisando anticorpos IgG e IgM anti-clamidiais no soro e no líquido sinovial, em uma população de 26 portadores de EI, encontraram um percentual menor de positividade (de aproximadamente 15%), tanto para anticorpos da classe IgG quanto IgM. Não houve discrepância quanto à detecção dos anticorpos no soro e no líquido sinovial. Por outro lado, taxas maiores de positividade foram encontradas por Bas & Vischer (1998), ao avaliarem um grupo de 30 pacientes com EI. Naquela população, empregando o teste de ELISA, a positividade para IgG anti-LPS foi de 63% e para IgG anti-MOMP

foi de 17%. Ximenes et al (1996) em um estudo com 40 pacientes com Are, detectaram anticorpos IgG anti-*C. trachomatis* em 34,7% e IgM em 13,0%. Nikkari et al. (2001), encontraram taxas elevadas de anticorpos IgG anti *C. trachomatis* (83,0% - 19/23) em pacientes com Are induzidos por *C. trachomatis* e que apresentavam cultura ou antígenos positivos. Em pacientes com AR estes mesmos autores mostraram positividade para IgG anti *C. trachomatis* de 32,0% - 8/23, resultados semelhantes aos deste trabalho. No presente estudo, assim como no de Wilkinson et al. (1998) não foi possível estabelecer correlação entre a presença de anticorpos e a detecção do DNA, devido ao pequeno número de pacientes com PCR positiva.

O valor da detecção de anticorpos anti-clamidiaes no diagnóstico da EI e ARe é controverso, porque esses anticorpos são freqüentes na população em geral (Erlacher et al. 1995, Bas & Vischer 1998, Machado 2002). Uma explicação para isto é que na infecção genital por *C. trachomatis*, após a soroconversão, os títulos de anticorpos IgG alcançam seu pico em algumas semanas e podem persistir por anos, mesmo após o tratamento efetivo, ou decrescerem lentamente, dependendo da sensibilidade do teste sorológico empregado (Clad et al. 2000).

O antígeno HLA-B27 é considerado como um marcador genético associado às espondiloartropatias. Sua incidência varia de acordo com a metodologia empregada (microcitotoxicidade, citometria de fluxo ou PCR), com a população estudada (peruanos 1,1%), Angulo et al. (2000) e com o tipo de doença (por exemplo: 95% em caucasianos com espondilite anquilosante), (Brown et al. 1997). Neste estudo, a positividade para o HLA-B27 no grupo das espondiloartropatias foi de 26,7% (4/15). Três pacientes apresentaram EI (3/9 –

33,3%) e um tinha ARe (1/6 – 16,6%). Prevalência menor para este marcador foi encontrada por Bas et al. (1995), que avaliaram 14 pacientes com EI e o HLA-B27 foi identificado em apenas dois deles (14,3%). Por outro lado, um índice maior foi observado por Sampaio Barros et al. (1998) que, num grupo de 54 pacientes com esta mesma doença, obtiveram 54% de positividade para este antígeno. Na ARe, a comparação de nossos resultados com os de outros estudos, também mostra variação: Cuchacovich et al. (2002), utilizando a técnica de microcitotoxicidade, somente um (6,7%) em 15 pacientes apresentou HLA-B27 positivo. Entretanto, Poole et al. (1992) encontraram este antígeno em 12 de 17 indivíduos (70,5%).

Os quatro pacientes que, no presente estudo expressavam o HLA-B27, tiveram comprometimento das articulações sacroilíacas (100,0%). Destes, três apresentaram entesopatia de calcâneos (66,7%) e um história prévia de uveíte anterior (25,0%). Estes dados estão de acordo com o trabalho de Sieper & Kingsley (1996), que sugeriram que o HLA-B27 está mais associado com sacroiliite e entesopatias do que com sinovite. Observações confirmadas por Leirisalo - Repo & Suoranta (1988) em pacientes com envolvimento das articulações sacroilíacas, mas não com artrite periférica, induzida por *Yersinia*.

No presente estudo, nenhum paciente com positividade para o antígeno HLA-B27 apresentou o DNA de *C. trachomatis* pela PCR. Resultados similares aos de Wilkinson et al. (1998) que não observaram esta correlação no líquido sinovial de pacientes com EI e também Cuchacovich et al. (2002) na ARe. Todavia, Bas et al. (1995), pesquisando 27 indivíduos com EI encontraram o DNA bacteriano no líquido sinovial de dois pacientes (7,4%) e o HLA-B27 estava presente em um deles.

Esta é a primeira pesquisa realizada no Brasil envolvendo a detecção do DNA plasmidial da *C. trachomatis*, no líquido sinovial e urina, em pacientes com doenças artritogênicas como as espondiloartropatias e AR. Uma possível limitação do estudo foi o uso de uma única técnica de PCR, embora seja considerada pela literatura como a mais sensível, tanto para amostras endocervicais e uretrais (Loeffelholz et al. 1992, Ossewaarde et al. 1992), como para amostras de líquido sinovial (Bas et al. 1995). A amplificação do DNA cromossomal (como o gene da MOMP, por exemplo) ou do RNA ribossomal poderia aumentar a positividade para *C. trachomatis*, na população estudada.

6 CONCLUSÕES

- A detecção do DNA da *Chlamydia trachomatis* por PCR foi baixa, tanto nas espondiloartropatias como na artrite reumatóide. Entretanto, esta bactéria não pode ser excluída como agente causal ou reativador do quadro articular.
- Os anticorpos IgG anti-clamidiaes foram encontrados em mais de um quarto da população do estudo, sendo que o maior título ocorreu quando o DNA clamidial estava presente. Os anticorpos IgM não foram detectados em nenhum paciente com espondiloartropatias ou artrite reumatóide.
- O antígeno HLA-B27 foi mais freqüente nos pacientes com EI e associou-se com sacroiliite. Entretanto, não correlacionou-se com a presença do DNA clamidial.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS²

Albani S, Carson DA, Roudier J 1992. Genetic environmental factors in the immune pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 18; 749.

Albani S, Carson DA 1997. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions – A Textbook of Rheumatology. 13th ed. Baltimore, *Williams & Wilkins* 979-992.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M 1990. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 57: 85.

An Q, Radcliffe G, Vassalo R, Buxton D, O'Brien WJ, Pelletier DA., Weisburg W.G. et al. 1992. Infection with a plasmid-free variant *Chlamydia* related to *Chlamydia trachomatis* identified using multiple assays for nucleic acid detection. *J Clin Microbiol* 30: 2814-2821.

An Q, Olive M 1994. Molecular cloning and nucleic acid sequencing of *Chlamydia trachomatis* 16S rRNA genes from patients samples lacking the cryptic plasmid. *Molecular and Cellular Probes* 8(5): 429-435.

Angulo J, Castro F, Quispe E, Espinoza LR 2000. A clinical profile of reactive arthritis in a Peruvian series: a pilot study. *J Clin Rheumatol* 6: 128 – 35.

² Segundo as normas da Revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

Araújo RSC 2001. Estudo da infecção genital por *Chlamydia trachomatis* em adolescentes e jovens do sexo feminino no distrito sanitário leste do município de Goiânia: prevalência e fatores de risco (Mestrado). Goiânia: Universidade Federal de Goiás. 49

Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-24.

Awada H, Baddoura R, Naman R, Klayme S, Mousour I, Tamouza R, Marzais F, Raffoux C, Toubet A, Charron D 1997. Weak association between HLA-B27 and the spondyloarthropathies in Lebanon. *Arthritis Rheum* 40: 3888-3898.

Bas S, Griffais R, Kvien TK, Glennas A, Melby K, Vischer TL 1995. Amplification of plasmid and chromosome *Chlamydia* DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthropathies. *Arthritis & Rheumatism*, 38(7) 1005-1013.

Bas S, Cunningham T, Kvien TK, Glennas A, Melby K, Vischer TL 1996. Synovial fluid and serum antibodies against *Chlamydia* in different forms of arthritis: Intra-articular IgA production in *Chlamydia* sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 35: 548-552.

Bas S, Vischer TL 1998. *Chlamydia trachomatis* antibody detection and diagnosis

of reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 37(10): 1054-9.

Bassiri M, Mardh P-A, Domeika M 1997. The European *Chlamydia* Epidemiology Group; Multiplex AMPLICOR PCR screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women attending non-sexually transmitted disease clinics. *J Clin Microbiol* 35(10): 2556-2560.

Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI 1994. Persistent *Chlamydia*: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Rev Microbiol* 58: 686-699.

Black, MC 1997. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Rev Clin Microbiol* 10(1): 160-84.

Boyer GS, Templin DW, Bowier A, Lawrence RC, Heyse SP, Everett DF, Cornoni-Huntley JC, Goring WP 1997. Class I HLA antigens in spondyloarthritis: observations in Alaskan Eskimo patients and controls. *J Rheumatol* 24: 500-506.

Brandt J, Bolow M, Häberle J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A et al. 1997. The clinical spectrum of patients with inflammatory back pain and peripheral arthritis of the lower limbs: high frequency of undifferentiated spondyloarthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 40(suppl): S64.

Branigan PJ, Gerard HC, Hudson AP, Schumacher HJ 1996. Comparison of synovial tissue and synovial fluid as the source of nucleic acids for detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction. *Arthritis & Rheumatism. American*

College of Rheumatology, 39: 1740-1746.

Brown MA, Pile KD, Kennedy LG et al 1997. A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41: 588-595.

Centers for Disease Control and Prevention 2000. *Chlamydia* (STD). Some Facts about *Chlamydia*. April 2000. <http://www.cdc.gov/health/diseases.htm>.

Centers for Disease Control and Prevention 2002. Screening Tests To Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections – 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 51: 1-48.

Clad A, Freidank HM, Kunze M, Schonoeckel U, Hofmeier S, Flecken U, Petersen EE 2000. Detection of seroconversion and persistence of *Chlamydia trachomatis* antibodies in five different serological tests. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 932-937.

Cuchacovich R, Japa S, Huang WQ, Calvo AS, Veja L et al. 2002. Detection of bacterial DNA in Latin American Patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction and sequencing analysis. *J Rheumatol* 29: 7.

Cush JJ, Lipsky PE 1993. Reiter's syndrome and reactive arthritis. In McCarty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and allied conditions. 12 th ed*. Philadelphia: Lea & Febiger 1061-78.

Detanico T, Sabrito AC, Keirseman M, Chies JAB, Bonorino C 2002. Um modelo para estudo da imunomodulação em pacientes com artrite reativa. *Rev Bras Reumatol* 42(5): 277 – 84.

Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, et al. 1991. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of espondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34: 1218.

Erlacher L, Wintersberger W, Menschik M, Benk-Studnicka A, Machold K, Stanek G, et al. 1995. Reactive arthritis: urogenital swab culture is the only useful diagnostic method for the detection of the arthritogenic infection in extra-articular asymptomatic patients with undifferentiated oligoarthritis. *Br J Rheumatol* 34: 838-842.

Fioravante FCR 2003. Estudo da prevalência e dos fatores de risco associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* em conscritos do Exército no Município de Goiânia, Goiás. (Mestrado). Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 45 pgs.

Ford DK, Reid GD, Magge S, Schumacher HR 1988. Synovial Lymphocyte response to chlamydial Stimulation associated with intrasynovial chlamydial antigen in a patient with "rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 31(7): 915-917.

Fox B, Sahuquillo J, Poca MA, Huhuet P, Lience E 1997. Reactive arthritis with a severe lesion of the cervical spine. *Br J Rheumatol* 36: 126-129.

Freise J, Gérard HC, Bunke T, Whittum-Hudson JA, Zeidler H, Köhler L, Hudson AP et al. 2001. Optimised sample DNA preparation for detection of *Chlamydia trachomatis* in sinovial tissue by polymerase chain reaction and ligase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 60: 140-145.

Fuchs HA, Sergent JS 1997. Rheumatoid Arthritis: the clinical picture. In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions – A Textbook of Rheumatology. 13th ed. Baltimore, *Williams & Wilkins*, 1041-70.

Gaston JSH, Life PF, Bailey LC, Bacon PA 1989. In vitro responses to a 65-kilodalton mycobacterial protein by sinovial T cells from inflammatory arthritis patients. *J Immunol* 143: 2494-500.

Gater R et al 1995. American College of Rheumatology guidelines of performing office sinovial fluid examinations. *J Clin Rheumatol* 1(3): 194-9.

Gatter RA, Schumacher HR 1984. A Practical Handbook of Joint Fluid Analysis. Philadelphia, Lea e Febiger 1-122.

Guaschino S, De Seta F 2000. Update on *Chlamydia trachomatis*. *Ann N Y Acad Sci* 900: 293-300.

Hackstadt T 1999. *Chlamydia* Intracellular Biology, Pathogenesis, and Immunity. *American Society for Microbiology, Washington DC*, 101-138.

Harris ED Jr 1990. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*, 322: 1277-89.

Hülsemann J, Zeidler H 1995. Undifferentiated arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Clin Exp Rheumatol* 13: 37-43.

Ikeda M, Yu DTY 1998. The pathogenesis of HLA-B27 arthritis: role of HLA-B27 in bacterial defense. *Am J Med Sci* 316: 257-63.

Inman RD, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, Hudson AP 2000. *Chlamydia*-associated arthritis. *Curr Opin. Rheumatol* 12: 254-262.

Jalal H, Millar M, Linton C, Dieppe P 1994. Absence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 53: 695-8.

Jaschek G, Gaydos CA, Welsh L E, Quinn TE 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 31: 1209-12.

Jawaheer D, Thomson W, Mac Gregor AJ, et al. 1994. "Homozygosity:" For the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis

concordance in identical twins. *Arthritis Rheum* 37: 681-6.

Karlsson-Parra A, Söderström K, Ferm M, Ivanyi J, Kiessling R, Klareskog L 1990. Presence of human 65 kD heat shock protein in inflamed joints and subcutaneous nodules of RA patients. *Scand J Immunol* 31: 283-8.

Keat A, Thomas B, Dixey J, Osborn M, Sonnex C, Taylor-Robinson D 1987. *Chlamydia trachomatis* and reactive arthritis: the missing link. *Lancet* i: 72-74.

Kirverskhari J, Keltner H, Wuorela M, Soini H, Frankenberg B, Leirisalo-Repo M et al. 1997. False-negative serological HLA-B27 typing results may be due to altered antigenic epitopes and can be detected by polymerase chain reaction. *Br J Rheumatol* 36: 185-189.

Koehler L, Nettelbreker E, Ott N, Drommer W, Zeidler H 1994. Persistent non-productive infection of human peripheral monocytes with *Chlamydia trachomatis* serovar K is due to an intracellular growth arrest at an early stage of chlamydial development. In, Chlamydial infections. Edited by J Orfila, GI Byrne, MA Chernesky, JP Grayston et al. *Soc Ed Escul*.

Kuipers JG, Saathoff BJ, Bialowons A, Köhler L, Wollenhaupt J, Zeidler H 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leukocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 41: 1894-1895.

Kuipers JG, Köhler L, Zeidler H 1999. Reactive or infectious arthritis. *Ann Rheum*

Dis 58: 661-664.

Kuipers JG, Andresen J, Köhler L, Schnarr S, Putschky N, Zeidler H et al. 2002. Evaluation of Amplicor® *Chlamydia* PCR and LCX® *Chlamydia* LCR to detect *Chlamydia trachomatis* in synovial fluid. *Clin Exper Rheumatol* 20: 185-192.

Leirisalo M, Kousa M, Skylv G et al. 1982. Follow-up study on patients with Reiter's diseases and reactive arthritis with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 25: 249-59.

Leirisalo-Repo M, Suoranta H 1988. Ten-year follow-up study of patients with *Yersinia* arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 533-537.

Loeffelholz MJ, Lewinsk CA, Purohit AP, Herman SA, Buonagurio DA, Dragon EA 1992. Detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30: 2847-2851.

Lopez de Castro J A 1998. The pathogenic role of HLA-B27 in chronic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 10: 59-66.

Mac Gregor AJ, Silman AJ 1998. Classification and epidemiology. In: *Klippel JH & Dieppe PA. Rheumatology. 2th ed. London, Mosby, 521 – 526.*

Machado ACS 2002. Estudo da Infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres

inférteis por obstrução tubária ou com antecedente de gravidez ectópica: avaliação imunológica e molecular. (Mestrado). Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 63 pgs.

Mahony J, Chong S, Jang D, Luinstra K, Faugh M, Dalby D et al. 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J Clin Microbiol* 36(11): 3122-3126.

Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB, Cunha MFL, Randominski S, Sampaio GC 1999. Estudo multicêntrico de prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumat*, 33: 169-73.

Ministério da Saúde – MS 2002. Boletim do Ministério da Saúde. <http://www.saude.gov>

Nanagara R, Li F, Beutler AM, Hudson AP, Schumacher HR 1995. Alteration of *Chlamydia trachomatis* biological behavior in synovial membranes: suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 38: 1410-1417.

Nelson HD, Helfand M 2001. Screening for chlamydial infection. *Am J Prev Med* 20: 95-107.

Nikkari S, Puolakkainen M, Yli-Kerttula U, Luukkainen R, Toivanen P, Lehtones OP

1997. Ligase Chain reaction in detection of *Chlamydia* DNA in synovial fluid cells. *Br J Rheumatol* 36: 763-765.

Nikkari S, Puolakkainen M, Närvänen A, Aakre O, Toivanen P, and Leirisalo-Repo M 2001. Use of a Peptide Based Enzyme Immunoassay in Diagnosis of Chlamydia trachomatis Triggered Reactive Arthritis. *J Rheum*; 28:11.

Ossewaarde JM, Rieffe M, Rozemberg-Arska M, Ossnkoppele PM, Nawrocki RP, van Loon AM 1992. Development and clinical evaluation of a polymerase chain reaction test for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 30: 2122-2128.

Pavoneen J, Eggert-Kruse W 1999. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Human Reproduction Update* 5(5): 433-447.

Pacheco-Tena C, Alvarado de la Barrera C, López-Vidal Y, Vázquez-Mellado J, Richaud-Patin Y, Amieva RI et al. 2001. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 40: 920-927.

Palmer H M, Gilroy C B, Thomas B J, Hay P E, Gilchrist C, Taylor-Robinson 1992. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the polymerase chain reaction in swabs and urine from men with non-gonococcal urethritis. *J Clin Pathol* 44: 321-5.

Pando JA, Yarboro C, Ellaban A, Saaibi D, Kanik K, Vilalba L, et al. 1995.

Prevalence of *Chlamydia trachomatis* by PCR in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 38: Suppl 9: S287.

Poole ES, Highton J, Wilkins RJ, Lamont IL 1992. A search for *Chlamydia trachomatis* in synovial fluids from patients with reactive arthritis using the polymerase chain reaction and antigen detection methods. *Br J Rheumatol* 31: 31-34.

Pras E, Schumacher HR, Kastner DL, Wilder RL 1996. Lack of evidence of *Mycobacteria* in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: 2080-1.

Quinn TC 1995. DNA amplification assays: a new standard for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Ann Acad Med Singapore* 24: 627-33.

Rahman MU, Cheema MA, Schumacher HR, Hudson AP 1992^a. Molecular evidence for the presence of *chlamydia* in the synovium of patients with Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 35: 521-9.

Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR Jr 1992^b. *Chlamydia* and Reiter's syndrome (reactive arthritis). *Rheum Dis North Am* 18 (1): 67-79.

Rosenstraus M, Wang Z, Chang S-Y, Debonville D, Spadaro JP 1998. An internal control for routine diagnostic PCR: design, properties, and effect on clinical performance. *J Clin Microbiol* 36(1): 191-197.

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA 1988. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491.

Sampaio-Barros PD, Bértolo MB, Marques Neto JF, Samara AM 1998. Espondiloartropatias soronegativas indiferenciadas. *Rheuma*: 6: 5 – 6.

Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MHS, Persoli L, Coimbra IB, Costallat LTL, Samara AM, and Bértolo MB 2003. Undifferentiated Spondyloarthropathies in Brazilians: Importance of HLA-B27 and the B7-CREG Alleles in Characterization and Disease Progression. *J Rheum* 30:12.

Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. 1973. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288(14): 704-6.

Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV, et al 1988. Light and electron microscopic studies on the sinovial membrane in Reiter's syndrome immunocytochemical identification of *chlamydial* antigen in patients with early disease. *Arthritis Rheum* 31: 937-946.

Schumacher H R 1998. Reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 24: 261-73.

Schumacher HR, Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson AP, Klippel J 1999.

Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in synovium of some asymptomatic volunteers. *Arthritis Rheum* 42: 1281-4.

Secundini R, Scheines EJ, Gusic SE, Riopedre AM, Citera G, Moldonado Cocco JA 1997. Clinico-radiological correlation of enthesitis in seronegative spondyloarthropathies (SNSA). *Clin Rheumatol* 16: 129-132.

Sieper J, Kingsley G 1996. Recent advances in the pathogenesis of reactive arthritis. *Immunol Today* 17(4): 160-3.

Sieper J, Kingsley GH, Märker-Hermann E 1996. A etiological agents and immune mechanism in enterogenic reactive arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 10: 105-21.

Sieper & Braun 1999. Problems and advances in the diagnosis of reactive arthritis. *J Rheumatol* 26: 6.

Statsny P, Ball EJ, Khan MA et al. 1988. HLA-DR4 and other genetic markers in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 27(suppl.II): 132.

Taurog JD 1993. Seronegative spondyloarthropathies. *Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed, Atlanta, Arthritis Foundation, 151.*

Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. 1994. The germ free state presents

development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180: 2359 - 64.

Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS 1992. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive e arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 340: 81-82.

Tchoudomirova K, Nuhov P, Tchapanova A 1998. Prevalence, epidemiological and clinical correlates of genital *Chlamydia trachomatis* infection. *J Euro Acad Dermatol Venereol* 11: 214-220.

Toivanen P, Toivanen A 1999. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 58: 737-741.

Tsoufa G, Rook GAW, van Embden JDA et al 1989. Raised IgG and IgA antibodies to mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 48: 118-23.

Van Eden W, Thole JER, van der Zee R et al. 1988. Cloning of the mycobacterial epitope recognised by T-lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* 33: 171-3.

Warford A et al. 1999. Laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection. In: Cumitech. Washington, D. C.: ASM Press 19A: 2-18.

Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, Braun J, Ward ME 1998. Lack of correlation

between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in sinovial fluid from patients with a range of rheumatic disease and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis & Rheumatism*, 41(5): 845-854.

Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, Sieper J, Braun J, Ward ME 1999. Detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction. *Rheumatology* 38: 260-6.

Wollenhaupt J, Kolbus F, WeiBbrodt H, Schneider C, Krech T, Zeidler H 1995. Manifestations of *Chlamydia* induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol* 13: 453-458.

Wollenhaupt J, Zeidler H 1998. Undifferentiated arthritis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 10: 306-313.

Wordsworth BP, Hughes RA, Allan I, Keat AC, Bell JI 1990. *Chlamydial* DNA is absent from the joints of patients with sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 29: 208-210.

World Health Organization – WHO 2001. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. 1 – 42. <http://www.who.int/emc>

Wright V, Moll JMH 1976. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, *North Holland Publishing Co*, 29.

Wyrick P, Stephens RS, Byrne GI, Christiansen G, et al. (Eds) 1998. Cell biology of *Chlamydia* infection: a journey in the host epithelial cell by the ultimate cellular microbiologist. *International Chlamydia Symposium, San Francisco, Chlamydia Infections*, 69-78.

Ximenes AC, Fernandez RN, Silva NA 1996. Artrite reativa induzida por *Chlamydia trachomatis*: análise clínica, laboratorial e terapêutica. *Rev Bras Reumatol* 36(6): 359-366.

Yu DT, Wiesenhutther CW 2003. Definition and diagnosis of undifferentiated spondyloarthropathy, Reiter's syndrome, and reactive arthritis. In: *UpToDate*, Rose, BD (ed), *UpToDate*, Wellesley, MA.

Zeidler H, Wollenhaupt J 1991. Chlamydia-induced arthritis: the clinical spectrum, serology, and prognosis. In: *HLA-B27 Spondyloarthropathies*. Edited by Lipsy PE, Taurog JD. New York: *Elsevier* 175-187.

Zeidler H, Mau W, Khan MA 1992. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 18: 187-202.

ANEXOS

Anexo I

QUESTIONÁRIO

DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

**NÚMERO DE
IDENTIFICAÇÃO:****GRUPO:**

Nome: _____

Nº. do prontuário: _____

Endereço: _____

Telefone p/ contato: _____

1 - Dados Sócio-demográficos:

1. **Idade:** _____ anos completos

IDADE

2. **Sexo:**

1 () Masculino

2 () Feminino

SEXO

3. **Cor:**

1. () Branco

2. () Negro

3. () Pardo

4. () Outros

COR

4. **Estado Civil:**

ESTCIV

1. () Casado (a)

2. () Solteiro (a)

3. () Vive junto

4. () Divorciado (a) Desquitado (a)

5. **Escolaridade:**

ESCOL

1. () 1ª a 4ª série do 1º Grau

2. () 5ª a 8ª série do 1º Grau

3. () 2º Grau incompleto

4. () 2º Grau completo

5. () Curso superior

6. () Não estudou

II – Comportamento Sexual:

1. Você já teve relações sexuais:

JARE

1. () Sim

2. () Não

2. **Sua primeira relação sexual foi com:**

TRANSA

1. () Namorado (a)

2. () Marido / Esposa, ou pessoa que você vive junto

3. () Amigo (a)
4. () Prostituta
5. () Estranho (a)
6. () Outra pessoa – Quem? _____
7. () Nunca transei

3. Quantos parceiros sexuais você teve durante sua vida? _____ parceiros

VIDA

4. Você teve um novo parceiro nos últimos três meses?

1. () Sim
2. () Não

NOVO

5. Quantos parceiros sexuais você teve durante os últimos três meses?

1. () Um
2. () Dois
3. () Três
4. () Quatro ou mais
5. () Nenhum

3 meses

6. Nos últimos três meses, você teve relação sexual com algum parceiro que tinha secreção no pênis ou parceira que tinha secreção vaginal; dor ao urinar ou outro tipo de doença sexualmente transmissível (DST)?

1. () Sim
2. () Não

RELAC

7. Você já teve alguma doença sexualmente transmissível (DST) no passado?

DST

1. () Sim
2. () Não

8. Se a resposta anterior for “sim”, especificar qual: _____

9. Você usa preservativo nas relações sexuais?

1. () Todas às vezes
2. () Às vezes
3. () Nunca

PRESER

III – Sintomas:

1. Está com corrimento uretral / vaginal?

1. () Sim

2. () Não

CORRI

2. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Veio antes do quadro articular

2. () Coincidiu

3. () Depois do quadro articular

3. Apareceram lesões no pênis / vagina?

1. () Sim

2. () Não

LESO

4. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Dolorosas

2. () Indolores

5. As lesões no pênis / vagina são recidivantes?

1. () Sim

2. () Não

RECID

6. Apareceram lesões na boca?

1. () Sim

2. () Não

BOCA

7. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Dolorosas

2. () Indolores

8. As lesões da boca são recidivantes?

1. () Sim
2. () Não

BORECI

9. Já teve Herpes?

1. () Sim
2. () Não

HERPE

10. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Pênis
2. () Vagina
3. () Boca
4. () Zoster
5. () Ocular

11. Apresentação articular:

1. () Monoarticular
2. () Oligoarticular
3. () Poliarticular
4. () Artrite assimétrica
5. () Sacroilíacas
6. () Coluna vertebral

ARTIC

12. Duração da Artrite:

1. () Dias
2. () Semana (s)
3. () Mês (es)
4. () Ano (s)

DURA

13. Articulação (ções) acometidas:

1. () Joelho (s)
2. () Tornozelo (s)
3. () Pé (s)
4. () Mão (s)
5. () Punho (s)
6. () Coluna lombar
7. () Coluna cervical
8. () Sacroilíaca (s)
9. () Ombro (s)
10. () Cotovelo (s)
11. () Quadril (s)

14. Manifestações extraarticulares:

- MAEX
1. () Ocular
 2. () Intestinal (Diarreia)
 3. () Muco / cutâneo
 4. () Uretrite / cervicite

15. Já teve episódios semelhantes de artrite?

- SEMEL
1. () Sim
 2. () Não

16. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Tratado (a)
2. () Não tratou

IV - Antecedentes:

- Patológicos

1. Tem alguma destas doenças e/ou situação:

- DOENÇA
1. () Diabetes
 2. () Câncer
 3. () AIDS
 4. () Uso de Corticóides

- Familiares

1. Na sua família (pais, irmãos, avós e tios) há alguém com doença reumatológica:

- FAMIL
1. () Artrite Reumatóide
 2. () Lúpus Eritematoso Sistêmico
 3. () Osteoartrose
 4. () Gota
 5. () Fibromialgia
 6. () Artrite de Causa Desconhecida
 7. () Espondilite Anquilosante
 8. () Tem, mas não sabe o diagnóstico
 9. () Febre Reumática
 10. () Não tem

V – Hábitos de vida:

1. É viciado em drogas?

1. () Sim
2. () Não

DROGA

2. Se a resposta anterior for “sim”:

1. () Maconha
2. () Cocaína
3. () Cola
4. () Êxtase
5. () Injetável
6. () Outros

3. Faz uso bebidas alcoólicas?

1. () Sim
7. () Não

BALCO

4. Se a resposta for sim:

1. () Cerveja
8. () Pinga
9. () Conhaque
10. () Vinho
11. () Uísque

Anexo II

Anexo III

Classificação do líquido sinovial

Classificação do líquido sinovial					
Parâmetro \ Tipo		Normal	Não inflamatório (Tipo I)	Inflamatório (Tipo II)	(Tipo III) Séptico
Cor	Amarelo-claro	Amarelo-claro	Amarelo-claro	Amarelo-claro	Escuro
Aspecto	Transparente	Claro	Turvo	Purulento	
Viscosidade	Alta	Alta	Diminuída	Diminuída	
Leucócitos por mm ³	0-200	200-2.000	2.000-50.000	>50.000	
Presença de PMN %	0-25	0-25	25-90	90-100	

Gatter, R.A. & Schumacher, H.R., 1984

Anexo IV

Características do líquido sinovial da população estudada

		PMN Neutrófilos				FR	Mucina	Cristais	Bacterioscopia /Cultura
A1	14.400/uL	90%	10%	47 mg/dL	3,3 g/dL	NR	Grau II	-	-
A2	300/uL	20%	80%	80 mg/dL	3,6 g/dL	NR	Grau III	-	-
A4	4.800/uL	80%	20%	76 mg/dL	4,9 g/dL	NR	Grau II	-	-
A5	1.280/uL	10%	90%	68 mg/dL	4,8 g/dL	NR	Grau II	-	-
A6	7.200/uL	90%	10%	98 mg/dL	3,6 g/dL	NR	Grau II	-	-
A10	800/uL	70%	30%	90 mg/dL	4,2 g/dL	NR	Grau II	-	-
A11	520/uL	60%	40%	92 mg/dL	5,0 g/dL	NR	Grau III	-	-
A12	900/uL	70%	30%	89 mg/dL	4,3 g/dL	NR	Grau II	-	-
A14	6.400/uL	45%	55%	48 mg/dL	4,7 g/dL	NR	Grau II	-	-
A19	270/uL	15%	85%	68 mg/dL	4,0 g/dL	NR	Grau II	-	-
A22	270/uL	20%	80%	102 mg/dL	3,5 g/dL	NR	Grau II	-	-
A25	1.600/uL	0%	100%	91 mg/dL	4,7 g/dL	NR	Grau II	-	-
A27	3.200/uL	20%	80%	62 mg/dL	4,9 g/dL	NR	Grau I	-	-
A28	15.680/uL	88%	12%	47 mg/dL	4,8 g/dL	NR	Grau I	-	-
A29	1.180/uL	0%	100%	86 mg/dL	3,4 g/dL	NR	Grau III	-	-
Grupo II									
A3	7.200/uL	90%	10%	31 mg/dL	4,4 g/dL	480 UI/ml	Grau II	-	-
A7	1.660/uL	0%	100%	98 mg/dL	3,5 g/dL	NR	Grau II	-	-
A8	3.840/uL	80%	20%	81 mg/dL	4,1 g/dL	NR	Grau II	-	-
A9	8.800/uL	90%	10%	60 mg/dL	5,0 g/dL	380 UI/ml	Grau II	-	-
A13	2.080/uL	05%	95%	60 mg/dL	3,6 g/dL	NR	Grau I	-	-
A15	7.840/uL	90%	10%	77 mg/dL	4,1 g/dL	998 UI/ml	Grau II	-	-
A16	1.040/uL	88%	12%	80 mg/dL	6,8 g/dL	NR	Grau II	-	-
A17	6.080/uL	80%	20%	76 mg/dL	3,1 g/dL	281 UI/ml	Grau II	-	-
A18	24.000/uL	80%	20%	40 mg/dL	4,1 g/dL	184 UI/ml	Grau II	-	-
A20	8.80/uL	90%	10%	70 mg/dL	4,4 g/dL	NR	Grau II	-	-
A21	1.040/uL	20%	80%	87 mg/dL	2,8 g/dL	NR	Grau I	-	-
A23	6.720/uL	85%	15%	124 mg/dL	3,1 g/dL	NR	Grau I	-	-
A24	10.400/uL	92%	08%	50 mg/dL	4,9 g/dL	186 UI/ml	Grau II	-	-
A26	3.200/uL	83%	17%	87 mg/dL	3,4 g/dL	104 UI/ml	Grau II	-	-
A30	13.120/uL	90%	10%	17 mg/dL	4,7 g/dL	111 UI/ml	Grau II	-	-

PMN= polimorfonucleares

NR= não reagente

FR= fator reumatóide

Anexo V

A) Critérios de Classificação de Espondiloartropatias Segundo o Grupo Europeu de Estudo da Espondiloartropatia – ESSG - (Dougados et al. 1991).

Dor inflamatória espinhal ou Sinovite (assimétrica ou predominantemente nos membros inferiores) e um ou mais dos seguintes:

- Dor glútea alternante
- Sacroilíte
- Entesopatia
- História familiar positiva
- Psoríase
- Doença inflamatória intestinal
- Uretrite ou cervicite ou diarreia um mês antes da artrite

B) Critérios propostos por Bernard Amor para espondiloartropatias (Amor, B. et al. 1990):

1. Dor lombar ou dorsal noturna com rigidez matinal = 1
2. Oligoartrite assimétrica = 2
3. Dor nas nádegas = 1 ou 2
4. Dedo em forma de salsicha = 2
5. Dor no calcanhar = 2
6. Irite = 2
7. Uretrite ou cervicite não-gonocócica acompanhando, ou um mês antes, o início da artrite = 1
8. Diarréia aguda acompanhando, ou um mês antes, o início da artrite = 1
9. Presença de histórico de psoríase e/ou balanite e/ou doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa, doença de Crohn) = 2
10. Sacroilite (grau >2 se bilateral; grau >3 se unilateral) = 3
11. Presença de HLA-B27 e/ou histórico familiar de espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, uveíte, psoríase ou enterocolopatias crônicas = 2
12. Melhora do quadro algico com drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINH) em menos de 48 horas ou reincidência da dor em menos de 48 horas se AINH forem descontinuadas = 2

Um paciente é considerado como sofrendo de uma espondiloartropatia se a soma da pontuação dos 12 critérios for ≤ 6 .

C) Critérios propostos para o diagnóstico de artrite reativa (Sieper & Braun 1999).

- Artrite assimétrica predominante nos membros inferiores;
- Evidência de infecção precedente / diarreia ou uretrite clínica dentro das 4 semanas anteriores;
- Cultura de fezes positiva;
- Detecção de *C. trachomatis* no primeiro jato urinário da manhã ou em swab urogenital;
- Anticorpos anti-Yersinia e anti-Salmonella para lipopolissacárides ou outros antígenos específicos dos subtipos IgG mais IgA ou IgG mais IgM;
- Anticorpos IgG, IgA e IgM para *C. trachomatis*
- Detecção de DNA clamidial nas articulações por PCR;
- Outras doenças reumatológicas devem ser excluídas.

**D) Critérios de classificação de AR - *American College of Rheumatology*
– revisão 1998 (Arnet et al. 1988).**

	Definição
1. Rigidez matinal	Rigidez matinal na região articular ou periarticular, com duração de pelo menos 1 hora antes da melhora máxima.
2. Artrite de três ou mais regiões articulares	Pelo menos três regiões articulares simultaneamente com aumento de volume de partes moles ou líquido (não somente proliferação óssea isolada), observado por médico. As 14 articulações possíveis são (direita ou esquerda) IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, MTF.
3. Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma área articular aumentada de volume como descrito acima, no punho, MCF ou IFP.
4. Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo da mesma área articular (como no item 2) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral de IFP, MCF ou MTF são aceitas sem absoluta simetria).
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos, sobre proeminência ósseas ou superfícies extensoras, ou em regiões periarticulares, observados por médico.
6. Fator reumatóide sérico	Demonstração de quantidades anormais de fator reumatóide sérico por qualquer método que tenha sido positivo em menos de 5% dos controles normais.
7. Alterações radiográficas	Alterações radiográficas típicas de AR em incidência pósterio-anterior da mão e punho

	nos raios X, devem incluir erosões ou descalcificação óssea mais intensa na área periarticular.
--	---

Com a finalidade de classificação, um paciente tem AR quando preenche pelo menos quatro dos sete critérios acima. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

MCF = metacarpofalangeanas; MTF = metatarsofalangeanas; IFP = interfalangeanas proximais.