



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO
DESENVOLVIMENTO

Manuela Nunes Drehmer

ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES NOS GENES
TNFRSF1A* E *IL28R α
COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

FLORIANÓPOLIS

2019

Manuela Nunes Drehmer

ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES NOS GENES
TNFRSF1A* E *IL28Ra
COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Iliada Rainha de Souza

Coorientadora: Dr^a. Sara Emelie Löfgren

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Drehmer, Manuela Nunes
ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES NOS GENES TNFRSF1A E IL28R?
COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS / Manuela Nunes Drehmer ;
orientadora, Iliáda Rainha de Souza, coorientadora, Sara
Emelie Löfgren, 2019.
205 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento,
Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2. Lúpus
Eritematoso Sistêmico. 3. Artrite Reumatoide. 4. Psoríase.
5. Polimorfismos Genéticos. I. de Souza, Iliáda Rainha. II.
Löfgren, Sara Emelie. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do
Desenvolvimento. IV. Título.

Manuela Nunes Drehmer

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES NOS GENES
TNFRSF1A E *IL28Rα*
COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dr.^a Lia Kubelka Fernandes de Carlos Back
(Laboratório Biogenetika)

Prof.^a Dr.^a Juliana Dal-Ri Lindenau
(Universidade Federal de Santa Catarina)

Dr.^a Alice Heidrich Prompt
(Universidade Federal de Santa Catarina)

Prof. Dr. Geison de Souza Izídio
(Universidade Federal de Santa Catarina)

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Prof.^a Dr.^a Evelise Maria Nazari
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Biologia Celular e do Desenvolvimento

Prof.^a Dr.^a Iliada Rainha de Souza (UFSC)
Orientadora

Dr.^a Sara Emelie Löfgren
Coorientadora

Florianópolis, 09 de Agosto de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, onde pude fazer minha graduação em Ciências Biológicas e meu Mestrado e que me ofereceu inúmeras oportunidades durante estes anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pelo financiamento da minha bolsa de estudo de mestrado e pelos financiamentos dos projetos de pesquisa desenvolvidos no LAPOGE (Laboratório de Polimorfismos Genéticos).

Agradeço à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Sara Emelie Löfgren pelo constante ensino, atenção, paciência, confiança e orientação durante os anos de pesquisa no LAPOGE.

À Prof^ª. Dr^ª. Iliada Rainha de Souza pelo voto de confiança a mim concedido ao ter aceitado me orientar no Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, representado pelo atual coordenador Dr. Geison de Souza Izídio.

Aos professores desse Programa de Pós-Graduação, que contribuíram significativamente para ampliar meu conhecimento científico.

A todos os integrantes e ex-integrantes do LAPOGE, que me acolheram e auxiliaram durante esses anos, oferecendo oportunidades de aprendizado no mundo científico e crescimento profissional. Especialmente aos discentes Gabriel Vaisam Castro, Anna Luiza Andriani e Tâmela Zamboni Madaloz, que me auxiliaram na realização deste trabalho.

A todo o corpo técnico do LAMEB-UFSC por toda disposição e apoio de infraestrutura laboratorial que permitiram a execução deste trabalho.

À banca examinadora, Prof.^a Dr.^a Lia Kubelka Fernandes de Carlos Back, Prof.^a Dr.^a Juliana Dal-Ri Lindenau, Dr.^a Alice Heidrich Prompt e Prof. Dr. Geison de Souza Izídio, pela disponibilidade de poder avaliar e contribuir com essa dissertação.

Aos pacientes que aceitaram participar desse estudo.

Aos meus amigos de vida e às demais amigas que começaram na UFSC e que fazem parte da minha trajetória e do meu crescimento pessoal, os quais permaneceram ao meu lado e transformaram fases difíceis em momentos de alegria e me estimularam durante o

curso. Aos amigos que, mesmo distantes por conta da correria do dia a dia, mantiveram sua amizade sincera e acolhedora.

E, principalmente, a minha família, que possuem a arte de amar incondicionalmente e são meu porto seguro. Que me deram suporte e educaram, transmitindo os mais valorosos saberes. Que compartilharam comigo cada vitória e cada derrota, que acreditaram em mim e me fizeram acreditar que sou capaz de realizar os meus sonhos.

RESUMO

Artrite Reumatoide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Psoríase são doenças inflamatórias crônicas, de origem autoimune. As três doenças possuem uma patogênese complexa, etiologia multifatorial e são desencadeadas em indivíduos geneticamente suscetíveis, expostos a determinados fatores ambientais. Vários genes têm sido associados com a suscetibilidade às Doenças Autoimunes (DAs), entre eles os que codificam proteínas envolvidas na imunomodulação. Os genes *TNFRSF1A* e *IL28Rα* têm ganhado destaque na autoimunidade pois codificam receptores que medeiam a ação de citocinas inflamatórias. A presença de polimorfismos nestes genes pode afetar a atividade inflamatória de suas respectivas citocinas, resultando em uma resposta imune anormal e contribuindo com a autoimunidade. Estudos prévios demonstraram associações dos SNPs rs1800693 (gene *TNFRSF1A*) e rs4649203 (gene *IL28Rα*) com algumas DAs, principalmente em populações de origem Europeia e Chinesa. O presente estudo teve como principal objetivo verificar uma possível associação dessas variantes com AR, LES e Psoríase e suas manifestações clínicas na população Brasileira, visando contribuir com a melhor compreensão da patogênese dessas doenças. Através de um estudo caso-controle, um total de 426 pacientes (AR, LES e Psoríase) e 194 indivíduos sem histórico de DAs foram genotipados para os polimorfismos rs1800693 e rs4649203 através do ensaio *TaqMan® SNP genotyping* por qPCR. As frequências alélicas e genotípicas e as análises de associação foram calculadas e analisadas entre casos e controle através do *software Unphased*. No estudo com *TNFRSF1A*, a presença do alelo rs1800693-C foi associada à suscetibilidade de AR e Psoríase e conferiu proteção para o teste de *ESR* elevado em AR. Em LES, demonstrou ser um fator de risco para Eritema Malar e casos de DA na família e protetivo para presença do Anti-Cardiolipina. No estudo com *IL28Rα*, rs4649203-G foi relacionado a proteção de LES e a suscetibilidade de AR no sexo masculino. Conferiu fator protetor para Serosite em LES e para Vasculite Reumatoide, Nódulos Reumatoides, *ESR* elevado e Proteína C reativa em pacientes com AR. Na Psoríase, foi relacionada ao risco de desenvolver Psoríase Gutata. O rs4649203-AG conferiu risco para o Eritema Malar em LES. Concluímos que as variantes estudadas estão associadas à suscetibilidade de AR, LES e Psoríase, bem como à determinadas manifestações clínicas.

Palavras-chave: Polimorfismo. Associação Genética. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Artrite Reumatoide. Psoríase. Imunogenética.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Psoriasis are chronic inflammatory diseases with autoimmune origin. The three diseases have a complex pathogenesis, multifactorial etiology and are triggered in genetically susceptible individuals, exposed to certain environmental factors. Several genes have been associated with Autoimmune Disease (AD) susceptibility, including those that encode proteins involved in immunomodulation. The *TNFRSF1A* and *IL28R α* genes have gained prominence in autoimmunity because they encode receptors that mediate the action of inflammatory cytokines. The presence of polymorphisms in these genes can affect the inflammatory activity of their respective cytokines, resulting in an abnormal immune response and potentially contributing to autoimmunity. Previous studies have demonstrated the association of SNPs rs1800693 (*TNFRSF1A* gene) and rs4649203 (*IL28R α* gene) with some ADs, especially in European and Chinese populations. The present study had as main objective to verify a possible association of these variants with RA, SLE and Psoriasis and their clinical manifestations in the Brazilian population, aiming to contribute to a better understanding of disease pathogenesis. Through a case-control study, a total of 426 well characterized patients (RA, SLE and Psoriasis) and 194 individuals without history of AD were genotyped for the polymorphisms rs1800693 and rs4649203 through TaqMan® SNP genotyping assays by qPCR. Allele and genotype frequencies were calculated and analyzed between cases and controls by Unphased software. In the study with *TNFRSF1A*, rs1800693-C was associated with susceptibility to the development of RA and Psoriasis and conferred protection to elevated ESR in RA. In SLE, it was shown to be a risk factor for Malar Rash and cases of AD in family as well as a protective factor for the presence of Anti-Cardiolipin autoantibody. In the study with *IL28R α* , rs4649203-G allele was associated to protection of SLE and susceptibility of RA in males. In addition, it was shown to be a protective factor Serositis in SLE patients and for Rheumatoid Vasculitis, Rheumatoid Nodules, elevated ESR and C-reactive protein in RA patients. In Psoriasis, was associated with the risk of developing Guttate Psoriasis. The rs4649203-AG conferred risk for Malar Rash in SLE. We conclude that the variants are associated with susceptibility to RA, SLE and Psoriasis as well as to certain clinical manifestations.

Keywords: Polymorphism. Genetic Association. Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatoid Arthritis. Psoriasis. Immunogenetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama comparativo de uma articulação saudável e uma articulação com AR...	28
Figura 2. Diagrama da patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico	31
Figura 3. Componentes histológicos de uma lesão psoriásica comparada com uma pele saudável.....	34
Figura 4. Fatores Etiológicos envolvidos na patogênese das Doenças Autoimunes.....	39
Figura 5. Diagrama esquemático do gene <i>TNFRSF1A</i> humano e da proteína TNFR1.....	40
Figura 6. Diagrama esquemático, mostrando a localização do rs1800693 no gene <i>TNFRSF1A</i>	42
Figura 7. Diagrama esquemático do gene <i>IL28Rα</i> humano e as três isoformas da proteína <i>IL28Rα</i>	43
Figura 8. Diagrama esquemático mostrando a localização do rs4649203 no gene <i>IL28Rα</i> humano.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de classificação de Artrite Reumatoide estabelecidos pela Liga Europeia Contra o Reumatismo e pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2010.	29
Tabela 2. Critério de Classificação de LES estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.	32
Tabela 3. Critério de Classificação para Psoríase	35
Tabela 4. Taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos.....	37
Tabela 5. Sequências das sondas específicas referentes aos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 e, em colchetes, o local onde ocorre a troca de um único nucleotídeo.....	52
Tabela 6. Componentes que serão utilizados durante a reação de qPCR.....	53
Tabela 7. Programa de ciclagem da qPCR.	54
Tabela 8. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Artrite Reumatoide (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).....	55
Tabela 9. Caracterização clínica dos 176 pacientes com Artrite Reumatoide analisados neste estudo.	56
Tabela 10. Valor de p após a análise do equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> em pacientes com Artrite Reumatoide (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).....	57
Tabela 11. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	57
Tabela 12. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.....	61
Tabela 13. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a	

presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.....	64
Tabela 14. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	65
Tabela 15. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.....	68
Tabela 16. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.....	71
Tabela 17. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).	72
Tabela 18. Características clínicas dos 174 pacientes com LES analisados neste estudo.	73
Tabela 19. Valor de p após a análise do equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).	74
Tabela 20. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com LES e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	74
Tabela 21. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	78

Tabela 22. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (–) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.	81
Tabela 23. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de <i>p</i> , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	82
Tabela 24. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (–) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.	85
Tabela 25. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (–) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.	88
Tabela 26. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Psoríase (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).	89
Tabela 27. Dados Epidemiológicos dos pacientes com Psoríase analisados neste estudo.	89
Tabela 28. Valor de <i>p</i> após a análise do equilíbrio de <i>Hardy–Weinberg</i> em pacientes com Psoríase (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).	91
Tabela 29. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com Psoríase e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de <i>p</i> , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	92

Tabela 30. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e os dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Psoríase.	95
Tabela 31. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Psoríase e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de <i>p</i> , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.	96
Tabela 32. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e os dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Psoríase.	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Alelo equivalente ao nucleotídeo com adenina
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
Anti-CCP	Antipeptídeo Citrulinado Cíclico
APC	Células apresentadores de antígeno
AR	Artrite Reumatoide
C	Alelo equivalente ao nucleotídeo com citosina
CEPSH-	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade
UFSC	Federal de Santa Catarina
CI	Intervalo de Confiança
<i>CRP</i>	Proteína C Reativa
CXCL10	Ligante 10 de quimiocina CXC
CXCL9	Ligante 9 de quimiocina CXC
DA	Doença Autoimune
DAS28	Pontuação da atividade da doença baseada em 28 articulações
<i>ESR</i>	Taxa de Sedimentação de Eritrócitos
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
EWB	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
FR	Fator Reumatoide
G	Alelo equivalente ao nucleotídeo com Guanina
GWAS	Estudos de Associação Genômica Ampla
IFN λ	<i>Interferon-λ</i> ou <i>Interferon</i> do tipo III
IFN λ R	Receptor de <i>Interferon</i> Lambda
IL	Interleucina
<i>IL28Rα</i>	Receptor da Interleucina-28, subunidade alfa
INF	<i>Interferon</i>
<i>ISRE</i>	Elementos responsivos estimulado por Interferon
JAK	Janus Cinase
LAPOGE	Laboratório de Polimorfismos Genéticos
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
mRNA	RNA mensageiro

NK	Células <i>Natural Killer</i>
OR	Razão de chances
PASI	Índice de gravidade da Psoríase por área
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
qPCR	PCR quantitativa em tempo real
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
STAT	Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição
T	Alelo Equivalente ao nucleotídeo com timina
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNFR1	Receptor de TNF
<i>TNFRSF1A</i>	Receptor de Fator de Necrose Tumoral 1A
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTR	Região não traduzida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
1.1	SISTEMA IMUNE E DOENÇAS AUTOIMUNES.....	25
1.1.1	Artrite Reumatoide	27
1.1.2	Lúpus Eritematoso Sistêmico	30
1.1.3	Psoríase	33
1.2	ETIOLOGIA DAS DOENÇAS AUTOIMUNES.....	36
1.2.1	Fatores Ambientais	36
1.2.2	Fatores Genéticos	36
1.3	GENE <i>TNFRSF1A</i> E SEU CONTEXTO GENÔMICO.....	39
1.3.1	Polimorfismo no gene <i>TNFRSF1A</i>	41
1.3.1.1	Consequências funcionais do rs1800693	41
1.4	GENE <i>IL28Rα</i> E SEU CONTEXTO GENÔMICO.....	43
1.4.1	Polimorfismo no gene <i>IL28Rα</i>.....	45
1.4.1.1	Consequências Funcionais do rs4649203	45
1.5	MARCADORES GENÉTICOS	46
2	JUSTIFICATIVA.....	47
3	OBJETIVOS	49
3.1	OBJETIVO GERAL	49
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	51
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	51
4.2	CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	51
4.3	EXTRAÇÃO DO DNA GENÔMICO.....	51
4.4	GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS.....	52
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	54

5	RESULTADOS	55
5.1	ARTRITE REUMATOIDE	55
5.1.1	Caracterização das amostras	55
5.1.2	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> (EHW).....	57
5.1.3	Polimorfismo rs1800693 do gene <i>TNFRSF1A</i> em pacientes com Artrite Reumatoide.....	57
5.1.3.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Artrite Reumatoide.....	57
5.1.3.2	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Artrite Reumatoide	60
5.1.4	Polimorfismo rs4649203 do gene <i>IL28Rα</i> em pacientes com Artrite Reumatoide.....	65
5.1.4.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Artrite Reumatoide.....	65
5.1.4.2	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Artrite Reumatoide	66
5.2	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	72
5.2.1	Caracterização das Amostras.....	72
5.2.2	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> (EHW).....	74
5.2.3	Polimorfismo rs1800693 do gene <i>TNFRSF1A</i> em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico	74
5.2.3.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico	74
5.2.3.2	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Lúpus Eritematoso Sistêmico	76
5.2.4	Polimorfismo rs4649203 do gene <i>IL28Rα</i> em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	82
5.2.4.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico	82
5.2.4.2	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Lúpus Eritematoso Sistêmico	83

5.3	PSORÍASE.....	89
5.3.1	Caracterização das amostras	89
5.3.2	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> (EHW)	91
5.3.3	Polimorfismo rs1800693 do gene <i>TNFRSF1A</i> em pacientes com Psoríase	91
5.3.3.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Psoríase.....	91
5.3.3.2	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com os Dados Clínicos de Psoríase	94
5.3.4	Polimorfismo rs4649203 do gene <i>IL28Ra</i> em pacientes com Psoríase	96
5.3.4.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Psoríase.....	96
	Os resultados obtidos durante a análise das frequências dos alelos e genótipo, e os valores de associação, observados nos pacientes com Psoríase (caso) e nos indivíduos sem histórico da doença (controle) podem ser observados na Tabela 31.	96
5.3.4.1	Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com os Dados Clínicos de Psoríase	98
6	DISCUSSÃO	101
6.1	CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA.....	102
6.1.1	Artrite Reumatoide	102
6.1.2	Lúpus Eritematoso Sistêmico	104
6.1.3	Psoríase	105
6.2	ANÁLISES DE ASSOCIAÇÃO	106
6.2.1	Variante rs1800693 do gene <i>TNFRSF1A</i> em pacientes com Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Psoríase	106
6.2.2	Variante rs4649203 do gene <i>IL28Ra</i> em pacientes com Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Psoríase	111
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
8	CONCLUSÃO.....	121
	REFERÊNCIAS.....	123

APÊNDICE A	135
APÊNDICE C	143
APÊNDICE D	147
APÊNDICE E	151
APÊNDICE F	156
APÊNDICE G	159
APÊNDICE H	164
APÊNDICE I	167
APÊNDICE J	170
APÊNDICE K	173
APÊNDICE L	175
ANEXO A	177
ANEXO B	179
ANEXO C	181
ANEXO D	183
ANEXO E	185
ANEXO F	189
ANEXO G	195
ANEXO I	203

1 INTRODUÇÃO

1.1 SISTEMA IMUNE E DOENÇAS AUTOIMUNES

O organismo humano possui um complexo sistema imunológico, composto por moléculas e células específicas que interagem entre si e identificam agentes infecciosos, células modificadas e outros antígenos estranhos. Assim, ele é responsável por desenvolver uma resposta imune que visa a neutralização e eliminação adequada desses componentes e/ou riscos (CRUVINEL *et al.*, 2010; MEDZHITOV; JANEWAY, 1997b).

A atividade imunológica em vertebrados é dividida em imunidade inata e adaptativa. O sistema inato é a primeira linha de defesa e as respostas geradas contra agentes infecciosos são imediatas e inespecíficas. Em contraste, a imunidade adaptativa é responsável por uma resposta imune mais específica, incluindo a produção de anticorpos que são direcionados contra um antígeno em particular. Com isso, há o desenvolvimento da defesa de longa duração e da memória imunológica contra ameaças que podem ser encontradas repetidamente. A maioria das respostas dos dois sistemas podem exigir o contato direto entre as células ou a atividade de citocinas e quimiocinas, moléculas solúveis que atuam no microambiente celular. (GREGERSEN; BEHRENS, 2006; HENGEVELD; KERSTEN, 2015; MEDZHITOV; JANEWAY, 1997a).

As células especializadas do sistema imune incluem as células dendríticas, células *Natural Killer (NK)*, linfócitos B e T, fagócitos e outras células leucocitárias. Células *NK* reconhecem e lisam células infectadas por microrganismos e células tumorais através da secreção de enzimas que criam poros na membrana da célula-alvo e induzem a apoptose. Além disso, são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias e recrutar células fagocitárias. As células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, possuem a capacidade de englobar e degradar patógenos, células apoptóticas e células tumorais por meio do processo de fagocitose. As células dendríticas são células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês *antigen-presenting cell*) e são responsáveis por apresentar antígenos aos linfócitos. Os linfócitos são células que expressam diferentes receptores, específicos para determinado antígeno, e são divididos em subgrupos. Os linfócitos B reconhecem antígenos solúveis e se diferenciam em células secretoras de anticorpos, as células plasmáticas. Os linfócitos T são razoavelmente heterogêneos e se diferenciam em várias classes celulares funcionais, especializadas em diferentes atividades: linfócitos T auxiliares, que reconhecem os antígenos

apresentados pelas APCs e secretam citocinas que induzem diferentes vias imunológicas e inflamatórias; linfócitos T citotóxicos que reconhecem antígenos presentes em células infectadas, provocando a sua apoptose; e linfócitos T regulatórios, cuja a função é suprimir e modular as respostas imunológicas. Por meio da produção de mediadores inflamatórios, como citocinas, estas células possuem a capacidade de se comunicar entre si, ativar e desativar potentes vias imunológicas, principalmente as inflamatórias, a fim de promover ou regular as respostas do sistema imune (CRUVINEL *et al.*, 2010; DORIA *et al.*, 2012; MURPHY *et al.*, 2010; NATHAN, 2006; TAN; PEEVA; ZANDMAN-GODDARD, 2014).

Para que o processo de defesa seja eficiente, é de extrema importância que o sistema imune consiga diferenciar os componentes do próprio organismo dos não-próprios (JANEWAY, 1992; SOUZA *et al.*, 2010). Durante o seu processo de diferenciação, um amplo repertório de receptores de linfócitos B e T é produzido, com capacidade de reconhecer diferentes antígenos. Nesse processo, os linfócitos são apresentados aos componentes do próprio organismo (os autoantígenos) e antígenos estranhos que são considerados inócuos, como microrganismos comensais e alimentares. Como resultado, os linfócitos irão expressar receptores que podem reagir com os autoantígenos. Porém, a resposta imune gerada contra os autoantígenos normalmente é evitada pelo processo de seleção negativa, no qual os linfócitos B e T autorreativos são eliminados ou ocorrem de forma controlada. Essa exposição prévia a autoantígenos dá ao sistema imune a capacidade de distingui-los dos componentes não-próprios, em um mecanismo denominado tolerância imunológica (JANEWAY, 1992; JOSEFOWICZ; LU; RUDENSKY, 2012; PABST; MOWAT, 2012).

Falhas nos mecanismos da tolerância imunológica permitem que linfócitos autorreativos permaneçam no repertório imunológico do indivíduo. Assim, linfócitos T autorreativos podem passar a direcionar respostas às próprias células e linfócitos B autorreativos podem produzir autoanticorpos. Desta forma, quando ocorre uma morte tecidual ou um quadro inflamatório, há a liberação de autoantígenos que são reconhecidos pelos autoanticorpos. A resposta imune, então, é direcionada contra os autoantígenos localizados no tecido lesado e há a formação de imunocomplexos, que se depositam e desencadeiam uma reação inflamatória local. Esta resposta é capaz de gerar eventos mais amplos de autoimunidade e danos teciduais que, em níveis patológicos, pode provocar o desenvolvimento de uma doença autoimune (DA) (KNIGHT, 1982; LÖFGREN, 2012; SAWANT; VIGNALI, 2014).

As DAs são, na sua maioria, consideradas complexas e extremamente heterogêneas. Por isso, clinicamente são classificadas de acordo com os tecidos e órgãos que são acometidos e vários critérios de diagnóstico foram desenvolvidos. Nas doenças sistêmicas, a resposta é direcionada contra autoantígenos expressos em várias regiões ou em todo o organismo, podendo provocar lesões que afetam múltiplos órgãos e tecidos, como é o caso da Esclerose Sistêmica, Artrite Reumatoide e do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Em doenças órgão-específicas, a resposta autoimune é dirigida a um autoantígeno expresso em apenas um tecido ou órgão, como a Esclerose Múltipla, Diabetes do tipo 1 e Psoríase (SINHA; LOPEZ; MCDEVITT, 1990; ZHERNAKOVA; WITHOFF; WIJMENGA, 2013).

Por diversos motivos, como o estilo de vida ou a eliminação ou diminuição de doenças infecciosas, observa-se um aumento gradativo na incidência de DAs nos últimos anos. Apesar de serem descritas há mais de cem anos, de maneira geral, é um grupo de doenças cujos mecanismos patológicos e etiológicos são pouco conhecidos. Assim, na atualidade, há relativamente poucas ferramentas diagnósticas, prognósticas e terapêuticas disponíveis.

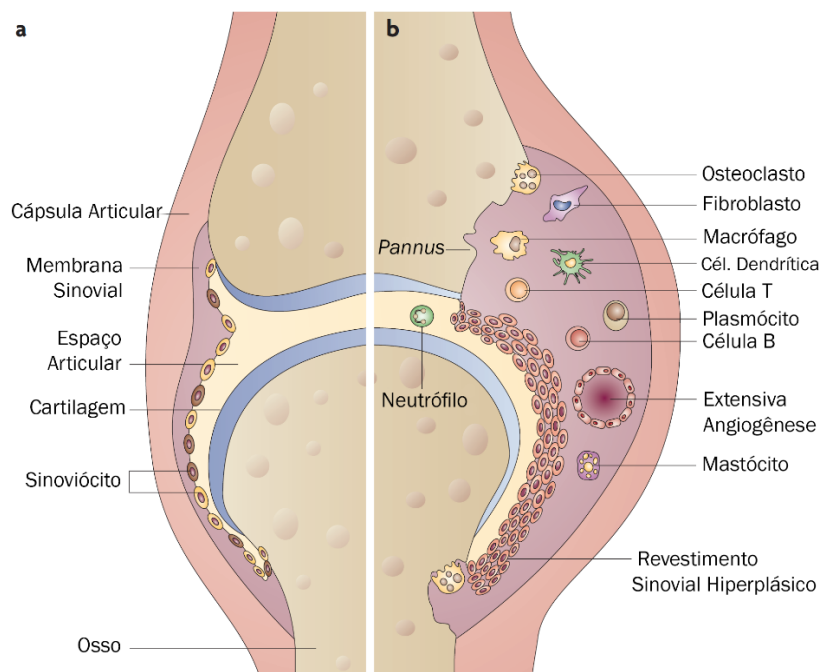
1.1.1 Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica. Estima-se que esta patologia afeta cerca de 0,5% a 1% da população ocidental. Possui um caracterizado viés sexual, atingindo de duas a três vezes mais mulheres do que homens, com o pico de incidência entre os 45 e 55 anos (TEDESCHI; BERMAS; COSTENBADER, 2013).

Sua principal manifestação é a presença de uma inflamação crônica que afeta os tecidos articulares sinoviais, a sinovite (CALABRESI *et al.*, 2018; KURKÓ *et al.*, 2013). Na sinovite ocorre o influxo de células do sistema imune inato e adaptativo para o espaço articular. Conseqüentemente, a articulação se torna inchada devido ao excesso de líquido sinovial e pelo fato de a membrana sinovial estar hiperplásica e em processo inflamatório (WRIGHT; MOOTS; EDWARDS, 2014). Assim, há a formação do *pannus*, um tecido invasivo que contém fibroblastos e células leucocitárias (linfócitos, macrófagos e neutrófilos) responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias. Logo, há ativação de células que são responsáveis por provocar a destruição da cartilagem, erosões ósseas subjacentes e,

subsequentemente, deformidades articulares (Figura 1) (WRIGHT; MOOTS; EDWARDS, 2014; YAMAMOTO *et al.*, 2015).

Figura 1. Diagrama comparativo de uma articulação saudável e uma articulação com AR.



Na articulação saudável (a) a membrana sinovial é responsável por revestir as articulações. Quando há o início de um quadro inflamatório ou morte celular nesta região articular, imunocomplexos irão ativar células imunes, a produção de citocinas que modulam a resposta inflamatória e vias de sinalização que estão envolvidos na patogênese de AR. Na articulação com AR (b) ocorre a angiogênese e o recrutamento de células imunes para a membrana sinovial, fatores que amplificam a inflamação, tornando-a crônica. A membrana sinovial se torna hiperplásica e há o desenvolvimento do *pannus*, que migra em direção a cartilagem articular e do osso adjacente. Os osteoclastos presentes nessa membrana sinovial são responsáveis pela degradação da matriz óssea, enquanto outras células, como os neutrófilos, são responsáveis por secretar enzimas que degradam a cartilagem.

Fonte: Adaptado de (STRAND; KIMBERLY; ISAACS, 2007).

Além do acometimento articular, a AR é considerada uma doença sistêmica, apresentando quadros inflamatórios extra-articulares. Os pacientes podem apresentar o desenvolvimento de nódulos reumatóides, envolvimento pulmonar, ocular, gastrointestinal, renal, neurológico e alterações hematológicas (COJOCARU *et al.*, 2010; LOZA *et al.*, 2015). Também pode ocorrer o envolvimento cardíaco, que é a principal causa de morte nesses pacientes (LAZZERINI; CAPECCHI; LAGHI-PASINI, 2016).

AR é um distúrbio com caráter clínico bastante heterogêneo, ou seja, os sintomas e sinais não são bem definidos e podem variar entre os pacientes. Esta variedade na expressão da doença fez com que uma seleção de critérios fosse estabelecida para avaliar o estado e o curso da atividade da doença, denominado índice da atividade da doença (DAS28, do inglês *disease activity score*). Para avaliar as manifestações clínicas de AR, alguns critérios foram desenvolvidos pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, do inglês *European*

League against Rheumatism) e pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês *American College of Rheumatology*) (Tabela 1), sendo necessária a presença de, no mínimo, seis pontos para que o diagnóstico da doença seja positivo (FRANSEN; VAN RIEL, 2005).

Tabela 1. Critérios de classificação de Artrite Reumatoide estabelecidos pela Liga Europeia Contra o Reumatismo e pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2010.

Comprometimento Articular^a	Pontos
1 grande articulação ^b	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ^c articulações	2
4-10 pequenas articulações	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia	
FR negativo e anti-CCP negativo	0
FR baixo positivo ou anti-CCP baixo positivo	2
FR alto positivo ou anti-CCP alto positivo	3
Reagentes de Fase Aguda	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos Sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para a classificação definitiva de um paciente com AR; ^aO envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As diferentes categorias de comprometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas; ^bClassificação de grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos; ^cClassificação de pequenas articulações: metacarpofalangeal, interfalangeal proximal, 2º ao 5º metatarsofalangeal e articulações interproximais do polegar e pulsos; FR: fator reumatoide; anti-CCP: anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: Adaptado de (ALETAHA *et al.*, 2010).

A presença de autoanticorpos em amostras sorológicas e no líquido sinovial de pacientes com AR é uma alteração característica da doença. Além disso, são ferramentas sorológicas úteis que auxiliam na determinação de um diagnóstico mais apurado. Entre eles, pode-se citar o fator reumatoide (FR), um anticorpo que se liga, especificamente, a porção Fc

(fragmento cristalizável) do anticorpo IgG (Imunoglobulina G). Apesar de ser encontrado em altas frequências nos pacientes com AR (70-90%), a presença do FR se sobrepõe com outras patologias, incluindo outras DAs. Além disso, no início da doença, os pacientes podem apresentar teste negativo para FR. O antipeptídeo citrulinado (anti-CCP, do inglês *anti-cyclic citrullinated peptides*) é um anticorpo mais sensível para o diagnóstico de AR quando comparado ao FR e pode ser identificado precocemente. Além disso, ocorre em indivíduos saudáveis que são suscetíveis à AR antes mesmo do início da doença e podem prever o desenvolvimento deste distúrbio. Porém, também é detectado em pacientes saudáveis que não desenvolvem AR, não sendo assim um marcador muito sensível (CONRAD *et al.*, 2010).

Além dos autoanticorpos, outros marcadores sorológicos podem ser utilizados na detecção da doença. A proteína C reativa (*CRP*, do inglês *C Reactive Protein*) é uma proteína de fase aguda. Sua concentração sérica aumenta ou diminui durante quadros inflamatórios. Portanto, sua dosagem é importante para detectar a presença de uma inflamação durante a fase aguda da doença. Porém, o teste dessa proteína é inespecífico, pois a origem da inflamação não pode ser determinada com precisão, além de também ser característico de quadros infecciosos (AGUIAR *et al.*, 2013).

Além da *CRP*, a taxa de sedimentação de eritrócitos (*ESR*, do inglês *erythrocyte sedimentation rate*) também é utilizada como uma medida de inflamação para AR na fase aguda. A *ESR* mensura a velocidade na qual os eritrócitos se sedimentam no plasma e depende da concentração de fibrinogênio (uma proteína de fase aguda) e, portanto, é uma medida indireta e pode ser influenciada por vários fatores. Entretanto, apesar de não serem específicos de AR ou de uma DA, são ferramentas sorológicas que auxiliam como critérios para diagnóstico, além de contribuírem para avaliar o prognóstico, monitorar a atividade da doença e a eficácia terapêutica para AR (AGUIAR *et al.*, 2013; CROWSON; RAHMAN; MATTESON, 2009).

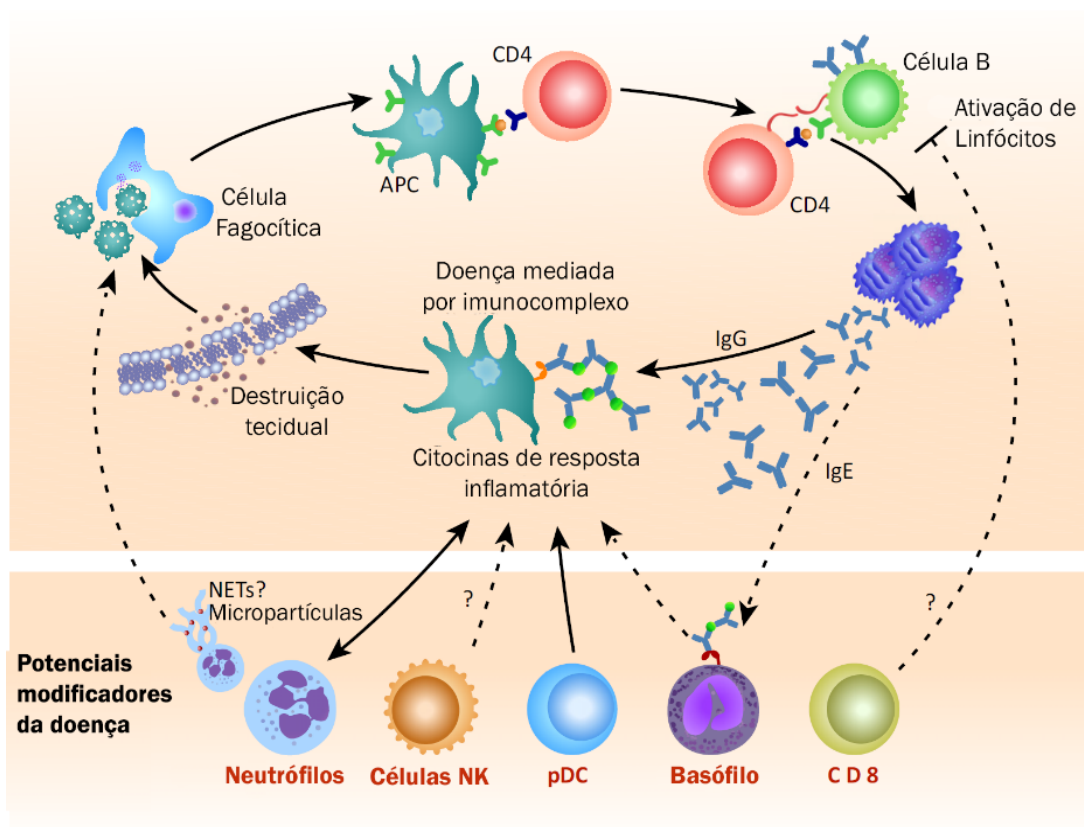
1.1.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerado um protótipo de doença autoimune. A sua prevalência varia de acordo com o sexo, etnia e região geográfica. Na população norte Europeia, esta prevalência é de aproximadamente 40 casos para cada 100.000 pessoas. Porém, na população Afrodescendente, a doença pode afetar 200 casos para cada 100.000 pessoas (RAHMAN; ISENBERG, 2008). A doença também apresenta viés sexual, com uma proporção em torno de nove mulheres para cada homem. Além disso, as mulheres

são afetadas, principalmente, em idade reprodutiva (entre 15 a 40 anos) (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012; TEDESCHI; BERMAS; COSTENBADER, 2013).

Trata-se de um distúrbio inflamatório crônico, que pode afetar virtualmente qualquer órgão ou tecido e, por isso, também é classificado como sistêmico. O LES é caracterizado por apresentar um amplo espectro de autoanticorpos que são dirigidos contra componentes nucleares e complexos nucleoproteicos, particularmente DNA, histonas e ribonucleoproteínas. Este padrão é o que confere o seu caráter sistêmico, já que são autoantígenos que podem ser encontrados em todo o organismo. Assim, há a formação excessiva de imunocomplexos que se depositam em diferentes tecidos, principalmente o renal, causando inflamação e lesão tecidual (Figura 2) (MARKS; TULLUS, 2012; MARRACK; KAPPLER; KOTZIN, 2001).

Figura 2. Diagrama da patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico



No topo: Estrutura celular envolvida na patogênese de LES. Os linfócitos autorreativos dirigem a produção de autoanticorpos que interagem com os componentes do próprio organismo (liberados após uma lesão tecidual). Assim, há a formação de imunocomplexos que induzem respostas inflamatórias. Inferior: amplificação do quadro inflamatório por células imunes mediadas por citocinas. APC: célula apresentadora de antígeno; NET: armadilha extracelular de neutrófilos; CD4: Linfócito T auxiliar; IgG: imunoglobulina G; IgE: Imunoglobulina E; CD8: Linfócito T citotóxico; pDC: célula dendrítica plasmocitóide.

Fonte: (MORAWSKI; BOLLAND, 2017).

Assim como em AR, as manifestações clínicas em LES possuem uma ampla heterogeneidade e podem se apresentar de diferentes formas e graus de severidade. Além disso, o progresso da doença é muito variável, alternando entre períodos de remissão e exacerbação (AGMON-LEVIN *et al.*, 2012; CERVERA *et al.*, 2013). A natureza dinâmica de LES faz com que cada paciente apresente um quadro clínico peculiar. Assim, o diagnóstico e tratamento se tornam desafiadores e, por isso, também foram desenvolvidos critérios clínicos pelo *ACR* para que seja realizada a identificação mais adequada de LES (Tabela 2). É necessário a presença de, no mínimo, quatro critérios no período de seis meses para que o diagnóstico da doença seja positivo (FRANSEN; VAN RIEL, 2005).

Tabela 2. Critério de Classificação de LES estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.

Critério de Classificação

Eritema Malar

Lesão Discoide

Fotossensibilidade

Úlceras Orais ou Nasofaríngeas

Artrite

Serosite (Pleurite e pericardite)

Comprometimento Renal (Proteinúria persistente; cilindrúria anormal)

Alterações Neurais (Psicoses; convulsões)

Alterações Hematológicas (Anemia; leucopenia; Trombocitopenia)

Alterações Imunológicas (Anti-DNA; Anti-Sm; anticoagulante lúpico)

Anticorpos Antinucleares

Fonte: Adaptado de (PETRI; MAGDER, 2004)

A maioria dos pacientes com LES, eventualmente, apresentam alguma manifestação cutânea. Uma das manifestações mais específicas e que se tornou o símbolo da doença é o *Rash* Malar ou Eritema Malar em forma de “asa de borboleta” (MOURA FILHO *et al.*, 2014). Além disso, a doença também apresenta sintomas inespecíficos e comuns a diversas outras patologias. Com a progressão da doença, há o aparecimento de sintomas relacionados com lesões órgão-específicas que envolvem, principalmente, as articulações, pele, sistema cardiopulmonar, rins, sistema gastrointestinal, sistema hepatológico e sistema nervoso central

que, em seu conjunto, normalmente leva a um diagnóstico de LES (AGMON-LEVIN *et al.*, 2012; BERTSIAS; CERVERA; BOUMPAS, 2012).

Autoanticorpos que reconhecem e se ligam ao DNA de dupla fita (anti-dsDNA) são a marca sorológica de LES. Apesar de não ser específico, a presença destes anticorpos é amplamente utilizada como parâmetro para o diagnóstico e classificação desta doença. É detectado em cerca de 70-90% dos pacientes e a quantidade se correlaciona com a atividade da doença. Frequentemente diminuem quando o paciente entra em remissão. Além disso, está muito comumente associado a determinadas manifestações, como a nefrite lúpica (PISETSKY, 2016).

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP são autoanticorpos dirigidos contra polipeptídeo Sm e contra proteínas do complexo RNP, respectivamente, envolvidos na síntese do RNA. A frequência do anti-RNP entre pacientes com LES varia entre 30 a 40% e pode ser um marcador da doença, porém sua presença também está associada a outras patologias. O anti-Sm é considerado um autoanticorpo específico de LES, contudo sua frequência entre os pacientes varia entre 20 a 30%. Os anticorpos anti-Ro e anti-La são dirigidos contra proteínas que fazem parte da composição do RNA com pesos moleculares distintos. Ambos os anticorpos já foram descritos em outras doenças (DUARTE, 2005).

Como pode ser percebido, não há no momento bons marcadores clínicos para estimar o risco e para o diagnóstico de LES, o que requer o envolvimento de profissionais de várias especialidades. Por esse motivo, o diagnóstico normalmente pode demorar cerca de 2 a 10 anos para ser estabelecido. Da mesma forma, devido ao desconhecimento das vias específicas envolvidas e da grande heterogeneidade entre os pacientes, também não há atualmente tratamentos específicos que sejam eficientes para a maioria dos pacientes. Inclusive, se cogita há muitos anos a possibilidade de LES não representar uma única doença com fenótipos variados, mas sim um fenótipo similar compartilhado por uma variedade de doenças. Porém a falta de marcadores específicos não permite ainda a distinção diagnóstica eficiente destas possíveis múltiplas patologias (AGMON-LEVIN *et al.*, 2012).

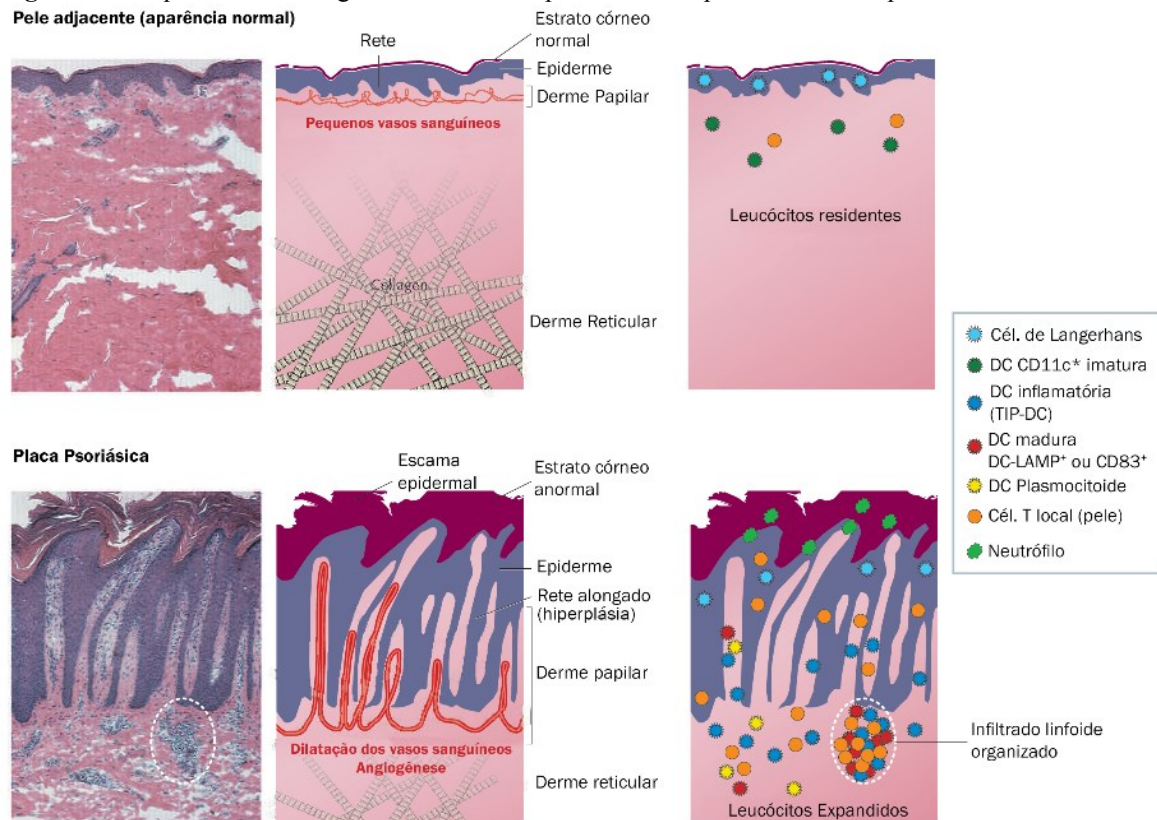
1.1.3 Psoríase

A Psoríase é uma doença autoimune órgão-específica, com distribuição universal, apresentando uma prevalência que varia entre 1 a 12%, dependendo da população.

Diferentemente de AR e LES, as taxas de incidência de Psoríase é semelhante entre homens e mulheres (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012).

Trata-se de um distúrbio inflamatório crônico que afeta, principalmente, a pele. Inicialmente, acreditava-se que a psoríase era uma doença caracterizada por apresentar hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, presentes na epiderme, e alterações dos vasos sanguíneos na derme. Em seguida, observações clínicas e científicas das lesões psoriásicas demonstraram que essa doença possui bases imunológicas. Constatou-se que nessas lesões há a infiltração em taxas elevadas de leucócitos mononucleares e neutrófilos e a ativação de muitas vias imunológicas (Figura 3) (CHANDRA *et al.*, 2015; HAWKES; CHAN; KRUEGER, 2017; LOWES *et al.*, 2013).

Figura 3. Componentes histológicos de uma lesão psoriásica comparada com uma pele saudável.



Corte histológico de uma pele saudável (acima) e de uma pele com lesão psoriásica (abaixo), com seus diagramas correspondentes. A pele possui três camadas principais. Primeiro há a epiderme, a qual é constituída, principalmente, pelas células epiteliais (queratinócitos). A segunda camada é a derme, composta principalmente de matriz extracelular que possui como principal constituinte o colágeno. Além disso, também apresenta fibroblastos e uma rica rede vascular. A terceira camada é a hipoderme, composta de tecido adiposo subcutâneo (não mostrado na figura). Na psoríase (abaixo) as células do estrato córneo (camada mais externa da epiderme) se acumulam de forma anormal, provocando a formação de escamas. O *retes* epidérmicos se tomam alongados e os vasos sanguíneos da derme se proliferam e dilatam. Normalmente, a pele possui um número notável de leucócitos residentes. Nas lesões psoriásicas, há uma infiltração de leucócitos e o seu número é significativamente maior, provocando a ativação de muitas vias imunológicas.

Fonte: Adaptado de (LOWES; BOWCOCK; KRUEG, 2007).

Os pacientes com psoríase podem apresentar subtipos clínicos bastante variados. Esses subtipos são classificados de acordo com várias características, como idade de início, grau de envolvimento da pele, padrão morfológico da lesão cutânea e sua localização anatômica (Tabela 3).

Tabela 3. Critério de Classificação para Psoríase

Critério de Classificação	Fenótipo Clínico
1. Idade de Início	Psoríase tipo I: antes dos 40 anos Psoríase tipo II: antes dos 40 anos
2. Grau de Severidade de acordo com o <i>BSA</i> ^a ou o número de locais	Psoríase leve <5% BSA Psoríase Moderada 5-10% BSA Psoríase Severa >10% BSA Psoríase localizada/generalizada
3. Padrão de Distribuição	Inverso, flexor, seborreico
4. Morfologia	Placa, gutata, eritrodérmica, pustulosa, rupióide, <i>elephantine</i>
5. Localização Anatômica	Psoríase do couro cabeludo, psoríase palmoplantar, psoríase genital, psoríase ungueal, psoríase anal
6. Fase do Desenvolvimento	Psoríase estável em placas Psoríase eruptiva instável

^a*BSA*: Área de superfície corporal (do inglês, *body surface area*).

Fonte: Adaptado de (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014).

Dentre esses subtipos, a psoríase vulgar (*psoriasis vulgaris*) é o mais comum e corresponde a cerca de 90% dos pacientes. Neste caso, os pacientes apresentam lesões em forma de pápulas, de cor rósea ou avermelhada, recobertas por placas brancas, secas e bem demarcadas. Essas lesões podem aparecer em qualquer parte do corpo, porém os locais mais comuns são os cotovelos, joelhos e couro cabeludo (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014).

1.2 ETIOLOGIA DAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Como já citado, as DAs possuem patogênese complexa e etiologia multifatorial. Embora a etiologia exata permaneça pouco compreendida, acredita-se que estas doenças são desencadeadas em indivíduos geneticamente suscetíveis, expostos a fatores ambientais. Assim, há a desregulação do sistema imune que, em níveis patológicos, pode provocar o desenvolvimento de uma DA (CHANDRA *et al.*, 2015; TSOKOS *et al.*, 2016; YAMAMOTO *et al.*, 2015).

1.2.1 Fatores Ambientais

Apesar de muitos estudos na área, até o momento poucos fatores ambientais foram associados de forma concreta com o desenvolvimento de DAs. Na maioria dos casos, é extremamente difícil estabelecer uma ligação direta entre a exposição e as manifestações da doença devido às limitações inerentes dos estudos epidemiológicos para extrair conclusões causais. Além disso, populações humanas raramente são expostas a um único agente ao longo do tempo, além de que pode haver um atraso significativo entre a exposição e o início da doença e, muitas vezes, não é possível identificar todos os elementos tóxicos/ambientais aos quais uma população pode ter sido exposta. Porém dentre esses fatores, pode-se incluir agentes infecciosos (principalmente vírus), radiação ultravioleta, substâncias químicas (fármacos e tabaco), fatores endógenos (hormônios) e outros fatores comportamentais e ambientais, como dieta, microbiota intestinal, poluição e estresse (COSTENBADER *et al.*, 2012).

Assim, este e outros componentes ambientais atuam através de vias de sinalização que podem ativar ou inibir a transcrição de vários genes que possuem relevância imunológica (WAHREN-HERLENIUS; DÖRNER, 2013).

1.2.2 Fatores Genéticos

Inicialmente, evidências de uma contribuição genética no desenvolvimento de DAs surgiram por estudos epidemiológicos. Esses estudos demonstraram que, indivíduos que possuem casos de DAs na família apresentam maiores chances de desenvolver a doença do que aqueles que não possuem familiares acometidos. Também observou-se que as taxas de concordância das DAs são maiores em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos, como mostra a tabela 4 (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012; CÁRDENAS-ROLDÁN; ROJAS-VILLARRAGA; ANAYA, 2013).

Tabela 4. Taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos.

Doença Autoimune	Gêmeos Monozigóticos	Gêmeos Dizigóticos
Tireoidite/Hipotireoidismo	64-65%	13-35%
Esclerose Sistêmica	4-5%	4-5%
Lúpus Eritematoso Sistêmico	24-57%	2-5%
Doença de Graves	17-36%	0-4%
Esclerose Múltipla	30-35%	0-5%
Artrite Reumatoide	12-15%	3-4%
Miastenia Grave	35%	4-5%
Doença Celíaca	75-83%	11%
Psoríase	70%	20%
Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1	32-50%	5-6%
Vitiligo	23%	0%

Fonte: Adaptado de (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012).

Com o avanço dos estudos genéticos, identificou-se a associação de uma série de genes e *loci* com o desenvolvimento destas doenças. Se constatou que as DAs são exemplos clássicos de doenças multigênicas e que diferentes patologias podem compartilhar um conjunto de genes suscetíveis. Mais recentemente, uma combinação de estudos de associação genômica ampla (GWAS do inglês, *genome-wide association study*) e estudos caso-controle com um grande número de indivíduos levaram a identificação de muitas novas associações genéticas com DAs (COSTENBADER *et al.*, 2012). Porém, individualmente, cada gene relacionado a patologia possui um impacto modesto no seu desenvolvimento. Ficou claro que, apesar de ter influência genética na suscetibilidade, a contribuição do gene é difícil de quantificar e identificar na sua totalidade. Provavelmente, dezenas de genes devem estar envolvidos e variam entre pacientes com a mesma doença (GREGERSEN; OLSSON, 2009).

A maioria dos genes identificados está, não por coincidência, envolvida em vias imunológicas, incluindo: proteínas da via apoptótica e da depuração dos materiais apoptóticos e imunocomplexos; proteínas que participam da imunidade adaptativa e inata; e na produção de citocinas e quimiocinas (COSTENBADER *et al.*, 2012).

Entre os indivíduos, pequenas variabilidades genéticas em genes com relevância imunológica podem provocar alterações fisiológicas modestas que, em seu conjunto, são capazes de levar à patologia. Essas alterações podem estar associadas a uma maior

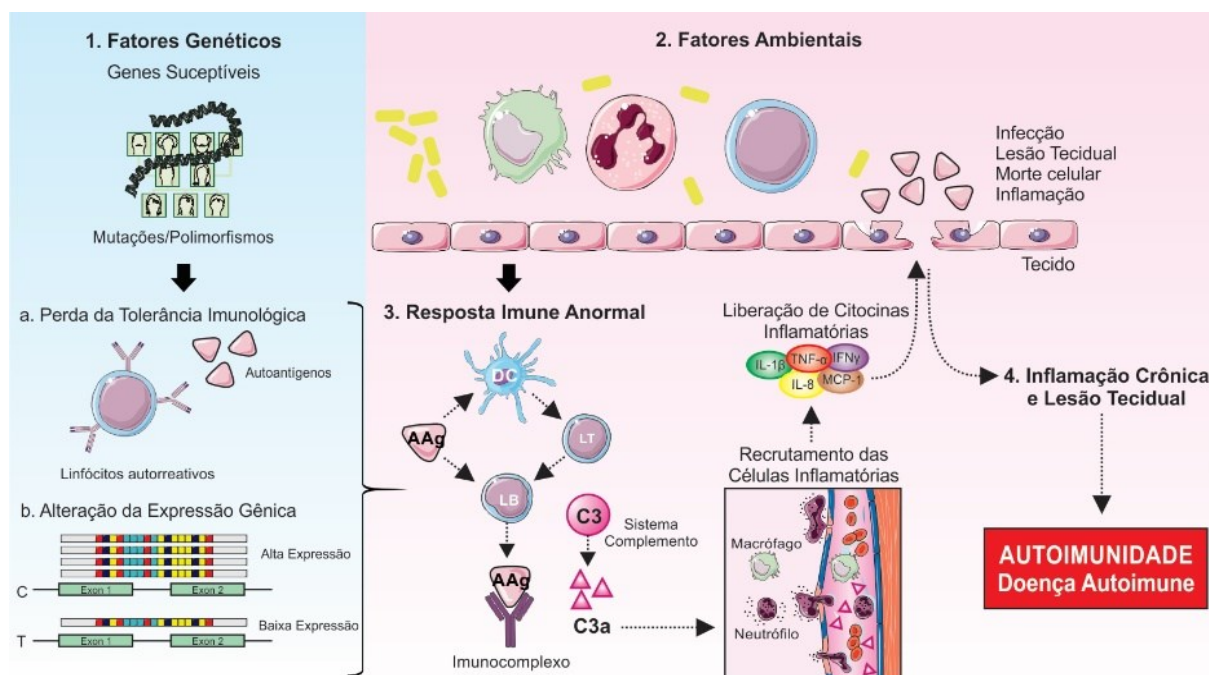
suscetibilidade do indivíduo em desenvolver diferentes doenças ou proporcionar menor suscetibilidade.

Dentre as diversas variantes genéticas que podem ocorrer no genoma a mais frequente entre os indivíduos é o polimorfismo de nucleotídeo único (*SNP* do inglês, *single nucleotide polymorphism*). *SNPs* ocorrem quando um único nucleotídeo em um *locus* pode diferir entre indivíduos de uma determinada população, em uma frequência acima de 1%. Esses *SNPs* estão associados a várias características comuns, assim como também podem estar associados a uma ampla gama de diferentes distúrbios, como as DAs. No contexto de DA, podem ser encontrados em genes que possuem relevância imunológica ou, especificamente, em genes envolvidos no controle de reações autoimunes (FRAZER *et al.*, 2009; LÖFGREN, 2012).

Atualmente, está bem estabelecido que muitas, senão todas, destas vias imunológicas são mediadas por citocinas, incluindo as pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e várias destas moléculas foram envolvidas na patogênese de diversas DAs. Elas funcionam como elementos-chave numa rede de comunicações entre as células e orquestram o recrutamento, a sobrevivência, a expansão e a função efetora dos linfócitos autorreativos na autoimunidade. Assim, o desequilíbrio nos níveis ou na atividade das citocinas pode desregular a transdução do sinal intracelular de uma via imunológica importante e contribuir para indução e progressão de uma DA. Dentre as origens deste desequilíbrio, pode-se citar a presença de variantes em genes responsáveis por codificar uma determinada citocina ou uma proteína que atue na via dessa molécula, como seus receptores (Figura 4) (CHOY, 2012; MOUDGIL; CHOUBEY, 2011).

Assim, o foco desse estudo foram dois polimorfismos em genes que codificam receptores celulares envolvidos na via de duas citocinas inflamatórias, o *TNFRSF1A* e o *IL28R α* .

Figura 4. Fatores Etiológicos envolvidos na patogênese das Doenças Autoimunes.



A presença de polimorfismos em genes de relevância imunológica pode provocar a perda da tolerância imunológica e alterações na expressão gênica de importantes citocinas, envolvidas no processo inflamatório. A interação de genes susceptíveis (1) com fatores ambientais (2) pode resultar em respostas imunes anormais (3), que variam entre diferentes pacientes. Esses fatores ambientais podem dar início a um processo inflamatório em indivíduos geneticamente susceptíveis. Assim, as respostas imunes geradas podem incluir uma alta ativação da imunidade inata e adaptativa. Com a perda da tolerância, linfócitos B autorreativos passam a produzir autoanticorpos que interagem com autoantígenos e formam imunocomplexos. Esses imunocomplexos se depositam no tecido lesado por períodos prolongados de tempo. O acúmulo de imunocomplexos no tecido alvo provoca a ativação do sistema complemento e, conseqüentemente o recrutamento de células inflamatórias. Essas células, por sua vez, produzem citocinas pró-inflamatórias que ativam múltiplas células teciduais e causam o influxo de linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas, que estimulam a lesão tecidual e potencializam a inflamação, tornando-a crônica (4). Neste contexto, o acúmulo destes fatores contribui para o estabelecimento de danos irreversíveis nos tecidos e o desenvolvimento de uma doença autoimune. DC: células dendríticas; AAg: autoanticorpo; LT: linfócito T; LB: linfócito B; C3 e C3a: moléculas do sistema complemento.

Fonte: Adaptado de (KASPER *et al.*, 2015).

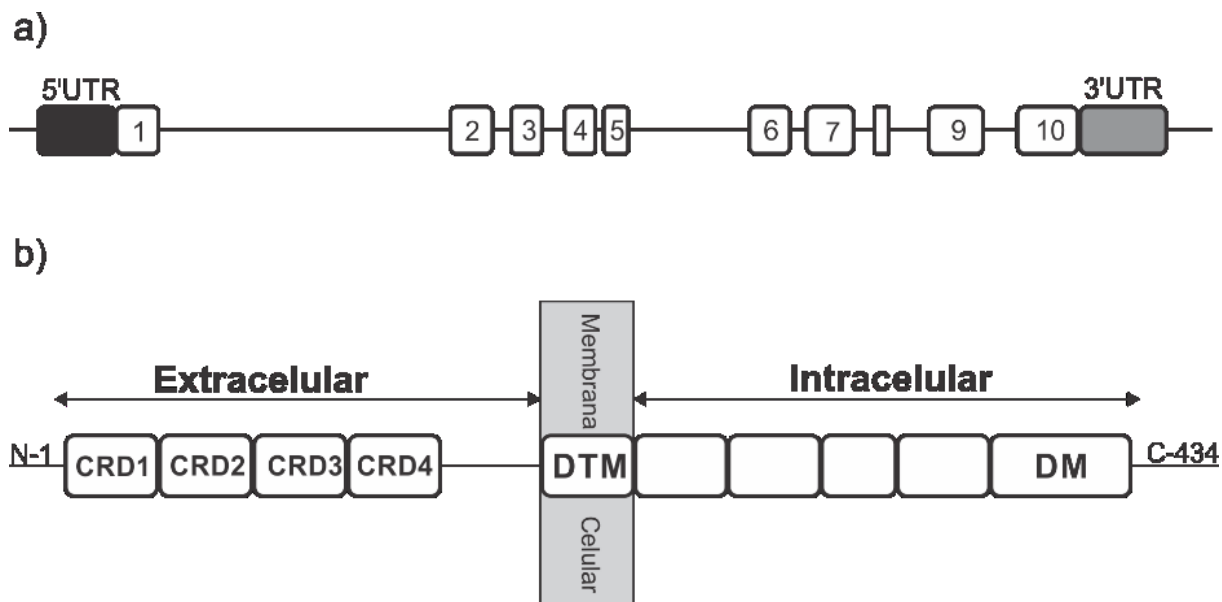
1.3 GENE *TNFRSF1A* E SEU CONTEXTO GENÔMICO

Em humanos, o gene *TNFRSF1A* (do inglês *tumour necrosis factor receptor superfamily, member 1A*) está localizado no cromossomo 12 (12p13.31) e é responsável por codificar o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1, do inglês *tumor necrosis factor receptor 1*). O TNFR1 é uma proteína transmembrana a qual é expressa em quase todos os tipos celulares.

Contém 434 aminoácidos, composto por uma região extracelular que compreende quatro domínios ricos em cisteína, que estão envolvidos na ligação do receptor com o seu ligante. Além disso há um domínio transmembrana e uma região intracelular, a qual é

caracterizada por apresentar um domínio de morte próximo à sua extremidade C-terminal, envolvido na indução da morte celular (Figura 5) (CABAL-HIERRO; LAZO, 2012; CANTARINI *et al.*, 2012).

Figura 5. Diagrama esquemático do gene *TNFRSF1A* humano e da proteína TNFR1.



Em (a) há uma representação esquemática do gene *TNFRSF1A*, que possui 10 éxon (caixa branca) e 9 íntrons (linha preta). Em (b) há uma representação esquemática da estrutura proteica do TNFR1, mostrando a região extracelular, região transmembrana e a região intracelular. N-1: N-terminal; CRD: domínio rico em cisteína; DTM: domínio transmembrana; DM: domínio de morte; C-434: C-terminal.

Fonte: Adaptado de (NEGM, 2011; RITTORE *et al.*, 2014).

A interação deste receptor com o seu ligante, o TNF, provoca a ativação de diferentes vias de sinalização, denominadas complexo I, IIa, IIb e IIc, que levam a resultados funcionais distintos. A indução do complexo de sinalização I provoca a transcrição de genes envolvidos no processo inflamatório, na defesa do hospedeiro e na sobrevivência e proliferação celular. Em contraste, os complexos IIa e IIb levam à ativação de uma cascata de caspases envolvidas na morte celular, induzida por TNF- α , via processo apoptótico. Este processo ocorre durante a inflamação e patogênese de uma doença, onde as células apoptóticas são fagocitadas por macrófagos, resultando em efeitos supressores e na diminuição de citocinas inflamatórias. O complexo IIc induz a necroptose que, em contraste com a apoptose, há a ruptura da membrana plasmática e extravasamento do conteúdo intracelular, desencadeando uma inflamação local. Assim, o TNF- α e o TNFR1 estão em uma encruzilhada entre sobrevivência, inflamação, apoptose e necroptose. Os fatores que determinam qual complexo será induzido não são bem esclarecidos (KALLIOLIAS; IVASHKIV, 2016).

No contexto da autoimunidade, o TNF- α pode induzir a inflamação, ativar o endotélio vascular, conduzir o recrutamento das células imunes para o tecido alvo e promover a degeneração tecidual. Desta forma, a produção descontrolada de TNF- α ou a desregulação do seu funcionamento são fatores que têm sido associados com o desenvolvimento de DAs (KALLIOLIAS; IVASHKIV, 2016).

Essa desregulação pode ocorrer pela presença de variantes genéticas no gene responsável por codificar o receptor TNFR1, o *TNFRSF1A*. A variante pode provocar alterações estruturais e/ou funcionais no receptor que, por sua vez, podem resultar em um desequilíbrio na ação da citocina TNF- α (DHIMAN *et al.*, 2010).

1.3.1 Polimorfismo no gene *TNFRSF1A*

Um estudo de meta-análise de GWAS para suscetibilidade à Esclerose Múltipla identificou que o *SNP* rs1800693 no gene *TNFRSF1A* está associado com o desenvolvimento da doença. Neste caso, o alelo rs1800693-*T* foi associado com o risco de desenvolver a patologia (DE JAGER *et al.*, 2009).

Em um estudo caso-controle multicêntrico, realizado com 11 populações de origem europeia, essa variante também foi associada com Esclerose Múltipla (IMSGC, 2011). Porém, em outro estudo caso-controle, realizado com amostras da população germânica, o alelo rs1800693-*C* é que foi associado com o risco desta população desenvolver Esclerose Múltipla (HOFFJAN *et al.*, 2015).

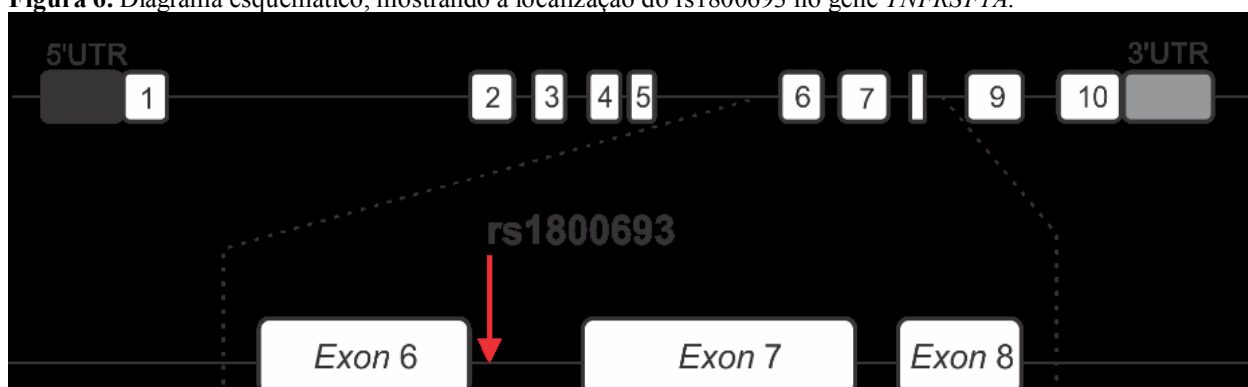
Em contraste, na população asiática o mesmo alelo rs1800693-*C* não foi associado com Esclerose Múltipla, mas sim com outra DA do sistema nervoso central, a Doença de Devic. Este dado demonstra que a associação genética desta variante pode depender da população em estudo e da doença (PARK *et al.*, 2013). Desta forma, o rs1800693 pode ser um potencial polimorfismo envolvido na patogênese de outras DAs.

1.3.1.1 Consequências funcionais do rs1800693

Com a identificação do rs1800693 associado à Esclerose Múltipla em diferentes populações europeias, um estudo buscou demonstrar o papel que este polimorfismo desempenha da patogênese da doença (GREGORY *et al.*, 2012).

O rs1800693 está localizado próximo ao limite entre o éxon 6 e o íntron 6 do gene *TNFRSF1A*. Assim, acredita-se que este *SNP* pode influenciar o *splicing* do éxon 6 (Figura 6). De fato, em um ensaio *in vitro* de *splicing*, o alelo de risco rs1800693-G resultou em um transcrito que não possui o éxon 6. Além disso, em células imunes humanas, verificou-se que estes transcritos são traduzidos em proteína. Com isso, o rs1800693 pode influenciar a síntese de uma isoforma da proteína TNFR1 que não possui o éxon 6 (6-TNFR1) (GREGORY *et al.*, 2012).

Figura 6. Diagrama esquemático, mostrando a localização do rs1800693 no gene *TNFRSF1A*.



Representação esquemática do gene *TNFRSF1A*, que possui 10 éxons (caixa branca) e 9 íntrons (linhas pretas); e a localização do rs1800693 (seta vermelha), no limite entre o éxon 6 e o íntron 6.

Fonte: Adaptado de (GREGORY *et al.*, 2012).

A omissão do éxon 6 no TNFR1 resulta em um códon de terminação prematuro. Assim, a proteína não possui a porção C-terminal, o domínio transmembrana e a região intracelular que é essencial para que a sua localização celular seja apropriada. De fato, o 6-TNFR1 não foi observado na superfície celular (GREGORY *et al.*, 2012).

Em adição, ao analisar a sinalização mediada por 6-TNFR1, observou-se que a ausência do domínio de morte afetou a transdução do sinal que induz à apoptose e, à princípio, nenhuma atividade intracelular foi observada. Também se levou em consideração que ela poderia ser encontrada na forma solúvel. Foi detectada a presença do 6-TNFR1 nos soros de indivíduos saudáveis e portadores de Esclerose Múltipla. Assim, essa proteína, quando solúvel, pode se ligar à citocina TNF- α e impedir a sua sinalização celular através do TNFR1 transmembrana. Porém, mais estudos são necessários para se ter uma resolução melhor das consequências funcionais deste polimorfismo (GREGORY *et al.*, 2012).

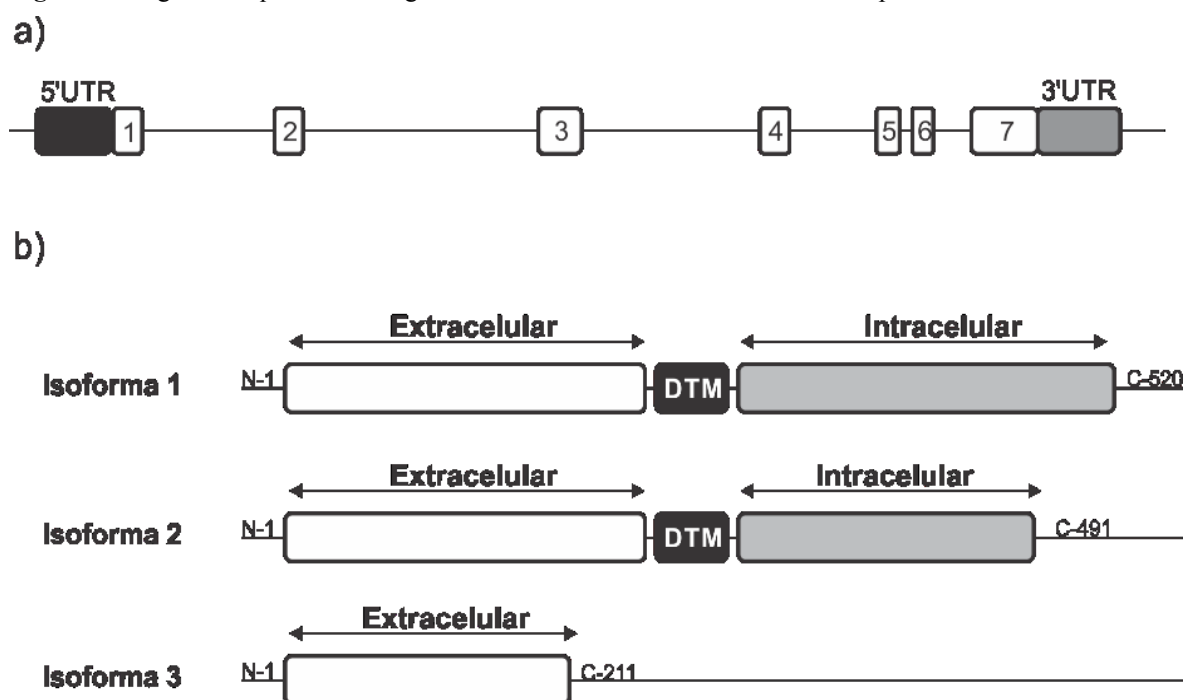
Em pacientes com Esclerose Múltipla que apresentam lesões associados com os níveis de TNF- α aumentados, utilizou-se antagonistas de TNF, cuja função é inibir a ação do TNF. Em modelos animais, o uso destes antagonistas preveniu ou retardou o início da doença.

Assim, interessante a ação antagonista ao TNF, como o 6-TNFR1, pode ser benéfica no tratamento de outras DAs. (GREGORY *et al.*, 2012).

1.4 GENE *IL28Ra* E SEU CONTEXTO GENÔMICO

O gene *IL28Ra* humano (do inglês *Interleukin 28 receptor alpha*) está localizado no cromossomo 1, na região 1p36.11 e contém 7 éxons. É responsável por codificar o receptor da interleucina-28, subunidade alfa (*IL28Ra*) (WITTE *et al.*, 2010). Foram identificadas três variantes por *splicing* alternativo. Duas das proteínas preditas contêm 520 e 491 aminoácidos, incluindo uma região extracelular que possui domínios para a ligação de citocinas e da fibronectina tipo III, seguido por um domínio transmembrana e uma região intracelular variável. A terceira proteína contém 211 aminoácidos e, em contraste com as outras, não possui as regiões intracelular e transmembrana e aparenta ser uma proteína solúvel (Figura 7) (SHEPPARD *et al.*, 2003; YANG *et al.*, 2010).

Figura 7. Diagrama esquemático do gene *IL28Ra* humano e as três isoformas da proteína *IL28Ra*.



Em (a) há uma representação esquemática do gene *IL28Ra*, que possui 7 éxons (caixa branca) e 6 íntrons (linha preta). Em (b) há uma representação esquemática da estrutura proteica do *IL28Ra*, em suas três isoformas, mostrando a região extracelular, região transmembrana e a região intracelular. N-1: N-terminal; DTM: domínio transmembrana; C-: C-terminal.

Fonte: Adaptado de (LI; TAGAWA, 2007).

Na forma de proteína transmembrana, IL28R α se associa com a subunidade IL10R β (Receptor de Interleucina-10, subunidade Beta), formando um receptor heterodímero funcional, o receptor de IFN de tipo III, também conhecido como IFN λ R (Receptor de *Interferon* Lambda) (SYEDBASHA; EGLI, 2017). A subunidade IL10R β é expressa em muitos tipos celulares. Porém, a expressão da subunidade IL28R α parece ser mais restrita. No contexto imunológico, o mRNA de IL28R α foi detectada nos linfócitos B, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas plasmocitóides. Além disso, queratinócitos, células epiteliais e células dos rins também apresentaram expressão desta subunidade (DE WEERD; NGUYEN, 2012; SYEDBASHA; EGLI, 2017).

O complexo IFN λ R é um receptor específico para a família de citocinas do interferon do tipo III ou interferon- λ (IFN- λ). Inicialmente, as citocinas pertencentes a esta família eram denominadas IL-29, IL-28A e a IL-28B, porém também podem ser chamadas de IFN- λ 1, IFN- λ 2 e IFN- λ 3, respectivamente. Normalmente, estas citocinas são secretadas por células mononucleares do sangue periférico humano, bem como por células dendríticas, principalmente durante uma infecção viral (WU *et al.*, 2013).

A sinalização celular do IFN- λ , por intermédio do seu complexo receptor, induz a ativação da via JAK/STAT (Janus Cinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição). Em última análise, esta via resulta na indução de elementos responsivos estimulado por IFN (*ISRE*, do inglês *Interferon-Stimulated Response Element*) e inicia a transcrição de genes alvo (DE GROEN; LIU; BOONSTRA, 2014).

Estes genes ativados por IFN- λ estão envolvidos na indução da atividade antiviral, inflamatória e inclusive nas respostas antiproliferativas sobre células tumorais. Além disso, também podem ser genes que possuem efeitos imunomoduladores os quais influenciam o sistema imune inato e adaptativo (LI *et al.*, 2009). Neste contexto, estudos relataram que o IFN- λ 1 estimula monócitos e macrófagos a produzirem citocinas proinflamatórias (IL-6 e IL-8) e anti-inflamatórias (IL-10) (LI *et al.*, 2009). Apesar destas observações, o papel do IFN- λ na regulação imunológica e no processo autoimune permanece pouco conhecido.

Assim, alterações no gene que codifica uma das subunidades do receptor do IFN- λ , o IL28R α , podem desregular a via que esta citocina atua e respostas imunes relevantes no contexto autoimune.

1.4.1 Polimorfismo no gene *IL28Ra*

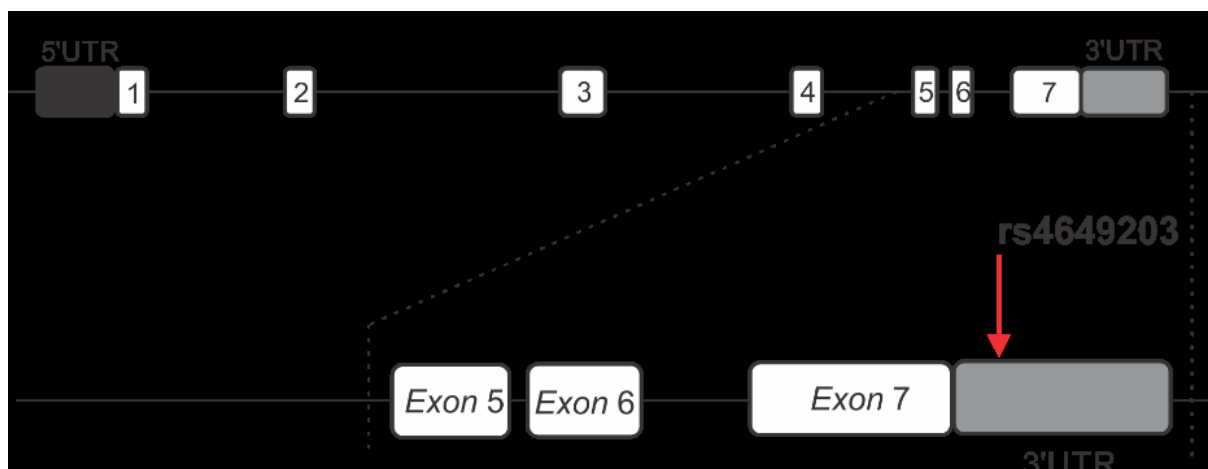
Uma das principais alterações relatadas é o *SNP* rs4649203. Uma pesquisa GWAS verificou que esta variante está associada com Psoríase na população Europeia. Neste estudo, o alelo rs4649203-*A* conferiu risco no desenvolvimento da doença (STRANGE *et al.*, 2010). Já na população Chinesa, a variante parece conferir efeito protetivo para esta mesma doença (LI *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2013). Porém, nesta mesma população, YANG *et al.* (2013) também demonstraram que a variante é considerada um fator de risco na patogênese de LES. Além disso, em um estudo realizado com a população Germânica e Espanhola, não foi identificada a associação genética entre rs4649203 com Esclerose Múltipla (LOPEZ DE LAPUENTE *et al.*, 2012).

Estes dados indicam que a variante rs4649203 pode provocar consequências distintas, dependendo da doença e da população em estudo. Não há nenhum estudo que tenha analisado a associação desta variante com outras DAs ou em outras populações, como a sul-americana.

1.4.1.1 Consequências Funcionais do rs4649203

O efeito funcional deste polimorfismo ainda não é conhecido. Porém, sabe-se que a variante está localizada na região 3' não traduzida (3'UTR, do inglês 3' *untranslated region*) do gene *IL28Ra* (Figura 8). Isso sugere que a variante pode influenciar a expressão do receptor *IL28Ra* (CAI *et al.*, 2015; GRIFFITHS *et al.*, 2015). Interessantemente, em pacientes com LES, por exemplo, as células mononucleares do sangue periférico expressam níveis mais elevados de mRNA do *IL28Ra* do que as células de indivíduos saudáveis. O aumento desta expressão pode ser devido a presença do alelo de risco no gene destes pacientes. Porém aqui também são necessários mais estudos funcionais para elucidar as consequências da variante nesta via (CHENG *et al.*, 2015).

Figura 8. Diagrama esquemático mostrando a localização do rs4649203 no gene *IL28Ra* humano.



Representação esquemática do gene *IL28Ra*, que possui 7 éxons (caixa branca) e 6 íntrons (linha preta) e a suposta localização do rs4649203 na região 3'UTR (seta vermelha).

Fonte: Adaptado de (LI; TAGAWA, 2007).

1.5 MARCADORES GENÉTICOS

Em algumas DAs, foi observado que certas manifestações clínicas e a presença de autoanticorpos específicos variam em diferentes países e etnias. Essa variação geográfica significativa na ocorrência da doença e o aumento da incidência conforme o grupo étnico suporta a probabilidade de que fatores genéticos, como a presença de um *SNP*, podem estar associados com diferentes manifestações clínicas (ABROUK *et al.*, 2017; ALAMANOS; DROSOS, 2005; LEWIS; JAWAD, 2016).

A associação de um *SNP* com uma doença e/ou sua manifestação clínica em uma determinada população pode servir como marcador genético. Esses marcadores genéticos podem ser utilizados como adjuvantes para o diagnóstico, prognóstico e para um melhor segmento terapêutico.

Sabe-se que a maioria das DAs possuem manifestações heterogêneas e, por isso, seu diagnóstico tende a ser dificultoso. Além disso, as ferramentas terapêuticas são escassas, sendo baseadas, principalmente, no uso de corticoides e imunossupressores inespecíficos. Normalmente, os pacientes que utilizam estes medicamentos apresentam respostas variadas e diversos efeitos adversos (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012; CERVERA *et al.*, 2013).

No caso das DAs, que são doenças poligênicas e complexas, um único marcador genético não permite um diagnóstico definitivo. Assim, espera-se que as combinações de determinados marcadores possam ser utilizadas no futuro para o melhor entendimento da patogênese das DAs.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças autoimunes afetam cerca de 10% da população ocidental. São consideradas doenças crônicas que prejudicam o bem-estar psicológico e físico dos pacientes, o que pode acarretar em danos sociais e profissionais (LLEO *et al.*, 2010; MARRACK; KAPPLER; KOTZIN, 2001; MARSON; HOUSLEY; HAFLER, 2015). Como as vias etiológicas não são bem conhecidas, não há atualmente ferramentas ou marcadores eficazes que possam ser utilizados no diagnóstico dessas doenças. Além disto, as opções terapêuticas disponíveis são muito limitadas, inespecíficas, com eficácia variável e diversos efeitos colaterais associados (MANZI *et al.*, 2012).

O uso de marcadores genéticos pode contribuir para o estabelecimento de um diagnóstico mais preciso e precoce. Desta forma, o paciente pode ser encaminhado a um tratamento mais adequado, que vise prevenir o progresso da doença para manifestações mais graves. Em adição, a associação de variantes genéticas com suscetibilidade a essas doenças contribui para o conhecimento das vias e os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento.

Os genes *TNFRSF1A* e *IL28Ra* codificam receptores que participam da sinalização de citocinas imunomoduladoras importantes. Polimorfismos nestes genes podem influenciar a expressão e funcionamento dos receptores e, conseqüentemente, a via das suas respectivas citocinas. Portanto, alterações que afetam a atividade biológica destas citocinas podem resultar em uma resposta imune desregulada e contribuir com o desenvolvimento de uma DA.

Estudos anteriores mostraram associação das variantes rs1800693 e rs4649203 com algumas DAs (HOFFJAN *et al.*, 2015; LOPEZ DE LAPUENTE *et al.*, 2012; OTTOBONI *et al.*, 2013; PARK *et al.*, 2013; IMSGC, 2011). Contudo, ainda não foram publicados trabalhos científicos analisando a associação genética destes polimorfismos com outras DAs e/ou estudos realizados com a população Brasileira.

O objetivo neste estudo foi verificar uma possível associação dessas variantes com três DAs e suas respectivas manifestações clínicas em um grupo de pacientes clinicamente bem caracterizados. Esses dados podem auxiliar na melhor compreensão da patogênese e no diagnóstico, tanto para as doenças em si quanto para as manifestações clínicas. E assim, também contribuir para a identificação de possíveis novos alvos terapêuticos, mais específicos e eficientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação dos polimorfismos rs1800693, do gene *TNFRSF1A*, e rs4649203, no gene *IL28Rα*, com Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide e Psoríase, em um estudo caso-controle no estado de Santa Catarina, visando compreender o envolvimento destes polimorfismos na patogênese das doenças autoimunes na população do Estado de Santa Catarina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar as frequências alélicas e genóticas do polimorfismo genético rs1800693 do gene *TNFRSF1A* em pacientes de LES, AR e Psoríase e em indivíduos sem histórico de DAs do Estado de Santa Catarina.
2. Determinar as frequências alélicas e genóticas do polimorfismo genético rs4649203 do gene *IL28Rα* em pacientes de LES, AR e Psoríase e em indivíduos sem histórico de DAs do Estado de Santa Catarina.
3. Determinar as frequências alélicas e genóticas destes polimorfismos nas principais manifestações clínicas de pacientes com LES, AR e Psoríase e de pacientes sem essas manifestações.
4. Verificar se há associação entre alelos e genótipos dos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 com o LES, AR e Psoríase.
5. Verificar se há associação entre alelos e genótipos dos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 com as principais manifestações clínicas de LES, AR e Psoríase.
6. Relacionar os dados encontrados neste estudo com a patogênese das doenças.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho faz parte de dois projetos maiores em vigência no Laboratório de Polimorfismos Genéticos (LAPOGE/CCB/UFSC) intitulados “Estudo genético e epidemiológico em pacientes com psoríase no estado de Santa Catarina” e “Genética da autoimunidade: polimorfismos em Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide em pacientes de Santa Catarina”, ambos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), com pareceres nº 1034/12 e nº 172/06, respectivamente.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

A amostra foi constituída por um total de 426 pacientes diagnosticados com doenças autoimunes, sendo que 175 possuem LES, 176 possuem AR (ambos atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, vinculado a UFSC) e 75 possuem Psoríase (atendidos no Hospital Nereu Ramos). A amostra do grupo controle, coletada no decorrer dos anos, foi constituída por 194 indivíduos voluntários, não diagnosticados com DAs ou histórico familiar para essas doenças.

Os indivíduos, pacientes e controles, foram esclarecidos quanto a pesquisa e foram assegurados do sigilo das informações pessoais, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos A, B, C e D). Os dados epidemiológicos e familiares, dos pacientes e controles, foram obtidos através de entrevistas realizadas com o uso de questionários (Anexos E, F, G e H) e os dados clínicos extraídos dos prontuários médicos. Todas as amostras biológicas e os questionários obtidos foram catalogadas e fazem parte do Banco de Dados e Amostras do LAPOGE-UFSC e foram coletadas entre os anos de 2005 e 2014.

4.3 EXTRAÇÃO DO DNA GENÔMICO

As amostras de sangue utilizadas neste estudo foram coletadas e a extração de DNA realizada em trabalhos anteriores no LAPOGE.

Em resumo, as amostras de sangue periférico dos pacientes e controles foram coletadas em tubo Vacutainer[®] contendo anticoagulante EDTA e centrifugadas a 3000 g por 20 minutos (*Centrifuge 206 BL Excelsa II[®]*) à temperatura ambiente para a separação dos

componentes sanguíneos. Após a centrifugação, a camada leucocitária (*buffy coat*) foi utilizada para a extração do DNA genômico.

A extração de DNA foi realizada através do método de *Salting Out* modificado e do método fenol-clorofórmio, baseados em Miller *et al.* (1988) e Sambrook *et. al* (1989), respectivamente.

4.4 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS

A genotipagem dos polimorfismos de nucleotídeo único (*SNP*) rs1800693 e rs4649203 foi realizada com sondas de hidrólise, utilizando o ensaio TaqMan[®] *SNP Genotyping Assays* (cat nr 4351379; C_2645714_10) e (cat nr 4351379; C_27915464_10), respectivamente (Thermo Fisher Scientific[®]), através da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Real-time PCR, do inglês *Real-Time Polymerase Chain Reaction*), também conhecida como Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (*qPCR*).

O ensaio TaqMan[®] utiliza a atividade éxononuclease 5'-3' da enzima DNA Polimerase para a discriminação alélica. Para isso, são usados iniciadores de PCR senso e antissenso e duas sondas de hidrólise distintas. Cada uma das sondas foi designada para um alelo específico e, por isso, elas foram marcadas diferentemente com um repórter fluorescente (FAM[®] ou VIC[®]) na extremidade 5' (Tabela 5). Assim, uma sonda corresponde ao alelo primitivo e a outra corresponde ao alelo derivado. Na extremidade 3' da sonda, está ligada a molécula *quencher*, responsável por inibir a fluorescência emitida pelos corantes (SHEN; ABDULLAH; WANG, 2009).

Tabela 5. Sequências das sondas específicas referentes aos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 e, em colchetes, o local onde ocorre a troca de um único nucleotídeo.

SNP	Sequência
<i>TNFRSF1A</i> rs1800693 (C > T)	5'-CAGGTGAGCATGGGCACCAGGTCAC[C/T]TCTCCTCACCTG AGTCCTCAGTGCC-3'
<i>IL28Rα</i> rs4649203 (A > G)	5'-CAAACGGCATAACCCACTGCTGG[A/G]TTGCAGAGGAGG AGTCCTTAGAGAT-3'

Fonte: Thermo Fisher Scientific[®]

Quando uma sonda específica se hibridiza com a região do DNA de interesse, a DNA Polimerase, durante o processo de extensão da fita complementar, cliva o repórter da sonda.

Desta forma, o corante se separa do seu inibidor e a fluorescência é emitida (SHEN; ABDULLAH; WANG, 2009).

Para realizar a reação de amplificação foram adicionadas em tubos do tipo *ependorf*: 1,38 μL de água Milli-Q; 2,5 μL de TaqMan[®] *Genotyping Master Mix*; 0,12 μL de TaqMan[®] *SNP Genotyping Assays*. Os reagentes desta reação estão descritos na tabela 6. Em uma placa MicroAmp[™] *Optical* de 384 poços, foi adicionado 4 μL destes reagentes e 1 μL de DNA (5ng), totalizando um volume final de 5 μL .

Tabela 6. Componentes que serão utilizados durante a reação de qPCR

	Reagentes	[]	Volume
TaqMan[®] Genotyping Master Mix (2X)	AmpliTaq Gold [®] DNA <i>Polymerase</i> , <i>Ultra Pure</i> (UP)	1 U	
	Desoxirribonucleotídeos trifosfatos (dNTPs)	200 nM	2,50 μL
	ROX [™] <i>Passive Reference Dye</i>	500 nM	
	Tampão para enzimas	10 nM	
TaqMan[®] SNP Genotyping Assays (40X)	Iniciador senso	900 nM	
	Iniciador antissenso	900 nM	
	Sonda VIC [®]	200 nM	0,12 μL
	Sonda FAM [™]	200 nM	
Água Milli-Q			1,38 μL
DNA		5 ng	1 μL
Vol. Total			5 μL

[]: Concentração dos reagentes; U: unidade; nM: nanomolar; ng: nanograma; μL : microlitro.

Fonte: Thermo Fisher Scientific.

A reação de amplificação foi realizada pelo equipamento 7900HT PCR quantitativa em tempo real (Thermo Fisher Scientific[®]). O programa de ciclagem utilizado na amplificação está descrito na Tabela 7. Além disso, a diferença do sinal de fluorescência, emitida pelas sondas, também é detectada por este equipamento, tornando possível fazer a discriminação alélica.

Tabela 7. Programa de ciclagem da qPCR.

Etapa	T(°C)	Duração	Ciclos
Ativação da Enzima AmpliTaq Gold [®]	95	10 min	<i>HOLD</i>
Desnaturação	95	15 seg	40
Anelamento/Alongamento	60	1 min	

Fonte: Thermo Fisher Scientific[®]

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

As frequências alélicas e genótípicas dos pacientes e controles foram calculadas por contagem direta para as três doenças autoimunes e suas manifestações clínicas. As frequências genotípicas foram comparadas utilizando o teste de Qui-quadrado e os desvios das frequências observadas em relação às esperadas para o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) foram analisados a 5% de significância.

A associação dos alelos e genótipos com a suscetibilidade às três doenças autoimunes foi verificada com base em tabelas de contingência 2x2, através do indicador de *Odds Ratio* (OR) ou razão de chances, com intervalo de confiança (IC) de 95% e considerando $p < 0,05$. Valores de OR iguais a 1 significam que o fator não traz risco nem proteção quanto à doença em questão. Valores maiores do que 1 indicam maior probabilidade de desenvolver a doença, enquanto valores menores do que 1 apontam que o fator em estudo pode conferir efeito protetivo. Para a realização deste teste, foi utilizado o software *Unphased* versão 3.1.7.

Para o polimorfismo rs1800693 foram testados o modelo recessivo (CC vs $CT + TT$) e dominante ($CC + CT$ vs TT); as associações genótípicas (CC vs TT e CC vs CT) e a associação alélica (C vs T). Para o polimorfismo rs4649203, o modelo recessivo (GG vs $AG + AA$) e dominante ($GG + AG$ vs AA); as associações genótípicas (AA vs GG e AA vs AG), bem como a associação alélica (A vs G) também foram testados. Além disso, foram realizadas análises de associação das doenças de acordo com o sexo.

Para a análise da possível associação dos polimorfismos estudados com as manifestações clínicas, foram utilizados todos os pacientes que possuíam dados nos prontuários médicos para a determinada característica. A seleção destas manifestações se baseou nos critérios utilizados para realizar o diagnóstico destas doenças e em estudos publicados anteriormente. Para realizar estas associações, também foi utilizado o teste OR. Ao analisar múltiplos dados clínicos, foi realizada a correção de Bonferroni para múltiplos testes e ambos os valores de p , corrigidos e não corrigidos, foram apresentados.

5 RESULTADOS

5.1 ARTRITE REUMATOIDE

5.1.1 Caracterização das amostras

Os 370 indivíduos que constituem a amostra deste estudo, 176 pacientes e 194 indivíduos controle, são residentes do estado de Santa Catarina. Dentre os indivíduos que compuseram o grupo controle, foram selecionados os que não possuíam histórico de doenças autoimunes na família e, também, foram utilizados nos estudos com LES e Psoríase (tabela 8).

Tabela 8. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Artrite Reumatoide (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).

Dados Epidemiológicos	Caso (%)	Controle (%)
<i>Sexo</i>		
Masculino	027 (15,34)	041 (21,13)
Feminino	149 (84,66)	153 (78,87)
<i>Total de indivíduos</i>	176 (100,0)	194 (100,0)
<i>Idade (média ± SD)</i>		
Masculino	43,15 ± 12,85	42,01 ± 15,86
Feminino	43,08 ± 15,18	38,37 ± 17,21
Feminino	43,16 ± 12,44	41,12 ± 14,69

(%): frequência porcentual; *SD*: desvio padrão da média.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Os dados epidemiológicos das características clínicas dos pacientes com AR e sua frequência percentual estão descritos na tabela 9. A sinovite é a manifestação mais frequente neste estudo, afetando cerca de 74% dos pacientes com AR, seguido da presença do Fator Reumatoide e do *ESR* elevado (73% e 72% dos pacientes, respectivamente). Outra manifestação que teve uma frequência expressiva foi a presença do Anticorpo antinuclear (Anti-ANA), presente em cerca de 66% dos pacientes. As manifestações com menor frequência foram a Leucopenia e a Trombocitopenia (2% e 4%, respectivamente), ambas alterações hematológicas. A média do DAS28 nos pacientes com AR foi de 3,69, o que mostra que a maioria dos pacientes apresentaram uma atividade moderada da doença no momento da consulta.

Tabela 9. Caracterização clínica dos 176 pacientes com Artrite Reumatoide analisados neste estudo.

Manifestação Clínica	n (%)
Sinovite	130 (73,86)
Nódulos Reumatoides	29 (16,48)
Vasculite Reumatoide	08 (04,55)
Cardiopatía	46 (26,14)
<i>Alterações Hematológicas</i>	
Anemia	36 (20,5)
Leucopenia	04 (02,3)
Leucocitose	10 (05,7)
Trombocitopenia	07 (04,0)
<i>ESR elevado</i>	127 (72,2)
Proteína C reativa elevada	86 (48,9)
<i>Índices imunológicos</i>	
Anti-Sm	25 (14,2)
Anti-CCP	88 (50,0)
Anti-ANA (FAN)	116 (65,9)
Anti-HCV	48 (27,3)
Anti-RNP	98 (55,7)
Anticoagulante lúpico	16 (09,1)
Anti-Ro	40 (22,7)
Anti-La	24 (13,6)
TGP	29 (16,5)
Fator Reumatoide	128 (72,7)
Presença de outras DAs	18 (10,2)
Outras DAs na família	14 (07,9)
DAS28 (média ± SD)	3,69 ± 0,92

n: número de pacientes; (%): frequência porcentual; Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; ESR: taxa de sedimentação de eritrócitos; TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica; SD: desvio padrão; DAS28: Pontuação da atividade da doença baseada em 28 articulações
DAS28 < 2,6: remissão; 2,6-3,1: leve; > 3,2-5,1: moderada; > 5,1: alta (PREVOO *et al.*, 1995).

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

5.1.2 Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW)

As distribuições das frequências dos alelos das variantes rs1800693 e rs4649203 em casos estavam de acordo com o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (valor de p maior que 0,05). Porém, o grupo controle apresentou desvio significativo do EHW (tabela 10). Provavelmente, o desvio do grupo controle pode ser devido à triagem dos indivíduos, uma vez que se seleciona os que não possuem histórico familiar para DAs.

Tabela 10. Valor de p após a análise do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* em pacientes com Artrite Reumatoide (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).

Polimorfismo	EHW (Valor de p)	
	Caso	Controle
rs1800693	0,119	0,003*
rs4649203	0,313	<0,000*

p : probabilidade; EHW: Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os valores de p em negrito e com (*) para os grupos que não estão em EHW ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

5.1.3 Polimorfismo rs1800693 do gene *TNFRSF1A* em pacientes com Artrite Reumatoide

5.1.3.1 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Artrite Reumatoide

As frequências alélicas e genotípicas observadas no grupo caso e controle constam na tabela 11, assim como os resultados de associação entre os pacientes com AR e os indivíduos controle. Além disso, estas análises foram estratificadas de acordo com o sexo dos indivíduos (Tabela 11b e 11c).

Tabela 11. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	201 (0,55)	163 (0,46)	1,64 (1,23 - 2,19)	0,001*
T	163 (0,45)	217 (0,57)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p

C/C	50 (0,27)	25 (0,13)	CC vs CT + TT 2,50 (1,47 - 4,25)	0,001*^a
C/T	97 (0,55)	113 (0,59)	CC vs TT 3,22 (1,67 - 6,21)	<0,001*^b
T/T	31 (0,18)	52 (0,27)	CT vs CC 0,43 (0,25 - 0,74)	0,003*^c
			CC + CT vs TT 1,83 (1,11 - 3,03)	0,017*^d

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	161 (0,54)	127 (0,42)	1,60 (1,16 - 2,21)	0,004*
T	137 (0,46)	173 (0,58)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	37 (0,25)	21 (0,14)	CC vs CT + TT 2,03 (1,12 - 3,67)	0,019*^e
C/T	87 (0,58)	85 (0,57)	CC vs TT 3,10 (1,50 - 6,41)	0,002*^f
T/T	25 (0,17)	44 (0,29)	CT vs CC 0,58 (0,31 - 1,08)	0,083
			CC + CT vs TT 2,06 (1,18 - 3,59)	0,011*^g

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	30 (0,58)	36 (0,46)	1,59 (0,78 - 3,22)	0,198
T	22 (0,42)	42 (0,54)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	10 (0,38)	4 (0,10)	CC vs CT + TT 5,47 (1,49 - 20,1)	0,010*^h
C/T	10 (0,38)	28 (0,72)	CC vs TT 2,92 (0,59 - 14,3)	0,187
			CT vs CC	0,005*ⁱ

			0,14 (0,04 – 0,56)	
			CC + CT vs TT	
T/T	6 (0,23)	7 (0,18)	0,73 (0,21 - 2,48)	0,613

Valores significativos estão em negrito e anotados em negrito com (*): valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,004$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,004$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,012$; ^dCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,068$; ^eCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,076$; ^fCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,008$; ^gCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,044$; ^hCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,040$; ⁱCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,02$.

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Como resultado da análise alélica, o alelo *C* teve uma associação significativa com a suscetibilidade à AR (Alelo *C* OR = 1,64; $p = 0,001$). Na análise genotípica, a presença do alelo *C* também foi associado como fator de risco para o desenvolvimento de AR em todos os modelos testados.

Dentre os genótipos testados, na associação genotípica (*CC* vs *TT*) o alelo *C* esteve relacionado à suscetibilidade ao desenvolvimento de AR (OR = 3,22; $p < 0,001$). Também se pode observar o efeito de risco do alelo *C* através dos resultados obtidos no modelo recessivo (*CC* vs *CT* + *TT*) (OR = 2,47; $p = 0,001$). No modelo dominante (*TT* vs *CT* + *CC*), a presença do alelo *C* foi também associada como fator de risco para a doença (OR = 1,83; $p = 0,017$).

Ao analisar os resultados considerando apenas os indivíduos do sexo feminino (tabela 11b), constatou-se a associação alélica entre o alelo *C* no desenvolvimento de AR em mulheres (OR = 1,60; $p = 0,004$). Ao examinar as associações genotípicas, notou-se que o alelo *C* também foi associado ao risco de o indivíduo do sexo feminino desenvolver AR (*CC* vs *TT*) (Genótipo *CC* OR = 3,10; $p = 0,002$), evento também observado no modelo dominante (*CC* + *CT* vs *TT*) (OR = 2,06; $p = 0,011$).

Nos resultados do sexo masculino (tabela 10c), verifica-se associação do alelo *C* com o risco de desenvolver AR no modelo recessivo (*CC* vs *CT* + *TT*) (OR = 5,47; $p = 0,010$). Porém, os valores do intervalo de confiança (IC) foram bem distantes, provavelmente devido ao baixo número amostral dos pacientes com AR do sexo masculino.

5.1.3.2 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Artrite Reumatoide

Foram realizadas análises de frequências alélicas, genotípicas e de associação com manifestações específicas e características de AR (sinovite, nódulos reumatoides, vasculite reumatoide, cardiopatia, alterações hematológicas e alterações imunológicas). O resultado completo destas análises pode ser visualizado no Apêndice A. Os dados que apresentaram associação significativa com determinada manifestação clínica estão representados na tabela 12, enquanto na tabela 13 estão os resultados significativos de associação referentes às alterações imunológicas.

Tabela 12. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Manifestação Clínica	mAF (C)		OR (IC)	p	CC		MGA	OR (IC)	p
	+	-			+	-			
Sinovite	0,52	0,60	0,74 (0,44 – 1,22)	0,239	0,24	0,34	CC vs CT + TT	0,60 (0,28 – 1,29)	0,194
Nódulos Reumatoides	0,59	0,53	1,25 (0,70 – 2,21)	0,448	0,34	0,25	CC vs CT + TT	1,61 (0,68 – 3,78)	0,276
Vasculite Reumatoide	0,69	0,53	1,92 (0,65 – 5,66)	0,235	0,38	0,25	CC vs CT + TT	1,74 (0,40 – 7,61)	0,460
Cardiopatía	0,57	0,53	1,14 (0,71 – 1,85)	0,585	0,30	0,24	CC vs CT + TT	1,33 (0,63 – 2,80)	0,459
<i>Alt. Hematológicas</i>									
Anemia	0,54	0,54	1.02 (0.60 – 1.72)	0,944	0,28	0,25	CC vs CT + TT	1,14 (0,50 – 2,61)	0,752
Leucopenia	0,50	0,52	0,85 (0,21 – 3,48)	0,827	0,25	0,26	CC vs CT + TT	0,96 (0,10 – 9,49)	0,973
Leucocitose	0,60	0,53	1,31 (0,52 – 3,28)	0,568	0,40	0,25	CC vs CT + TT	2,07 (0,54 – 7,51)	0,296
Trombocitopenia	0,50	0,54	0,85 (0,29 – 2,48)	0,769	0,43	0,25	CC vs CT + TT	2,23 (0,48 – 10,4)	0,306
ESR elevado	0,48	0,70	0,41 (0,24 – 0,68)	0,001 * ^a	0,20	0,44	CC vs CT + TT	0,31 (0,14 – 0,64)	0,002 * ^b
							CC vs TT	0,09 (0,02 – 0,43)	0,002 * ^c
							CT vs CC	2,56 (1,19 – 5,48)	0,016 * ^d
							CC + CT vs TT	0,17 (0,04 – 0,73)	0,017 * ^e
Proteína C elevada	0,55	0,52	1,13 (0,74 – 1,72)	0,582	0,28	0,23	CC vs CT + TT	1,30 (0,65 – 2,58)	0,457
Outras DAs	0,50	0,55	0,83 (0,42 – 1,66)	0,605	0,22	0,27	CC vs CT + TT	0,79 (0,24 – 2,53)	0,688

	CC	CT	TT	<i>p</i>
DAS28 (média ± <i>SD</i>)	3,65 ± 0,95	7,45 ± 0,85	3,83 ± 1,08	0,658
Nr manifestações clínicas (média ± <i>SD</i>)	5,58 ± 1,83	4,12 ± 1,54	4,32 ± 1,17	0,788
Idade de início (média ± <i>SD</i>)	45,2 ± 13,5	42,4 ± 12,4	42,5 ± 13,2	0,451

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,011$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,022$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,022$; ^dCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,176$; ^eCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,187$;

mAF: frequência alélica menos comum; CC: frequência do genótipo CC; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

ESR: taxa de sedimentação de eritrócitos; DAS28: Pontuação da atividade da doença baseada em 28 articulações; *SD*: desvio padrão; Nr de manifestações clínicas: Número de manifestações clínicas.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Dentre as manifestações clínicas (Apêndice A), o *ESR* elevado foi o que apresentou associação alélica, bem como associação genotípica. O alelo *C* foi associado como fator protetivo para *ESR* elevado nos pacientes com AR (Alelo *C* OR = 0,41; $p = 0,001$). Esta característica clínica teve associação com todos os modelos testados. No modelo recessivo, associação o alelo *C* foi o que conferiu um dos efeitos de proteção ao *ESR* elevado mais significativo (OR = 0,31; $p = 0,002$).

Ao analisar a média da pontuação da atividade da doença com base em 28 articulações (DAS28), o genótipo heterozigoto *CT* foi o que apresentou a maior média ($7,45 \pm 0,85$). Porém, através do teste estatístico *one-way* ANOVA (Análise de variância simples), a média dos três genótipos não apresentaram diferença significativa entre si ($p = 0,699$). Este padrão também é visualizado na média do número de manifestações clínicas e da idade de início da doença, onde o genótipo *CC* apresentou médias mais elevadas, porém estes valores também não possuem diferença significativa ($p = 0,788$ e $p = 0,451$, respectivamente).

Na tabela 13, consta as frequências alélicas, genotípicas e os valores de associação entre os pacientes com AR que apresentaram alterações imunológicas e pacientes que não apresentaram estas alterações. Não foi possível detectar valores de associações alélicas e genotípicas significativos com estes dados clínicos.

Tabela 13. Distribuição das frequências alélicas e genóticas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Índices Imunológicos	mAF (C)		OR (IC)	<i>p</i>	CC		MGA	OR (IC)	<i>p</i>
	+	-			+	-			
Anti- <i>Sm</i>	0,57	0,54	1,10 (0,58 – 2,09)	0,759	0,30	0,28	CC vs CT + TT	1,13 (0,42 – 3,01)	0,808
Anti- <i>CCP</i>	0,55	0,51	1,17 (0,69 – 1,98)	0,565	0,25	0,28	CC vs CT + TT	0,88 (0,38 – 2,05)	0,764
Anti- <i>ANA</i> (FAN)	0,53	0,65	0,61 (0,29 – 1,30)	0,203	0,26	0,41	CC vs CT + TT	0,51 (0,18 – 1,47)	0,215
Anti- <i>HCV</i>	0,55	0,54	1,04 (0,61 – 1,76)	0,891	0,28	0,28	CC vs CT + TT	0,99 (0,43 – 2,26)	0,980
Anti- <i>RNP</i>	0,54	0,55	0,98 (0,53 – 1,81)	0,960	0,28	0,28	CC vs CT + TT	0,98 (0,37 – 2,57)	0,965
Anticoagulante lúpico	0,53	0,55	0,94 (0,45 – 1,97)	0,870	0,25	0,29	CC vs CT + TT	0,82 (0,25 – 2,73)	0,751
Anti- <i>Ro</i>	0,52	0,57	0,82 (0,51 – 1,34)	0,449	0,26	0,30	CC vs CT + TT	0,83 (0,39 – 1,76)	0,623
Anti- <i>La</i>	0,60	0,53	1,32 (0,70 – 2,46)	0,385	0,32	0,28	CC vs CT + TT	1,24 (0,48 – 3,17)	0,654
TGP	0,53	0,54	0,98 (0,56 – 1,73)	0,949	0,28	0,26	CC vs CT + TT	1,11 (0,45 – 2,73)	0,818
Fator reumatoide	0,53	0,55	0,94 (0,57 – 1,56)	0,826	0,25	0,29	CC vs CT + TT	0,80 (0,36 – 1,74)	0,570

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

mAF: frequência alélica menos comum; CC: frequência do genótipo CC; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; *p*: probabilidade.

Anti-*CCP*: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica;

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.1.4 Polimorfismo rs4649203 do gene *IL28Rα* em pacientes com Artrite Reumatoide

5.1.4.1 Frequências Alélicas e Genóticas e Análise de Associação com Artrite Reumatoide

As frequências dos alelos, genótipos e os valores de associação observadas no grupo caso (pacientes com AR) e no grupo controle (indivíduos sem histórico da doença) estão presentes na tabela 14a. Os mesmos resultados, estratificados por sexo feminino e masculino, estão presentes na tabela 14b e 14c, respectivamente.

Tabela 14. Distribuição das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*, analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor <i>p</i>
A	191 (0,54)	205 (0,53)	0,96 (0,71 – 1,28)	0,760
G	163 (0,46)	182 (0,44)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor <i>p</i>
A/A	47 (0,27)	42 (0,22)	GG + AG vs AA 0,76 (0,47 – 1,23)	0,270
A/G	96 (0,55)	121 (0,62)	GG vs AA 0,95 (0,50 – 1,81)	0,879
G/G	33 (0,22)	31 (0,16)	AG vs GG 0,74 (0,43 – 1,30)	0,302
			GG vs AG + AA 1,20 (0,70 – 2,07)	0,498

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor <i>p</i>
A	149 (0,51)	160 (0,52)	1,05 (0,76 – 1,45)	0,758
G	143 (0,49)	146 (0,48)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor <i>p</i>
A/A	33 (0,23)	34 (0,22)	GG + AG vs AA 0,98 (0,57 – 1,68)	0,937
A/G	83 (0,57)	92 (0,60)	GG vs AA	0,708

			1,14 (0,56 – 2,32)	
			AG vs GG	
			0,81 (0,45 – 1,48)	0,495
G/G	30 (0,21)	27 (0,18)	GG vs AG + AA	
			1,21 (0,68 – 2,15)	0,524

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor p
A	44 (0,55)	37 (0,71)	2,02 (0,96 – 4,25)	0,064
G	36 (0,45)	15 (0,29)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (CI)	valor p
A/A	8 (0,20)	14 (0,54)	GG + AG vs AA 4,67 (1,56 – 13,9)	0,006^{*a}
			GG vs AA 2,33 (0,41 – 13,2)	0,337
A/G	28 (0,70)	9 (0,35)	AG vs GG 2,33 (0,44 – 12,4)	0,321
G/G	4 (0,10)	3 (0,12)	GG vs AG + AA 0,85 (0,17 – 4,16)	0,843

Valores significativos estão em negrito e anotados em negrito com (*): valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,004$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,004$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,024$;

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Ao examinar os dados dos pacientes com AR, não houve associações alélicas e genotípicas do polimorfismo rs4649203 com o desenvolvimento da doença. Porém, ao examinar os dados masculinos, constatou-se a presença de associação genotípica, onde indivíduos homens portadores do alelo *G* são mais suscetíveis a desenvolverem a doença (OR = 4,67; $p = 0,006$). Contudo, provavelmente devido ao baixo número amostral em homens, a amplitude do IC foi bastante elevada e mais estudos devem ser realizados.

5.1.4.2 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Artrite Reumatoide

As análises completas de frequências, alélicas e genotípicas, e de associação entre os pacientes que apresentam determinada manifestação clínica para AR e pacientes que não

apresentam estas manifestações estão presentes no Apêndice C. Os resultados significativos da análise de associação com as manifestações clínicas podem ser visualizados na tabela 15, enquanto na tabela 16 estão os resultados significativos de associação referentes às alterações imunológicas.

Dentre as associações genotípicas encontradas, os Nódulos Reumatoides foi uma das manifestações clínicas que apresentou associação com o alelo *G* no modelo recessivo (*GG* vs *AG + AA*) (OR = 0,32; $p = 0,029$), onde conferiu efeito de proteção para este dado clínico. Outra manifestação que foi relacionada com a variante rs4649203 foi a Vasculite Reumatoide. A presença do alelo *G*, no modelo dominante (*GG + AG* vs *AA*) conferiu efeito protetivo para este sinal clínico (OR = 0,21; $p = 0,038$) (Apêndice C).

Ao examinar as alterações hematológicas, a presença do alelo *G* foi associada à proteção do paciente com AR desenvolver *ESR* elevado, na associação genotípica (*AA* vs *GG*) (Genótipo *GG* OR = 0,33; $p = 0,046$). Além da associação com o *ESR* elevado, o alelo *G* também se mostrou ser um fator protetivo quanto a proteína C reativa elevada no modelo dominante (OR = 0,40; $p = 0,013$) (Apêndice C).

O índice que mensura atividade da doença (DAS28) foi mais elevado nos indivíduos que possuem o genótipo heterozigoto *AG* (média DAS28 = 7,86). Contudo, não houve diferença estatística entre os três genótipos ($p = 0,473$). A média do número de manifestações foi maior nos pacientes com o genótipo homozigoto *AA* (média = 4,72) contudo, comparando as médias dos três genótipos, também não foi possível observar diferenças estatísticas significativas.

Tabela 15. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Manifestação Clínica	mAF (G)		OR (IC)	p	GG		MGA	OR (IC)	p
	+	-			+	-			
Sinovite	0,46	0,44	1,11 (0,67 – 1,85)	0,690	0,21	0,13	GG vs AG + AA	1,78 (0,64 – 4,99)	0,271
Nódulos reumatoides	0,36	0,48	0,63 (0,35 – 1,13)	0,385	0,07	0,21	GG vs AG + AA	0,32 (0,15 – 0,74)	0,029^a
Vasculite reumatoide	0,25	0,47	0,41 (0,13 – 1,29)	0,129	0,13	0,19	GG + AG vs AA	0,21 (0,05 – 0,92)	0,038^b
Cardiopatia	0,48	0,45	1,13 (0,70 – 1,83)	0,622	0,24	0,17	GG vs AG + AA	1,59 (0,69 – 3,62)	0,273
<i>Alt. Hematológicas</i>									
Anemia	0,43	0,47	0,86 (0,51 – 1,46)	0,591	0,19	0,19	GG vs AG + AA	1,04 (0,41 – 2,65)	0,930
Leucopenia	0,38	0,46	0,71 (0,17 – 3,02)	0,645	0,25	0,19	GG vs AG + AA	1,44 (0,14 – 14,3)	0,755
Leucocitose	0,40	0,46	0,78 (0,31 – 1,97)	0,607	0,20	0,19	GG vs AG + AA	1,07 (0,21 – 5,32)	0,929
Trombocitopenia	0,50	0,45	1,21 (0,41 – 3,51)	0,732	0,23	0,18	GG vs AG + AA	3,41 (0,72 – 16,1)	0,120
ESR elevado	0,42	0,55	0,61 (0,37 – 1,00)	0,051	0,17	0,26	GG vs AA	0,33 (0,11 – 0,99)	0,046^c
Proteína C elevada	0,41	0,50	0,70 (0,45 – 1,08)	0,104	0,25	0,19	GG + AG vs AA	0,40 (0,20 – 0,83)	0,013^d
Outras DAs	0,43	0,47	0,86 (0,39 – 1,89)	0,807	0,21	0,17	GG vs AG + AA	1,33 (0,34 – 5,23)	0,677
		AA	AG	GG	p				
DAS28 (média ± SD)		3,58 ± 0,91	3,77 ± 0,86	3,60 ± 1,08	0,473				
Nr manifestações clínicas (média ± SD)		4,72 ± 1,66	4,18 ± 1,60	3,97 ± 1,73	0,089				
Idade de início (média ± SD)		42,0 ± 12,5	44,6 ± 12,7	40,4 ± 13,6	0,239				

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,319$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,418$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,506$; ^dCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,143$;

mAF: frequência alélica menos comum; GG: frequência do genótipo GG; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; p : probabilidade.

ESR: taxa de sedimentação de eritrócitos; DAS28: Pontuação da atividade da doença baseada em 28 articulações; *SD*: desvio padrão; Nr de manifestações clínicas: Número de manifestações clínicas.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Na tabela 16, estão presentes os dados referentes a frequência alélica, genotípica e valores de associação das alterações imunológicas dos pacientes com AR. As análises completas estão presentes no Apêndice D. Não se constatou associações alélicas entre o polimorfismo rs4649203 e a presença de determinado autoanticorpo. A presença do Anti-Ro em AR foi relacionada com o polimorfismo. Indivíduos com o alelo *G* parecem ser menos suscetíveis em desenvolver este anticorpo no modelo dominante ($GG + AG$ vs AA) (OR = 2,94; $p = 0,010$).

Tabela 16. Distribuição das frequências alélicas e genóticas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Índices imunológicos	mAF (G)		OR (IC)	<i>p</i>	GG		MGA	OR (IC)	<i>p</i>
	+	-			+	-			
Anti- <i>Sm</i>	0,54	0,54	0,99 (0,53 – 1,83)	0,973	0,20	0,17	GG vs AG + AA	1,24 (0,41 – 3,72)	0,706
Anti- <i>CCP</i>	0,44	0,50	0,77 (0,45 – 1,32)	0,352	0,15	0,23	GG vs AG + AA	0,58 (0,23 – 1,51)	0,269
Anti- <i>ANA</i> (FAN)	0,46	0,50	0,84 (0,40 – 1,76)	0,647	0,18	0,13	GG vs AG + AA	1,55 (0,33 – 7,33)	0,582
Anti- <i>HCV</i>	0,49	0,45	1,19 (0,72 – 1,97)	0,499	0,15	0,19	GG vs AG + AA	0,73 (0,27 – 1,91)	0,516
Anti- <i>RNP</i>	0,48	0,41	1,32 (0,75 – 2,30)	0,334	0,17	0,18	GG vs AG + AA	0,98 (0,35 – 2,73)	0,968
Anticoagulante lúpico	0,47	0,47	1,01 (0,48 – 2,12)	0,975	0,19	0,18	GG vs AG + AA	1,05 (0,27 – 4,03)	0,938
Anti- <i>Ro</i>	0,39	0,49	0,65 (0,38 – 1,10)	0,109	0,18	0,17	GG + AG vs AA	0,34 (0,15 – 0,77)	0,010* ^a
Anti- <i>La</i>	0,46	0,46	0,98 (0,53 – 1,82)	0,961	0,17	0,17	GG vs AG + AA	0,95 (0,30 – 3,05)	0,928
TGP	0,48	0,45	1,14 (0,65 – 2,01)	0,645	0,10	0,21	GG vs AG + AA	0,44 (0,12 – 1,55)	0,200
Fator reumatoide	0,46	0,46	0,98 (0,59 – 1,62)	0,932	0,19	0,20	GG vs AG + AA	0,92 (0,38 – 2,25)	0,860

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,10$;

mAF: frequência alélica menos comum; GG: frequência do genótipo GG; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; *p*: probabilidade.

Anti-*CCP*: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica;

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

5.2.1 Caracterização das Amostras

O grupo amostral possui um total de 368 indivíduos, sendo 174 pacientes com LES e 194 indivíduos controle, todos residentes do estado de Santa Catarina. Os dois grupos, pacientes e indivíduos-controle, possuem distribuição referente ao sexo e a idade apresentados na tabela 17.

Tabela 17. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).

Dados Epidemiológicos	Caso (%)	Controle (%)
<i>Sexo</i>		
Masculino	07 (04,5)	041 (21,13)
Feminino	167 (95,5)	153 (78,87)
<i>Número de indivíduos</i>	174 (100,0)	194 (100,0)
<i>Idade (média ± SD)</i>		
Masculino	29,92 ± 10,81	42,01 ± 15,86
Feminino	34,00 ± 12,03	38,37 ± 17,21
Feminino	29,51 ± 09,65	41,12 ± 14,69

(%): frequência percentual; *SD*: desvio padrão da média.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Os dados epidemiológicos das características clínicas dos pacientes com LES, bem como suas frequências percentuais, estão descritos na tabela 18. A manifestação clínica mais recorrente entre os pacientes com LES, neste estudo, foi o anticorpo antinuclear (Anti-ANA), presente em 89% dos pacientes. Em seguida, a artrite também teve uma frequência elevada nos pacientes, afetando cerca de 74% dos indivíduos. A manifestação menos frequente foi a Serosite, presente em 10% dos pacientes com LES no momento da consulta.

Tabela 18. Características clínicas dos 174 pacientes com LES analisados neste estudo.

Manifestação Clínica	n (%)
Artrite	130 (74,3)
Lesão Discoide	77 (44,0)
Eritema Malar	52 (29,7)
Fotossensibilidade	51 (29,1)
Serosite	17 (09,7)
Úlcera Oral	39 (22,3)
Nefrite	44 (25,1)
<i>Alterações Hematológicas</i>	
Anemia	65 (37,1)
Leucopenia	33 (18,9)
Trombocitopenia	26 (14,9)
<i>Alterações Neurológicas</i>	
55 (31,4)	
<i>Índices Imunológicos</i>	
Anti-ANA	156 (89,1)
Anti-DNA	43 (24,6)
Anti-cardiolipina	29 (16,6)
Anti-La	22 (12,6)
Anti-RNP	54 (30,9)
Anti-Ro	66 (37,7)
Anti-Sm	21 (12,0)
Presença de outras DAs	35 (20,0)
LES na família	37 (21,1)
Outras DAs na família	56 (32,0)
Números de critérios no ACR (Média, \pm SD)	5,54 \pm 1,65

n: número de pacientes; Anti-ANA: anticorpo antinuclear; Anti-RNP: anticorpo anti-ribonucleoproteína; SD: desvio padrão.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.2.2 Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW)

As frequências dos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 em casos estavam de acordo com o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (valor de p maior que 0,05) (tabela 19).

Tabela 19. Valor de p após a análise do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (caso).

Polimorfismo	Valor de p
	Caso
rs1800693	0,210
rs4649203	0,817

p : probabilidade; EHW: Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. Os valores de p em negrito e com (*) para os grupos que não estão em EHW ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

5.2.3 Polimorfismo rs1800693 do gene *TNFRSF1A* em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

5.2.3.1 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico

As frequências alélicas e genotípicas observadas nos pacientes com LES (caso) e nos indivíduos controle estão descritas na tabela 20a, assim como os resultados de associação. Além disso, estas análises foram estratificadas de acordo com o sexo dos indivíduos (Tabela 20b e 20c).

Tabela 20. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com LES e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	154 (0,44)	163 (0,43)	1,06 (0,79 - 1,42)	0,712
T	194 (0,55)	217 (0,57)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	30 (0,17)	25 (0,13)	CC vs CT + TT 1,38 (0,77 - 2,45)	0,276
C/T	94 (0,54)	113 (0,59)	CC vs TT 1,25 (0,65 - 2,41)	0,509
			CT vs CC	0,229

			0,69 (0,38 – 1,26)	
T/T	50 (0,29)	52 (0,27)	CC + CT vs TT 0,93 (0,59 - 1,48)	0,772

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	146 (0,44)	127 (0,42)	1,06 (0,77 - 1,45)	0,726
T	188 (0,56)	173 (0,58)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	28 (0,17)	21 (0,14)	CC vs CT + TT 1,24 (0,67 - 2,29)	0,497
C/T	90 (0,54)	85 (0,57)	CC vs TT 1,20 (0,60 - 2,40)	0,613
T/T	49 (0,29)	44 (0,29)	CT vs CC 0,79 (0,42 – 1,50)	0,479
			TT vs CT vs CC 1,00 (0,62 - 1,62)	0,998

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	8 (0,57)	36 (0,46)	1,56 (0,49 - 4,90)	0,451
T	6 (0,43)	42 (0,54)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	2 (0,29)	4 (0,10)	CC vs CT + TT 3,50 (0,50 - 24,3)	0,205
C/T	4 (0,57)	28 (0,72)	CC vs TT 3,50 (0,24 - 51,9)	0,363
			CT vs CC	0,218

			0,29 (0,04 – 2,10)	
T/T	1 (0,14)	7 (0,18)	CC + CT vs TT 1,31 (0,14 - 12,7)	0,814

Valores significativos estão em negrito e anotados com (*): valor de $p < 0,05$.

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Ao analisar os dados de todos os pacientes com LES, não foi identificadas associações alélicas e nem genóticas do polimorfismo rs1800693 com o desenvolvimento da doença. Em relação aos dados estratificados por sexo, também não foi detectada associações entre os alelos e os genótipos dessa variante com o sexo feminino e nem com o masculino.

5.2.3.2 Frequências Alélicas e Genóticas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Foram realizadas análises de frequências dos alelos e genótipos, bem como os valores de associação entre os pacientes que apresentam determinada manifestação clínica para LES e pacientes que não apresentam estas manifestações (artrite, lesão discoide, eritema malar, fotossensibilidade, serosite, úlcera oral, nefrite, alterações hematológicas e alterações neurológicas). As tabelas completas dos resultados podem ser visualizadas no Apêndice E. Na Tabela 21 estão apresentados apenas os resultados significativos ($p < 0,05$; destacados em negrito com *).

Ao analisar os dados referentes às manifestações clínicas, constatou-se que ocorreu associação alélica apenas com o Eritema Malar. O alelo *C* foi relacionado à suscetibilidade do paciente com LES manifestar o Eritema Malar. Além disso, também houve associações de genótipos do rs180069 com este sinal clínico. O alelo *C* foi considerado fator de risco ao Eritema Malar tanto no modelo dominante ($CC + CT$ vs TT) quanto na associação genotípica (CC vs TT) (OR = 2,97; $p = 0,026$ e OR = 2,08; $p = 0,031$, respectivamente). Quanto a alterações hematológicas e neurológicas não houve associações com essa variante.

Ao analisar o histórico familiar, detectou-se que o polimorfismo rs1800693 pode estar associado alelicamente e genotipicamente com a ocorrência de outras doenças autoimunes na família dos pacientes. O alelo *C* foi relacionado com o risco de algum familiar em desenvolver uma DA (OR = 1,74; $p = 0,016$). No modelo dominante (TT vs $CT + CC$), os pacientes com o alelo *C* são mais suscetíveis em possuírem familiares acometidos com outras DAs (OR = 2,78; $p = 0,013$). Na associação genotípica (CC vs TT), o alelo *C* foi associado ao risco dos familiares do paciente com LES possuir outra DA (OR = 3,48; $p = 0,017$).

Ao investigar entre os pacientes com LES qual genótipo manifesta o maior número de critérios ACR, observou-se que os pacientes com o genótipo *CC* apresentam maior número de critérios, em média 6,23. Porém, ao verificar a média dos três genótipos, a diferença estatística entre eles não foi significativa ($p = 0,517$). Em relação a idade de início da doença, o genótipo *CC* foi o que apresentou o início mais precoce, com uma média de 29,2 anos. Contudo, a diferença estatística entre os três genótipos também não foi significativa ($p = 0,942$).

Tabela 21. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Manifestação Clínica	mAF (C)		OR (CI)	p	CC		MGA	OR (CI)	p
	+	-			+	-			
Artrite	0,45	0,41	1,20 (0,73 – 1,96)	0,465	0,18	0,14	CC vs CT + TT	1,43 (0,54 – 3,77)	0,466
Lesão discoide	0,44	0,46	0,95 (0,62 – 1,45)	0,798	0,15	0,19	CC vs CT + TT	0,74 (0,34 – 1,66)	0,471
Eritema malar	0,49	0,37	1,64 (1,07 – 2,53)	0,024* ^a	0,21	0,12	CC + CT vs TT	2,08 (1,07 – 4,06)	0,031* ^b
							CC vs TT	2,97 (1,14 – 7,76)	0,026* ^c
Fotossensibilidade	0,48	0,39	1,40 (0,91 – 2,17)	0,126	0,20	0,13	CC vs CT + TT	1,71 (0,73 – 4,00)	0,212
Serosite	0,43	0,45	0,93 (0,57 – 1,53)	0,791	0,23	0,15	CC vs CT + TT	1,68 (0,71 – 3,94)	0,232
Úlcera oral	0,44	0,45	0,98 (0,64 – 1,50)	0,914	0,19	0,16	CC vs CT + TT	1,22 (0,55 – 2,70)	0,615
Nefrite	0,41	0,47	0,77 (0,50 – 1,19)	0,245	0,13	0,20	CC vs CT + TT	0,60 (0,26 – 1,37)	0,226
<i>Alt. Hematológicas</i>									
Anemia	0,38	0,48	0,67 (0,43 – 1,05)	0,081	0,14	0,20	CC vs CT + TT	0,66 (0,28 – 1,54)	0,335
Leucopenia	0,43	0,45	0,92 (0,54 – 1,57)	0,766	0,15	0,18	CC vs CT + TT	0,79 (0,28 – 2,25)	0,663
Trombocitopenia	0,46	0,44	1,09 (0,60 – 1,98)	0,765	0,23	0,16	CC vs CT + TT	1,55 (0,56 – 4,26)	0,396
<i>Alt. Neurológicas</i>									
Outras DAs	0,51	0,42	1,44 (0,85 – 2,25)	0,177	0,23	0,16	CC vs CT + TT	1,57 (0,63 – 3,92)	0,328
LES na família	0,45	0,44	1,02 (0,61 – 1,71)	0,947	0,19	0,17	CC vs CT + TT	1,16 (0,45 – 2,95)	0,761
Outras DAs na família	0,54	0,40	1,74 (1,11 – 2,74)	0,016* ^d	0,23	0,14	CC + CT vs TT	2,78 (1,24 – 6,23)	0,013* ^e
							CC vs TT	3,48 (1,25 – 9,67)	0,017* ^f

	CC	CT	TT	<i>p</i>
Nr critérios <i>ACR</i> (média ± SD)	6,23 ± 1,55	5,86 ± 1,64	5,84 ± 1,70	0,517
Idade de Início (média ± SD)	29,2 ± 11,8	29,9 ± 8,63	29,5 ± 10,5	0,942

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,336$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,434$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,364$; ^dCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,224$; ^eCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,182$; ^fCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,238$.

mAF: frequência alélica menos comum; CC: frequência do genótipo CC; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; p : probabilidade.

ACR: Colégio Americano de Reumatologia; *SD*: desvio padrão;

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Na tabela 22 estão apresentados os resultados significativos de associação referentes às alterações imunológicas. A presença do autoanticorpo Anti-cardiolipina foi associado com o polimorfismo rs1800693 no modelo genotípico dominante ($CC + CT$ vs TT). O alelo C, presente nos pacientes de LES, confere efeito protetivo contra a presença do Anti-cardiolipina (OR= 0,34; $p = 0,010$) (Apêndice F).

Tabela 22. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

<i>Índices Imunológicos</i>	mAF (C)		OR (IC)	<i>p</i>	CC		MGA	OR (IC)	<i>p</i>
	+	-			+	-			
Anti-ANA (FAN)	0,45	0,43	1,05 (0,49 – 2,34)	0,898	0,18	0,13	CC vs CT + TT	1,03 (0,34 – 3,09)	0,955
Anti-DNA	0,38	0,41	1,00 (0,60 – 1,66)	0,991	0,12	0,11	CC vs CT + TT	1,42 (0,30 – 6,66)	0,655
Anti-cardiolipina	0,36	0,46	0,65 (0,36 – 1,17)	0,155	0,21	0,17	CC + CT vs TT	0,34 (0,15 – 0,77)	0,010* ^a
Anti-La	0,45	0,45	1,03 (0,55 – 1,96)	0,915	0,09	0,19	CC vs CT + TT	0,43 (0,09 – 1,94)	0,272
Anti-RNP	0,46	0,44	1,10 (0,69 – 1,74)	0,687	0,19	0,17	CC vs CT + TT	1,09 (0,47 – 2,52)	0,839
Anti-Ro	0,47	0,43	1,16 (0,75 – 1,80)	0,504	0,15	0,19	CC vs CT + TT	0,75 (0,33 – 1,72)	0,497
Anti-Sm	0,40	0,45	0,82 (0,42 – 1,58)	0,556	0,05	0,19	CC vs CT + TT	0,21 (0,03 – 1,60)	0,132

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,07$.

mAF: frequência alélica menos comum; CC: frequência do genótipo CC; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; *p*: probabilidade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.2.4 Polimorfismo rs4649203 do gene *IL28Rα* em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

5.2.4.1 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico

O resultado completo das frequências alélicas e genotípicas, assim como os valores de associação do polimorfismo rs4649203 com o desenvolvimento de LES, podem ser visualizados na tabela 23a. Na tabela 23b e 23c, estes dados foram estratificados conforme o sexo.

Tabela 23. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*, analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A	187 (0,53)	205 (0,53)	0,98 (0,73 – 1,30)	0,872
G	163 (0,47)	183 (0,47)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A/A	51 (0,29)	42 (0,22)	GG + AG vs AA 0,67 (0,42 – 1,08)	0,092
			GG vs AA 1,04 (0,55 - 1,93)	0,911
A/G	85 (0,49)	121 (0,62)	AG vs GG 0,56 (0,32 – 0,96)	0,037^{*a}
G/G	39 (0,22)	31 (0,16)	GG vs AG + AA 1,51 (0,89 - 2,54)	0,124

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A	179 (0,54)	160 (0,52)	0,95 (0,69 - 1,29)	0,741
G	155 (0,46)	146 (0,48)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A/A	50 (0,30)	34 (0,22)	GG + AG vs AA 0,67 (0,40 – 1,11)	0,118
A/G	79 (0,47)	92 (0,60)	GG vs AA 0,96 (0,50 - 1,85)	0,896

			AG vs GG 0,61 (0,34 – 1,09)	0,094
G/G	38 (0,23)	27 (0,18)	GG vs AG + AA 1,37 (0,79 - 2,38)	0,258

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
A	8 (0,57)	44 (0,55)	0,92 (0,29 - 2,88)	0,882
G	6 (0,43)	36 (0,45)	1	-

Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
A/A	1 (0,14)	8 (0,20)	GG + AG vs AA 1,50 (0,16 - 14,3)	0,724
			GG vs AA 0,63 (0,02 – 18,8)	0,790
A/G	6 (0,86)	28 (0,70)	AG vs GG 2,05 (0,10 – 43,1)	0,643
G/G	0 (0,00)	4 (0,10)	GG vs AG + AA 0,54 (0,03 – 11,1)	0,690

Valores significativos estão em negrito e anotados com em negrito (*): valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,148$;

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

O polimorfismo rs4649203 não teve associação alélica com o desenvolvimento de LES (tabela 23a). O genótipo heterozigoto *AG* foi identificado como um fator protetivo contra o desenvolvimento de LES (OR = 0,56; $p = 0,037$). Nas análises estratificadas por sexo, não houve associações alélicas e nem genotípicas com LES em ambos os sexos.

5.2.4.2 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com as Manifestações Clínicas de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Foram realizadas análises de frequências alélicas e genotípicas, assim como os valores de associação entre os pacientes que apresentam determinada manifestação clínica para LES e pacientes que não apresentam estas manifestações (artrite, lesão discoide, eritema malar, fotossensibilidade, serosite, úlcera oral, nefrite, alterações hematológicas e alterações

neurológicas). As tabelas completas dos resultados referentes ao polimorfismo rs4649203 podem ser visualizadas no Apêndice G. Na Tabela 24 estão apresentados apenas os resultados significativos ($p < 0,05$, destacados em negrito com *).

Tabela 24. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistemico.

Manifestação Clínica	mAF (G)		OR (CI)	p	GG		MGA	OR (CI)	p
	+	-			+	-			
Artrite	0,45	0,50	0,82 (0,50 – 1,32)	0,416	0,19	0,30	GG vs AG + AA	0,57 (0,26 – 1,24)	0,155
Lesão Discoide	0,43	0,49	0,78 (0,51 – 1,20)	0,256	0,17	0,26	GG vs AG + AA	0,58 (0,28 – 1,23)	0,161
Eritema Malar	0,46	0,47	0,97 (0,63 – 1,49)	0,896	0,17	0,28	AG vs GG	2,51 (1,15 – 5,50)	0,021^{*a}
Fotossensibilidade	0,44	0,50	0,78 (0,51 – 1,19)	0,252	0,20	0,24	GG vs AG + AA	0,79 (0,38 – 1,63)	0,522
Serosite	0,37	0,49	0,62 (0,37 – 1,04)	0,069	0,40	0,26	GG vs AG + AA	0,33 (0,13 – 0,87)	0,025^{*b}
							AG vs GG	3,33 (1,18 – 9,39)	0,023^{*c}
Úlcera oral	0,49	0,45	1,18 (0,77 – 1,81)	0,443	0,26	0,19	GG vs AG + AA	1,47 (0,71 – 3,03)	0,293
Nefrite	0,45	0,47	0,94 (0,61 – 1,44)	0,774	0,22	0,21	GG vs AG + AA	1,04 (0,51 – 2,11)	0,905
<i>Alt. Hematológicas</i>									
Anemia	0,45	0,47	0,93 (0,60 – 1,44)	0,748	0,25	0,21	GG vs AG + AA	1,25 (0,60 – 2,60)	0,556
Leucopenia	0,49	0,46	1,12 (0,66 – 2,90)	0,676	0,29	0,20	GG vs AG + AA	1,67 (0,71 – 3,88)	0,237
Trombocitopenia	0,38	0,48	0,97 (0,36 – 1,25)	0,208	0,20	0,22	GG vs AG + AA	0,87 (0,30 – 2,50)	0,798
<i>Alt. Neurológicas</i>									
Outras DAs	0,40	0,48	0,73 (0,43 – 1,24)	0,241	0,17	0,27	GG vs AG + AA	0,51 (0,20 – 1,32)	0,168
LES na família	0,43	0,50	0,76 (0,46 – 1,27)	0,300	0,16	0,28	GG vs AG + AA	0,51 (0,19 – 1,31)	0,161

Outras DAs na família	0,50	0,44	1,11 (0,70 – 1,76)	0,645	0,23	0,21	GG vs AG + AA	1,12 (0,52 – 2,40)	0,762
		AA	AG	GG	p				
Nr critérios <i>ACR</i> (média ± SD)		6,10 ± 1,80	5,87 ± 1,60	5,82 ± 1,57	0,666				
Idade de Início (média ± SD)		31,9 ± 11,9	28,9 ± 9,43	29,4 ± 12,0	0,293				

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,294$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,350$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,322$.

mAF: frequência alélica menos comum; GG: frequência do genótipo GG; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; p : probabilidade.

Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica;

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

O genótipo *AG* foi relacionado como fator de risco para a presença do Eritema Malar e Serosite em pacientes com LES (Genótipo *AG* OR = 2,51; $p = 0,021$ e OR = 3,33; $p = 0,023$, respectivamente). No modelo recessivo (*GG* vs *AG* + *GG*), o alelo *G* adquiriram proteção contra Serosite em LES (OR = 0,33; $p = 0$).

Ao examinar o número de critérios ACR conforme o genótipo dos pacientes de LES constatou-se que o genótipo *AA* apresentou a maior média (6,10). Entretanto, a média dos três genótipos não apresentaram diferenças significativas ($p = 0,666$). As médias referentes a idade de início da doença dos três genótipos também não apresentaram diferenças estatísticas, porém o genótipo *AA* apresentando a média mais elevada (31,2).

Os resultados completos das frequências alélicas e genotípicas e valores de associação dos pacientes de LES que apresentam alterações imunológicas e dos indivíduos controles podem ser visualizados no Apêndice H, enquanto os resultados significativos estão na tabela 25. As alterações imunológicas dos pacientes com LES que foram analisadas se referem a presença de determinados autoanticorpos. Estas alterações não apresentaram associações com o polimorfismo rs4649203.

Tabela 25. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

<i>Índices Imunológicos</i>	mAF (G)		OR (IC)^a	<i>p</i>	GG		MGA	OR (IC)^b	<i>p</i>
	+	-			+	-			
Anti- <i>ANA (FAN)</i>	0,46	0,53	0,89 (0,42 – 1,92)	0,775	0,22	0,25	GG vs AG + AA	0,84 (0,25 – 2,75)	0,769
Anti- <i>DNA</i>	0,49	0,46	1,12 (0,68 – 1,82)	0,656	0,21	0,23	GG vs AG + AA	0,89 (0,38 – 2,08)	0,796
Anti-cardiolipina	0,47	0,47	0,99 (0,56 – 1,74)	0,971	0,21	0,23	GG vs AG + AA	0,89 (0,33 – 2,37)	0,813
Anti- <i>La</i>	0,57	0,48	1,41 (0,75 – 2,69)	0,279	0,36	0,24	GG vs AG + AA	1,77 (0,69 – 4,55)	0,233
Anti- <i>RNP</i>	0,44	0,48	0,82 (0,52 – 1,31)	0,413	0,19	0,24	GG vs AG + AA	0,71 (0,32 – 1,60)	0,414
Anti- <i>Ro</i>	0,53	0,43	1,48 (0,95 – 2,30)	0,078	0,29	0,18	GG vs AG + AA	1,81 (0,87 – 3,75)	0,111
Anti- <i>Sm</i>	0,48	0,49	0,93 (0,49 – 1,78)	0,832	0,14	0,27	GG vs AG + AA	0,44 (0,12 – 1,58)	0,208

^aOdds-Ratio referente às frequências alélicas.

^bOdds-Ratio referentes às frequências genotípicas.

mAF: frequência alélica menos comum; GG: frequência do genótipo GG; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; Anti-*ANA*: anticorpo antinuclear; Anti-*RNP*: anticorpo anti-ribonucleoproteína; ns: não significativo; *p*: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.3 PSORÍASE

5.3.1 Caracterização das amostras

No estudo com os pacientes de Psoríase, o grupo amostral foi constituído por 75 pacientes diagnosticados com Psoríase (grupo caso) e 194 indivíduos sem histórico da doença (controle). Ao total foram analisados 269 indivíduos, residentes do Estado de Santa Catarina. Os controles são os mesmos utilizados no estudo com LES e AR (Tabela 26).

Tabela 26. Caracterização das amostras, conforme sexo e idade, entre pacientes com Psoríase (caso) e indivíduos sem histórico da doença (controle).

Dados Epidemiológicos	Caso (%)	Controle (%)
<i>Sexo</i>		
Masculino	033 (44,00)	041 (21,13)
Feminino	042 (56,00)	153 (78,87)
<i>Total de indivíduos</i>	075 (100,0)	194 (100,0)
<i>Idade (média ± SD)</i>		
Masculino	45,57 ± 12,85	42,01 ± 15,86
Feminino	47,45 ± 11,03	38,37 ± 17,21
Feminino	44,45 ± 14,05	41,12 ± 14,69

(%): frequência porcentual; *SD*: desvio padrão da média.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Os dados epidemiológicos da Psoríase (local das primeiras lesões, presença de sintomas de Artrite Psoriásica, idade da manifestação dos primeiros sintomas da Psoríase e histórico familiar para a doença) estão descritos nas Tabela 27.

Tabela 27. Dados Epidemiológicos dos pacientes com Psoríase analisados neste estudo.

Dados Epidemiológicos	n (%)
<i>Primeiras Lesões</i>	
Braço	6 (4,96)
Cabeça	8 (6,61)
Corpo Inteiro	8 (6,61)
Costas	3 (2,48)
Cotovelos	24 (19,8)

Joelho	4 (3,31)
Couro Cabeludo	19 (15,7)
Mãos	12 (9,92)
Pés	11 (9,09)
Ombro	2 (1,65)
Orelhas	5 (4,13)
Pernas	14 (11,6)
Virilha	2 (1,65)
Tronco	3 (2,48)
<i>Severidade da doença</i>	
Leve	42 (66,7)
Moderada	9 (14,3)
Grave	12 (19,0)
<i>Padrão Morfológico</i>	
Vulgar	71 (89,9)
Palmoplantar	5 (6,30)
Gutata	3 (3,80)
<i>Artrite Psoriásica</i>	16 (21,3)
<i>Psoríase na família</i>	44 (44,0)
<i>Índice PASI (média ± SD)</i>	10,7 ± 9,56
<i>Idade de Início (média ± SD)</i>	45,6 ± 12,8
Até os 30 anos	43 (43,0)
Depois dos 30 anos	57 (57,0)

PASI: Índice de gravidade da Psoríase por área. PASI < 12: leve a moderada; PASI ≥ 12: grave. SD: desvio padrão.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Ao analisar os dados epidemiológicos relacionados com os locais que ocorreram as primeiras lesões nos pacientes com Psoríase, nota-se que os locais mais recorrentes foram os cotovelos e o couro cabeludo, afetando, respectivamente, 19,8% e 15,67% dos pacientes deste estudo. Os locais da primeira lesão menos frequentes foram o ombro e a virilha, ambos com 1,65%. Em relação à severidade da doença no momento da consulta, a maioria dos pacientes tiveram a doença classificada como leve (66,7%). O padrão morfológico mais frequente nos pacientes deste estudo foi o Vulgar, com cerca de 89,9%. Das pacientes analisados, cerca de

21,3% apresentaram Artrite Psoriásica. Além disso, 44% dos pacientes possuem casos de Psoríase na família.

A média do índice PASI nos pacientes foi cerca de 10,7, o que demonstra que os pacientes com Psoríase deste estudo manifestam a doença em um grau de severidade leve a moderado. A média da idade em que a doença começou a se manifestar foi de 32,9 anos. Pacientes acometidos com Psoríase que começaram a manifestar a doença antes dos 30 anos de idade correspondem a 43%. Os que manifestaram a doença depois dos 30 anos são a maioria, que equivale a 57% dos pacientes.

5.3.2 Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW)

As frequências dos polimorfismos rs1800693 e rs4649203 em pacientes com Psoríase (caso) não estavam de acordo com o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (valor de p maior que 0,05 (tabela 28). Provavelmente, isso se deve ao fato de que esses pacientes estão sujeitos a fatores que podem influenciar esse equilíbrio.

Tabela 28. Valor de p após a análise do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* em pacientes com Psoríase (caso).

Polimorfismo	Valor de p
	Caso
rs1800693	<0,001*
rs4649203	0,001*

p : probabilidade; EHW: Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os valores de p em negrito e com (*) para os grupos que não estão em EHW ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

5.3.3 Polimorfismo rs1800693 do gene *TNFRSF1A* em pacientes com Psoríase

5.3.3.1 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com Psoríase

As frequências alélicas e genotípicas observadas nos pacientes com Psoríase (caso) e nos indivíduos sem histórico da doença (controle) podem ser visualizados na tabela 29, assim como os resultados de associação. Além disso, estas análises foram estratificadas de acordo com o sexo dos indivíduos (Tabela 29b e 29c).

Tabela 29. Distribuição das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo rs1800693, em pacientes com Psoríase e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p , analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	77 (0,51)	163 (0,43)	1,40 (0,96 - 2,05)	0,079
T	73 (0,49)	217 (0,57)	1	-

Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	5 (0,07)	25 (0,13)	CC vs CT + TT 1,92 (0,58 - 6,42)	0,287
C/T	67 (0,89)	113 (0,59)	CC vs TT 3,47 (0,77 - 15,7)	0,106
T/T	3 (0,04)	52 (0,27)	CT vs CC 2,96 (1,08 - 8,11)	0,034*^a
			CC + CT vs TT 9,04 (2,73 - 29,9)	<0,001*^b

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C	41 (0,49)	127 (0,42)	1,30 (0,80 - 2,11)	0,291
T	43 (0,51)	173 (0,58)	1	-

Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
C/C	2 (0,05)	21 (0,14)	CC vs CT + TT 0,31 (0,07 - 1,37)	0,121
C/T	37 (0,88)	85 (0,57)	CC vs TT 1,40 (0,22 - 9,00)	0,725
T/T	3 (0,07)	44 (0,29)	CT vs CC 4,57 (1,02 - 20,5)	0,047*^c
			CC + CT vs TT 5,40 (1,58 - 18,4)	0,007*^d

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
C	36 (0,55)	36 (0,46)	1,40 (0,72 - 2,70)	0,316
T	30 (0,45)	42 (0,54)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
			CC vs CT + TT	
C/C	3 (0,07)	4 (0,10)	0,87 (0,18 - 4,22)	0,868
			CC vs TT	
			11,7 (0,48 - 282,1)	0,131
C/T	30 (0,71)	28 (0,72)	CT vs CC	
			1,43 (0,29 - 6,96)	0,659
T/T	0 (0,00)	7 (0,18)	CC + CT vs TT	
			15,5 (0,85 - 281,8)	0,064

Valores significativos estão em negrito e anotados em negrito com (*): valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,136$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,004$; ^cCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,188$; ^dCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,028$;

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2019.

Constatou-se que o genótipo *CT* conferiu risco à doença (Genótipo *CT* OR = 2,96; $p = 0,034$). No modelo dominante (*CC + CT vs TT*), indivíduos portadores do alelo *C* apresentaram risco ao desenvolvimento de Psoríase (OR = 9,04; $p < 0,001$) (tabela 29a).

Os resultados referentes ao sexo feminino mostram que não há associação alélica entre mulheres e Psoríase. Porém, na associação genotípica, indivíduos que possuem o genótipo *CT* são mais suscetíveis a adquirir a doença (Genótipo *CC* OR = 4,57; $p = 0,047$). No modelo dominante (*CC + CT vs TT*), a presença do alelo *C* representou risco ao desenvolvimento de Psoríase (OR = 5,40; $p = 0,007$). No sexo masculino não foram detectadas associações alélicas e nem genotípicas.

5.3.3.2 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com os Dados Clínicos de Psoríase

Os resultados dos cálculos das frequências alélicas e genotípicas e os valores da análise de associação entre o polimorfismo rs1800693 e a ocorrência de determinados dados epidemiológicos e clínicos (padrão morfológico, artrite psoriásica, idade de manifestação dos primeiros sintomas de psoríase e histórico familiar de psoríase) podem ser visualizados na tabela 30. As análises completas estão presentes no Apêndice I.

Os padrões morfológicos (vulgar, gutata, palmoplantar), bem como a artrite psoriásica, não apresentaram nenhuma associação com o polimorfismo rs1800693. Dentre os dados epidemiológicos analisados, também não houve relação com o polimorfismo estudado.

Tabela 30. Distribuição das frequências alélicas e genótípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs1800693 e os dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Psoríase.

<i>Dados Epidemiológicos e Clínicos</i>	mAF (C)		OR (IC)	p	CC		MGA	OR (IC)	p
	+	-			+	-			
Padrão Morfológico									
Vulgar	0,51	0,63	0,61 (0,14 – 2,68)	0,519	0,06	0,25	CC vs CT + TT	0,18 (0,01 – 2,13)	0,174
Gutata	0,50	0,51	0,95 (0,18 – 4,84)	0,947	0,00	0,07	CC vs CT + TT	1,75 (0,08 – 38,4)	0,722
Palmopltantar	0,60	0,51	1,46 (0,39 – 5,39)	0,572	0,20	0,06	CC vs CT + TT	4,12 (0,37 – 46,0)	0,249
Artrite Psoriásica	0,55	0,51	1,16 (0,47 – 2,88)	0,744	0,09	0,06	CC vs CT + TT	1,50 (0,15 – 14,8)	0,729
Início da Manifestação									
Até 30 anos	0,52	0,51	1,02 (0,53 – 1,95)	0,951	0,10	0,04	CC vs CT + TT	2,30 (0,36 – 14,7)	0,377
Psoríase na família	0,47	0,55	0,73 (0,38 – 1,40)	0,349	0,03	0,09	CC vs CT + TT	0,33 (0,03 – 3,14)	0,337
	CC		CT	TT	p				
PASI (média ± SD)	1,45 ± 0,49		11,4 ± 9,77	nc	0,171				

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

mAF: frequência alélica menos comum; CC: frequência do genótipo CC; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; nc: não consta; PASI: Índice de gravidade da Psoríase por área. PASI < 12: leve a moderada; PASI ≥ 12: grave; p: probabilidade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.3.4 Polimorfismo rs4649203 do gene *IL28Rα* em pacientes com Psoríase

5.3.4.1 Frequências Alélicas e Genótípicas e Análise de Associação com Psoríase

Os resultados obtidos durante a análise das frequências dos alelos e genótipo, e os valores de associação, observados nos pacientes com Psoríase (caso) e nos indivíduos sem histórico da doença (controle) podem ser observados na Tabela 31.

Tabela 31. Distribuição das frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo rs4649203, em pacientes com Psoríase e indivíduos controles, cálculos de associação (OR), valores de intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*, analisando em (a) todos os indivíduos (sexo feminino e masculino), em (b) apenas indivíduos do sexo feminino e em (c) apenas indivíduos do sexo masculino.

a.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A	86 (0,58)	205 (0,53)	0,81 (0,55 – 1,18)	0,274
G	62 (0,42)	183 (0,47)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A/A	18 (0,24)	42 (0,22)	GG + AG vs AA 1,16 (0,62 – 2,19)	0,639
A/G	50 (0,68)	121 (0,62)	GG vs AA 0,45 (0,16 - 1,27)	0,132
G/G	6 (0,08)	31 (0,16)	AG vs GG 2,13 (0,84 – 5,43)	0,116
			GG vs AG + AA 0,46 (0,18 - 1,16)	0,101

b.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A	48 (0,59)	160 (0,52)	0,78 (0,47 - 1,27)	0,314
G	34 (0,41)	146 (0,48)	1	-
Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor <i>p</i>
A/A	12 (0,29)	34 (0,22)	GG + AG vs AA 1,45 (0,66 - 3,14)	0,348
A/G	24 (0,59)	92 (0,60)	GG vs AA 0,52 (0,16 - 1,67)	0,275

			AG vs GG 1,41 (0,49 – 4,04)	0,524
G/G	5 (0,12)	27 (0,18)	GG vs AG + AA 0,65 (0,23 - 1,80)	0,406

c.

Alelo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
A	38 (0,58)	44 (0,55)	0,90 (0,46 - 1,74)	0,755
G	28 (0,42)	3 (0,45)	1	-

Genótipo	Caso (Freq)	Controle (Freq)	OR (IC)	valor p
A/A	6 (0,18)	8 (0,20)	GG + AG vs AA 0,89 (0,27 - 2,88)	0,844
			GG vs AA 0,33 (0,21 - 3,80)	0,376
A/G	26 (0,79)	28 (0,70)	AG vs GG 3,71 (0,39 – 35,4)	0,254
G/G	1 (0,03)	4 (0,10)	GG vs AG + AA 0,28 (0,03 – 2,65)	0,268

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

Freq: frequência de caso e controle; IC: intervalo de confiança 95%; p : probabilidade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Não foi detectado associação do polimorfismo rs4649203 com o desenvolvimento de Psoríase. Os resultados distribuídos por sexo mostram que o polimorfismo rs4649203 também não está relacionado com Psoríase em algum dos sexos especificamente.

5.3.4.1 Frequências Alélicas e Genotípicas e Análise de Associação com os Dados Clínicos de Psoríase

Os resultados obtidos após a análise das frequências alélicas e genotípicas e os valores de associação considerados significativos podem ser observados na Tabela 33. Os resultados completos, com valores de associação genotípica dos demais dados clínicos e epidemiológicos, podem ser visualizados no Apêndice J.

Dos dados analisados, o genótipo *AG* representou proteção à Psoríase Gutata (*AG* vs *GG*) (Genótipo *AG* OR = 24,0; $p = 0,045$). Além disso, no modelo recessivo (*GG* vs *AG* + *AA*) o genótipo *GG* foi relacionado como fator de risco para a aquisição da Psoríase Gutata (Genótipo *GG* OR = 33,0; $p = 0,027$) (Apêndice J).

Tabela 32. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas dos dados epidemiológicos e clínicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam determinada manifestação) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam determinada manifestação), cálculos de associação (OR) entre a presença do polimorfismo rs4649203 e os dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Psoríase.

	mAF		OR (IC)	p	GG		MGA	OR (IC)	p
	+	-			+	-			
<i>Dados Epidemiológicos e Clínicos</i>									
<i>Padrão Morfológico</i>									
Vulgar	0,42	0,38	1,20 (0,27 – 5,23)	0,806	0,09	0,00	GG vs AG + AA	0,93 (0,04 – 19,4)	0,966
Gutata	0,67	0,37	3,36 (0,59 – 19,0)	0,170	0,33	0,01	AG vs GG	0,04 (0,00 – 0,94)	0,045^a
							GG vs AG + AA	33,0 (1,47 – 738,7)	0,027^b
Palmoplantar	0,50	0,41	1,41 (0,34 – 5,89)	0,634	0,00	0,09	GG vs AG + AA	1,10 (0,05 – 22,8)	0,948
Artrite Psoriásica	0,42	0,42	1,02 (0,40 – 2,58)	0,963	0,08	0,08	GG vs AG + AA	0,93 (0,09 – 8,73)	0,952
<i>Início da Manifestação</i>									
Até 30 anos	0,41	0,43	0,93 (0,48 – 1,79)	0,828	0,12	0,05	GG vs AG + AA	2,69 (0,46 – 15,7)	0,272
Psoríase na família	0,40	0,43	0,89 (0,46 – 1,74)	0,742	0,00	0,09	GG vs AG + AA	1,42 (0,27 – 7,60)	0,676
			AA	AG	GG	p			
PASI (média ± SD)			6,47 ± 6,06	9,27 ± 8,06	7,02 ± 6,34	0,764			

Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

^aCorreção de Bonferroni valor de $p = 1,0$; ^bCorreção de Bonferroni valor de $p = 0,162$.

mAF: frequência alélica menos comum; GG: frequência do genótipo GG; MGA: modelo genotípico associado; IC: intervalo de confiança 95%; ns: não significativo; PASI: Índice de gravidade da Psoríase por área. PASI < 12: leve a moderada; PASI ≥ 12: grave; p: probabilidade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

6 DISCUSSÃO

A inflamação é um processo fisiológico responsável por reparar os tecidos em resposta as mais variadas agressões, tanto exógenas como endógenas. Porém, a inflamação no estado crônico é capaz de danificar o tecido e provocar disfunções que podem acarretar em consequências patológicas para organismo, como o desenvolvimento de uma doença autoimune (TABAS; GLASS, 2013).

Nestas doenças, a resposta inflamatória crônica pode ser desencadeada por uma cascata de eventos, como o desequilíbrio da produção e da atividade de determinadas citocinas. O equilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias é essencial para manter a regulação do processo inflamatório. Contudo, respostas excessivas ou reduzidas das citocinas são os principais elementos fisiopatológicos que governam o início, a propagação e a regressão da inflamação. Desta forma, esses fatores modulam processos imunológicos que estão associados com a patogênese de muitas doenças autoimunes (MCINNES; SCHETT, 2007; MOUDGIL; CHOUBEY, 2011; SEKO *et al.*, 2006).

As citocinas medeiam seus efeitos imunomoduladores através da sua interação com receptores específicos. Variantes genéticas em genes responsáveis por codificar receptores de uma determinada citocina podem resultar em alterações estruturais deste receptor. Conseqüentemente, estas alterações podem afetar múltiplos aspectos na atividade biológica da citocina e na sua funcionalidade. Como resultado, há o desequilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias, a indução de respostas inflamatórias crônicas e o desenvolvimento de uma DA (DHIMAN *et al.*, 2010; MOUDGIL; CHOUBEY, 2011).

O TNFR1, codificado pelo gene *TNFRSF1A*, é um dos receptores da citocina TNF- α , a qual possui propriedades pró-inflamatórias. Em contrapartida, o gene *IL28R α* codifica um receptor que medeia a resposta imune da citocina IFN- λ , que possui atividades pró e anti-inflamatórias. A patogênese das doenças autoimunes está fortemente associada à alta resposta pró-inflamatória. Portanto, moléculas que modulam essas respostas, como o TNF- α e seu receptor TNFR1, e o IFN- λ e seu receptor IL28R α , podem estar associadas ao risco ou proteção do desenvolvimento dessas doenças.

Neste estudo investigamos uma possível associação dos genes *TNFRSF1A* e *IL28R α* com distúrbios autoimunes, através da análise dos polimorfismos rs1800623 e rs4649203, respectivamente, com pacientes de AR, LES e Psoríase. Além disso, foi realizado análises de

associação entre os polimorfismos e as manifestações clínicas das três doenças. Os resultados obtidos no presente estudo indicam associações dos polimorfismos a suscetibilidade ou proteção à AR, LES e Psoríase, bem como determinadas manifestações clínicas.

6.1 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

6.1.1 Artrite Reumatoide

Segundo os dados epidemiológicos deste estudo, o grupo caso, o qual compreende os pacientes com AR, apresentou um viés sexual, já conhecido para a doença. Este grupo compreendeu cerca de 85% de indivíduos do sexo feminino. Ou seja, neste trabalho a AR atingiu uma proporção de cerca de 5 mulheres para cada homem. Dados na literatura mostram que cerca de três mulheres são acometidas com AR para cada homem. Assim nesse estudo observamos um viés sexual maior do que o relatado na literatura (TEDESCHI; BERMAS; COSTENBADER, 2013).

Neste presente trabalho, a média de idade em que a doença começou a se manifestar nos pacientes de AR foi de 43 anos. Estudos epidemiológicos prévios relatam que o pico de incidência de AR ocorre entre os 45 e 55 anos de idade. Além disso, a média de idade entre o sexo feminino foi de 43 anos, o que coincide com os anos de menopausa e sugere uma possível associação entre a deficiência de hormônios femininos e o início da doença. Portanto, nossos resultados corroboram com os dados encontrados na literatura (TEDESCHI; BERMAS; COSTENBADER, 2013).

Nas análises dos prontuários médicos, foi realizado o cálculo das frequências percentuais de vinte manifestações clínicas dos 176 pacientes com AR (tabela 9). AR é uma doença autoimune caracterizada pela produção de dois anticorpos principais, o Fator Reumatoide (FR) e o anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico). Estes anticorpos são dirigidos contra autoantígenos que são amplamente expressos no interior e exterior das articulações. Nos últimos anos, estudos demonstraram que o autoanticorpo mais específico para AR é o anti-CCP, que pode se desenvolver precocemente, antes do início clínico de AR. Assim, a sua detecção é atualmente utilizada como fator de diagnóstico, prognóstico e tratamento precoce para AR, prevenindo futuras lesões que podem ser causadas pela doença (BOISSIER *et al.*, 2012).

O FR é um anticorpo o qual é dirigido contra a porção Fc da imunoglobulina G (IgG), formando imunocomplexos no tecido lesado. Sua presença é um indicativo de atividade inflamatória no organismo. Apesar de ser usado como um parâmetro diagnóstico, é

considerado inespecífico, sendo observado em outras doenças autoimunes e em condições não autoimunes. Na literatura, o FR foi detectado em 60 a 80% dos pacientes com AR (SONG; KANG, 2010).

No presente estudo, observou-se que o anti-CCP está presente na em cerca de 50% dos pacientes. O FR foi uma das manifestações mais frequentes, presente em cerca de 73% dos pacientes com AR valor que corrobora com o encontrado na literatura. Estudos prévios demonstraram que a presença do anti-CCP e do FR está associada com o aumento significativo da atividade da doença (SONG; KANG, 2010).

Interessantemente, Song & Kang (2010) demonstraram no seu estudo que a taxa de sedimentação de eritrócitos (*ESR*) se apresentou elevada quando os anticorpos anti-CCP e o FR estão presentes, tanto individualmente quanto simultaneamente. O *ESR* elevado serve como marcador clínico de inflamação, apesar de ser inespecífico. Além disso, mostrou que níveis elevados de *ESR* foram comparados com o aumento da expressão de várias citocinas inflamatórias que estão associadas com a patogênese de AR. Nossos dados demonstraram que o *ESR* elevado esteve presente em 72% dos pacientes. As altas frequências destes anticorpos e do *ESR* elevado no presente estudo mostraram que a maioria dos pacientes podem estar nas fases mais avançadas de AR.

A Sinovite é a inflamação na membrana sinovial, e considerada uma das principais manifestações da AR. Neste estudo, foi o dado clínico mais frequente entre os pacientes, afetando cerca de 74% dos pacientes, frequência muito similar com os marcadores de inflamação analisados nesta dissertação, o *ESR* elevado e FR.

Além da destruição articular, a AR apresenta quadros inflamatórios extrarticulares que podem provocar manifestações em outras regiões do organismo. Uma das manifestações sistêmicas associada com AR são as doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e aterosclerose coronariana. Essas doenças aumentam significativamente a morbidade e são as maiores causas de óbito em pacientes com AR (LAZZERINI; CAPECCHI; LAGHI-PASINI, 2016). Nossos resultados mostraram que cerca de 26% dos pacientes com AR possuem alguma cardiopatia, a qual muitas vezes não foi especificada nos prontuários.

6.1.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES também é uma doença autoimune que afeta mais o sexo feminino do que o sexo masculino. Normalmente, ocorre a uma proporção de nove mulheres para cada homem. Além disso, é comum o acometimento da doença nas mulheres que estão em idade reprodutiva. Segundo os resultados obtidos no trabalho, os pacientes do sexo feminino corresponderam a 95% dos indivíduos e uma média de idade de 29,5 anos de idade, corroborando com os dados presentes na literatura (tabela 17) (AMUR; PAREKH; MUMMANENI, 2012; TEDESCHI; BERMAS; COSTENBADER, 2013).

O LES é uma doença sistêmica, que afeta múltiplos órgãos e tecidos. Consequentemente, suas manifestações clínicas apresentam grande heterogeneidade, com períodos de exacerbação e remissão. Inicialmente, a doença apresenta sintomas constitucionais, que são inespecíficos e comuns a várias patologias, como febre, falta de apetite, perda de peso, fadiga, dor articular e mialgia. De forma concomitante, há os sinais clínicos que são comuns a LES como o eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, serosite, úlcera oral, artrite, anemia e lesões órgão-específicas que comprometem os rins e o sistema nervoso. Devido a esta grande variedade de manifestações, cada paciente expressa a doença de forma singular (AGMON-LEVIN *et al.*, 2012; BERTSIAS; CERVERA; BOUMPAS, 2012; CERVERA *et al.*, 2013).

De maneira geral, as frequências referentes às manifestações clínicas dos 177 pacientes analisados neste trabalho se mostraram bastante heterogêneas (tabela 18). Porém, a manifestação mais frequente foi a Artrite, presente em cerca de 74% dos pacientes com LES. A manifestação menos frequente foi a Serosite, afetando 10% dos pacientes.

Uma das principais características de LES é a produção de um amplo espectro de anticorpos que são dirigidos contra constituintes nucleares, presentes em todas as células. Ao analisar as frequências dos índices imunológicos, observou-se que a presença do anticorpo antinuclear (anti-ANA) foi o mais frequente entre os pacientes, presente em cerca de 89% dos indivíduos. Em AR, a frequência foi de 66%. Neste contexto, constituintes nucleares, como DNA de fita simples e fita dupla, histonas, nucleossomos, enzimas nucleares e ribonucleoproteínas são alvos comuns para o anti-ANA (FRODLUND *et al.*, 2013). A prevalência de testes positivos para o anti-ANA varia muito dependendo da doença autoimune. Em LES, a prevalência é de 78 a 95%, enquanto em AR é de 30 a 50% (KELLY-WORDEN *et al.*, 2014; WICHAINUN, 2013). Deste modo, os dados presentes neste trabalho reforçam a alta prevalência do anti-ANA, em pacientes com LES, encontrados na literatura.

Anticorpos nucleares específicos também tiveram suas frequências calculadas. Sabe-se que determinados anticorpos estão associados com algumas características clínicas de LES (HOFFMAN, 2004). O anti-Ro é um anticorpo dirigido contra proteínas ribonucleoproteínas e foi relatado em 30 a 40% dos pacientes adultos com LES. Além disso, envoltimentos cutâneos foram manifestações clínicas comuns em pacientes que apresentaram anti-Ro. Este anticorpo pode desempenhar um papel patogênico no início do dano tecidual, especialmente em pacientes fotossensíveis. Além disso, também está relacionado com determinadas alterações hematológicas, como anemia, leucopenia e trombocitopenia (NOVAK *et al.*, 2017).

Neste estudo, o anti-Ro esteve presente em aproximadamente 38% dos pacientes, corroborando com os dados de outros trabalhos. Além disso, 59% dos pacientes positivos para anti-Ro manifestaram Fotossensibilidade, 53% Eritema Malar e 42% manifestaram Lesão Discoide. Em relação às alterações hematológicas, a presença de anti-Ro não parece estar relacionado com estas manifestações: 33% apresentaram Anemia, 20% Leucopenia e 9% Trombocitopenia.

Estudos prévios mostraram que o anticorpo anti-*RNP* está presente em 20 a 30% dos pacientes com LES. Além disso, o anti-*RNP* positivo tem sido associado com a presença de Artrite em pacientes com LES. Em nosso estudo, o anti-*RNP* positivo foi relatado em 31% dos pacientes. Dentre estes 31%, cerca de 72% dos pacientes de LES manifestaram Artrite, dados que foram constatados na literatura (COZZANI *et al.*, 2014).

6.1.3 Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória que tem como principal característica o comprometimento cutâneo e afeta cerca de 2 a 3% da população mundial. Estudos prévios que buscaram analisar o viés sexual da doença mostraram que a prevalência de Psoríase é igual entre homens e mulheres. A idade que psoríase começa a se manifestar é bastante variável, apresentando dois picos de incidência: um entre os 15 e 30 anos e outro entre 50 e 60 anos. (GUDJONSSON; ELDER, 2007; PERERA; DI MEGLIO; NESTLE, 2012).

Nossos dados mostram que os pacientes com Psoríase apresentam uma média de idade de diagnóstico de 45 anos, sendo que 57% dos pacientes possuíam idade superior a 30 anos e 43% inferior a 30 anos. Em relação a distribuição de Psoríase de acordo com o sexo, 56% dos pacientes são do sexo feminino. Assim sendo, nossos resultados mostram que

Psoríase pode se manifestar em qualquer idade e em ambos os sexos, conforme os dados encontrados na literatura.

A Artrite Psoriásica é uma artrite inflamatória crônica e progressiva, muito comum em pacientes com Psoríase, que pode causar danos que refletem negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Dependendo da população, as estimativas de prevalência de Artrite Psoriásica variam consideravelmente entre os pacientes com Psoríase (variação de 6 a 41%) (OGDIE; WEISS, 2015). A prevalência de Artrite Psoriásica neste trabalho foi de 21% entre os pacientes com Psoríase no Estado de Santa Catarina. Na população Germânica, este acometimento articular atingiu cerca de 19% dos pacientes, valor muito próxima da população do nosso estudo (RADTKE *et al.*, 2009).

Na Psoríase, as lesões afetam, principalmente, as superfícies extensoras (cotovelos e joelhos), região lombar e o couro cabeludo. As lesões no cotovelo foram as mais frequentes neste estudo, atingindo cerca de 19% dos pacientes, seguido das lesões no couro cabelo, que compreenderam 16% dos indivíduos com Psoríase (PATEL; LEBWOHL, 2011).

O diagnóstico de Psoríase é realizado clinicamente através da identificação de padrões morfológicos de uma lesão cutânea. Assim, a psoríase foi classificada em vários fenótipos clínicos. A Psoríase Vulgar é o fenótipo mais comum de Psoríase, representando cerca de 90% dos pacientes (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014). Assim como relatam em estudos prévios, nossos resultados demonstraram que a Psoríase Vulgar foi o padrão morfológico mais frequente, presente em 90% dos pacientes.

A prevalência de indivíduos com Psoríase que possuem casos da doença na família foi de aproximadamente 44%. Na literatura, cerca de 40% dos pacientes com Psoríase possuem histórico familiar dessa patologia entre parentes de primeiro grau (PATEL; LEBWOHL, 2011).

6.2 ANÁLISES DE ASSOCIAÇÃO

6.2.1 Variante rs1800693 do gene *TNFRSF1A* em pacientes com Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Psoríase

A interação do receptor codificado pelo gene *TNFRSF1A* com seu ligante (TNF- α) induz diferentes vias de sinalização, com consequências funcionais distintas. Muitos estudos demonstraram que o TNF- α é um fator central que regula, além de respostas pró-inflamatórias, processos celulares importantes, como a sobrevivência, diferenciação, apoptose e necroptose. Devido a estas funções regulatórias que o TNF- α desempenha, alterações em

sua expressão ou atividade têm sido associadas a múltiplas patologias (KALLIOLIAS; IVASHKIV, 2016).

Até a presente data, poucos estudos de associação entre o polimorfismo rs1800693 com doenças autoimunes e suas manifestações clínicas foram publicados. Foram descritas associações deste polimorfismo com Cirrose Biliar Primária (LIU *et al.*, 2012), Câncer de Estômago (JIANG *et al.*, 2017), Espondilite Anquilosante (DAVIDSON *et al.*, 2011), Sarcoidose (BONELLA *et al.*, 2015) determinadas manifestações clínicas de Câncer de Mama (XU *et al.*, 2014) e de Esclerose Múltipla (KULAKOVA *et al.*, 2018). Por sua vez, a Esclerose Múltipla foi o principal distúrbio associado ao polimorfismo rs1800693 em diferentes populações (DE JAGER *et al.*, 2009; HOFFJAN *et al.*, 2015; THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM, 2011).

Como citado anteriormente, em células imunológicas, o alelo rs1800693-*G* está envolvido na geração de uma proteína TNFR1 truncada e funcional que não possui éxon 6 (6-TNFR1) e que se encontra na forma solúvel (GREGORY *et al.*, 2012). Outro estudo demonstrou que o 6-TNFR1 solúvel está localizado intracelularmente e no meio extracelular, o que sugere que esta proteína pode ser secretada (OTTOBONI *et al.*, 2013). O TNFR1 solúvel possui propriedades antagonistas ao TNF- α . Ele pode se ligar ao TNF- α e neutralizar a sua capacidade de sinalizar através do TNFR1 ligado à membrana (GREGORY *et al.*, 2012).

Os antagonistas do TNF- α são benéficos para algumas doenças autoimunes, como AR, Psoríase, Doença de Crohn e Espondilite Anquilosante. O 6-TNFR1, por ser análogo às drogas anti-TNF, não deveria influenciar na patogênese destes distúrbios. Portanto, a variante rs1800693-*G* deveria ser considerada protetiva para estas patologias. Entretanto, cerca de 70% dos pacientes com AR que utilizaram no seu tratamento drogas anti-TNF continuaram com a doença ativa ou tiveram recidivas, mesmo durante a terapia (EMI AIKAWA *et al.*, 2010).

Em Esclerose Múltipla, o alelo rs1800693-*G* foi associada ao risco do indivíduo em desenvolver a doença (GREGORY *et al.*, 2012). Esta evidência é consistente com estudos que relataram a piora de pacientes com Esclerose Múltipla após a terapia com anti-TNF (GROUP, T. L. M. S. S.; COLUMBIA, T. U. OF B. M. A. G., 1999; VAN OOSTEN *ET AL.*, 1996).

Um estudo relatou que em amostras de indivíduos saudáveis, o 6-TNFR1 representou cerca de 28% dos transcritos do *TNFRSF1A* que apresentaram o genótipo homozigoto rs1800693-*GG*; enquanto 18% dos heterozigotos rs1800693-*AG* codificaram a isoforma 6-

TNFR1. Desta forma, ainda é possível detectar a presença do TNFR1 de comprimento total na superfície celular (OTTOBONI *et al.*, 2013).

Até a presente data, poucos são os estudos publicados que associam a variante rs1800693 do gene *TNFRSF1A* com doenças autoimunes e suas manifestações clínicas. Nosso trabalho é o primeiro que relaciona esta variante à suscetibilidade e/ou proteção à LES, AR e Psoríase e seus dados clínicos em pacientes residentes do estado de Santa Catarina – Brasil.

Após a análise de associação caso-controle, a variante rs1800693-C foi relacionada como fator de risco para o desenvolvimento de AR e Psoríase, enquanto LES não apresentou associação. Indivíduos com o alelo C parecem não codificar a proteína 6-TNFR1 solúvel em quantidades que poderiam desempenhar um papel protetivo na patogênese da AR. Comabella *et al.* (2013) demonstraram que pacientes com Esclerose Múltipla, portadores do alelo C, expressaram as duas isoformas, o TNFR1 de comprimento total e o 6-TNFR1. Porém, os níveis de expressão do 6-TNFR1 foram mais elevados quando comparados com os níveis do TNFR1 de comprimento total.

Estudos prévios demonstraram que o TNFR1 mutante, o qual não funciona como receptor de superfície para o TNF- α , se acumula no meio intracelular e pode induzir processos inflamatórios (LOBITO, 2006; SIMON *et al.*, 2010). Ao analisar que a variante rs1800693-G está associada com a suscetibilidade em desenvolver Esclerose Múltipla, Ottoboni *et al.* (2013) demonstraram que o 6-TNFR1 pode se acumular intracelularmente e estimular a secreção de CXCL10, uma quimiocina pró-inflamatória responsiva ao TNF- α . Um estudo prévio mostrou níveis elevados de TNFR1 solúvel no líquido sinovial e soro de pacientes com AR em resposta à regulação positiva do TNF- α (VALLE *et al.*, 2009).

Assim, o alelo C em pacientes com AR e Psoríase pode codificar o 6-TNFR1 na forma solúvel. Este, por sua vez, pode se acumular no interior da célula e estimular secreção aumentada da quimiocina CXCL10, que contribuiu com o processo inflamatório e, consequentemente, participa da patogênese de AR e Psoríase.

Ao estratificar os resultados por sexo, observou-se que em pacientes com AR do sexo feminino e masculino, o alelo C também foi considerado um fator de risco para a doença. Com isso, este presente trabalho identificou um fator de risco importante na patogênese de AR que pode afetar ambos os sexos, a presença da variante rs1800693-C. Porém devido ao baixo número amostral dos indivíduos masculinos, mais análises devem ser realizadas com esse sexo. Em Psoríase, mulheres que apresentaram o alelo C são mais suscetíveis a desenvolver a doença, enquanto em homens não houve associação. Parte disso

pode ser devido ao baixo número amostral dos pacientes com Psoríase e, assim, seria necessário realizar mais estudos de associação que possam corroborar com este resultado.

As análises dos dados clínicos dos pacientes mostraram que a variante rs1800693 foi relacionada com determinadas manifestações clínicas de AR e LES. Até a presente data, a variante rs1800693 apenas tinha sido associada com manifestações clínicas do Câncer de Mama e Esclerose Múltipla (KULAKOVA *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2014).

No presente estudo, em AR, o alelo C foi associado ao resultado negativo para o teste de *ESR* elevado. O teste positivo para o *ESR* elevado é um biomarcador o qual indica a presença de um processo inflamatório em pacientes com AR e é um reflexo dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias. Este teste é incorporado nos exames, como o DAS28, para auxiliar nas medidas de atividade da doença. No entanto, este biomarcador é um indicador inespecífico para a inflamação e pode se elevar devido à idade, anemia e presença de imunoglobulinas (CENTOLA *et al.*, 2013; DE VRIES *et al.*, 2009). Porém, nossos resultados epidemiológicos mostram que 72% dos pacientes apresentaram *ESR* elevado, enquanto apenas 20% manifestaram Anemia. Além disso, cerca de 74% apresentaram a Sinovite, um quadro inflamatório comum em AR. Esses achados sugerem que o *ESR* nos pacientes de AR pode ter se elevado devido à doença em si.

Em AR juvenil, foi demonstrado que os níveis elevados de *ESR* está correlacionado com os níveis de TNF- α . Por sua vez, a regulação positiva de TNF- α induz a produção de TNFR1 em pacientes com AR (EL-HEWALA *et al.*, 2018; VALLE *et al.*, 2009). Nossos achados sugerem que, possivelmente, em pacientes com o alelo C podem produzir o 6-TNFR1 que, neste caso, funcionaria de forma semelhante ao anti-TNF, de modo a impedir a ação inflamatória do TNF- α e o desenvolvimento do *ESR* elevado em pacientes com AR (COMABELLA *et al.*, 2013).

Em LES, a variante rs1800693-C foi relacionada como risco para a presença de Eritema Malar. Assim, pelos nossos resultados, provavelmente os pacientes com LES que manifestaram Eritema Malar poderiam apresentar o 6-TNFR1, o qual é análogo às drogas anti-TNF.

O anti-TNF é considerado eficaz no tratamento de AR, Psoríase e Artrite Psoriásica. Contudo, em alguns pacientes tratados com esses inibidores de TNF- α , houve a indução de anticorpos antinucleares e de síndromes semelhantes ao LES. A maioria das características

clínicas de LES induzidas pelo tratamento anti-TNF são lesões cutâneas e uma das mais comuns foi o Eritema Malar. Esses achados sugerem que a presença da variante rs1800693-C e, provavelmente, do 6-TNFR1 poderiam mimetizar os mecanismos da droga anti-TNF em pacientes com LES. E, como citado anteriormente, níveis elevados de 6-TNFR1 podem se acumular no meio intracelular e induzir processos inflamatórios. Com isso, a ocorrência simultânea destes fatores pode provocar o aparecimento de uma inflamação cutânea, como o Eritema Malar (ALMOALLIM *et al.*, 2012; WILLIAMS; COHEN, 2011).

Além disso, em pacientes com LES, a variante rs1800693-C foi relacionada com a presença de outras DAs na família. Aparentemente, pacientes de LES portadores do alelo C podem apresentar familiares acometidos com outras DAs. Dados na literatura mostram que, em pacientes com LES, há o agrupamento de diferentes DAs na família. Estudos genéticos realizados com diversas DAs identificaram centenas de variantes de risco que são compartilhadas entre as doenças. Nossos achados sugerem que LES possui fatores genéticos que podem estar sendo compartilhados com outras DAs e participar da sua patogênese, como o *TNFRSF1A* (ALARCÓN-SEGOVIA *et al.*, 2005; COTSAPAS; HAFLER, 2013).

Interessantemente, em LES, o genótipo CC foi o que exibiu a maior média de critérios classificatórios do ACR. Este dado indica que, provavelmente, pacientes de LES que homocigotos para o alelo C manifestam maior grau de severidade da doença.

Ao analisar os dados referentes aos índices imunológicos, apenas LES apresentou associação. Pacientes com o alelo C parecem ser menos propensos a produzir o autoanticorpo Anti-cardiolipina, o qual é dirigido contra a cardiolipina, um fosfolípido mitocondrial (MANGANELLI *et al.*, 2015).

Dependendo do tipo celular e do seu microambiente, a sinalização do TNF- α através do receptor TNFR1 pode induzir estímulos necroptóticos. A necroptose é uma forma de morte celular regulada, independente de caspase. As células necróticas sofrem alterações morfológicas que culminam no rompimento da membrana plasmática e liberação do conteúdo intracelular, capazes de provocar respostas inflamatórias e autoimunes.

Um estudo demonstrou que as mitocôndrias são liberadas de células submetidas ao TNF- α através da necroptose. A liberação de mitocôndrias no meio extracelular, que se acredita serem organelas originadas de bactérias simbióticas, pode mimetizar padrões moleculares destes microrganismos e ativar a resposta de células imunes. Assim, pode ocorrer a produção de autoanticorpos mitocondriais, como a Anti-cardiolipina, e a indução de quadros inflamatórios crônicos que culminam no desenvolvimento de uma DA. Entretanto, mais

estudos são necessários para comprovar estes eventos. Neste caso, esses achados mostram que a presença da variante rs1800693-C pode produzir o 6-TNFR1 que irá neutralizar ação pró-inflamatória do TNF- α . Consequentemente, não há a ocorrência de estímulos necroptóticos e a possível liberação de mitocôndrias para o meio extracelular e a produção de Anti-cardiolipina (COLONNA; LOOD; ELKON, 2014; MAEDA; FADEEL, 2014; VANDENABEELE *et al.*, 2010).

Em relação à Psoríase, a variante rs1800693 não foi associada com as manifestações clínicas do presente estudo. Porém, em decorrência do baixo número amostral, é necessário a realização de mais estudos com esta doença para comprovar estes resultados.

Com os dados de associação obtidos neste trabalho e com base no que foi discutido, demonstrou-se que a variante rs1800693 pode exercer efeitos contrastantes, dependendo da DA. Esta variante é capaz de estar associada à suscetibilidade ou à proteção de determinada doença e das suas manifestações clínicas na população Brasileira. Conclui-se que, para a melhor compreensão das vias que a variante atua e como ela afeta na patogênese das DAs, é necessário realizar estudos com um maior número de pacientes, além de estudos funcionais para cada doença, bem como análises de expressão gênica. Com isso, genótipos que apresentaram associação com o desenvolvimento de determinada DA e suas manifestações clínicas podem ser relacionados com a alta expressão do gene *TNFRSF1A* nesses pacientes.

6.2.2 Variante rs4649203 do gene *IL28Ra* em pacientes com Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Psoríase

O IFN- λ , também conhecido como Interferon do tipo III, pertence a uma família de citocinas que compartilha semelhanças funcionais com a família do Interferon do tipo I. Estudos demonstram que o INF- λ possui propriedades imunomoduladoras, incluindo a ativação de células citotóxicas (Linfócitos T e células *Natural Killer* - NK); promove a resposta de linfócitos Th1 e inibe a resposta dos linfócitos Th2; medeia a apoptose celular e estimula a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Apesar das crescentes evidências que revelam a importância do INF- λ nas vias autoimunes, o papel patológico e os potenciais efeitos desses fatores no desenvolvimento de DA não estão bem esclarecidos (LI *et al.*, 2009; NUMASAKI *et al.*, 2007).

A presença do IFN- λ mostrou aliviar, em um modelo de camundongo, os sintomas de artrite. Estes sintomas compartilham muitas semelhanças com AR humana, incluindo perda da

tolerância imunológica e geração de autoanticorpos, assim como a produção excessiva de citocinas inflamatórias. Histologicamente, em camundongos tratados com IFN- λ , a infiltração de células imunes nas articulações diminuiu significativamente, assim como a hiperplasia sinovial e a destruição articular. Além disso, o tratamento também diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias (BLAZEK *et al.*, 2015). Em adição, em um modelo de camundongo com colite, uma doença que pode ser autoimune em humanos, a sinalização do IFN- λ através de neutrófilos provoca a redução da inflamação e da doença intestinal (BROGGI *et al.*, 2017).

Para que a ação imunomoduladora do IFN- λ seja efetuada é de extrema importância que esta citocina interaja com o seu receptor, o IL28R α . Modelos de camundongos com Asma que não expressaram o receptor IL28R α exacerbaram a alergia. Nestes animais, houve o agravamento da inflamação das vias aéreas associado com o aumento da infiltração de neutrófilos nos pulmões (KOLTSIDA *et al.*, 2011).

Em queratinócitos humanos oriundos de lesões psoriásicas, a expressão do IL28R α está diminuída. Isso sugere que a perda da função do IL28R α e da sua via de sinalização podem contribuir com a Psoríase. Uma das características de Psoríase é hiperproliferação dos queratinócitos. Um estudo prévio demonstrou que o IFN- λ pode desempenhar um papel antiproliferativo em alguns queratinócitos. Evidências demonstram que a superexpressão do IL28R α inibe a proliferação de queratinócitos *in vitro*. Estes achados sugerem que a baixa expressão de IL28R α nas lesões de Psoríase pode causar a hiperproliferação dos queratinócitos locais e provocar a lesão tecidual. Com isso, a presença do IL28R α pode ser considerada benéfica para a não ocorrência da doença (MAHER *et al.*, 2008; YIN *et al.*, 2019).

Entretanto, na literatura foram encontrados dados contrastantes. Em lesões cutâneas de LES e Psoríase, a expressão de IFN- λ foi elevada, assim como do seu receptor IL28R α . Isto indica que este complexo também pode estar envolvido em respostas pró-inflamatórias da pele e contribuir com a patogênese de LES e Psoríase (LAZEAR; NICE; DIAMOND, 2015; ZAHN *et al.*, 2011).

A compreensão da importância do receptor IL28R α na sinalização do IFN- λ originou estudos que buscaram demonstrar que a presença de variantes no gene responsável por codificar este receptor pode resultar em desequilíbrios inflamatórios e, potencialmente, influenciar a suscetibilidade de um indivíduo desenvolver determinada DA. Entretanto, até a presente data, poucos trabalhos relacionaram a variante rs4649203 com DAs. Um estudo

GWAS identificou rs4649203 como um fator de risco para Psoríase na população Europeia (STRANGE *et al.*, 2010).

Entretanto, a associação com a variante apresentou dados contrastantes em Psoríase, sendo relacionada à proteção na população Chinesa (LI *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2013). Além disso, a variante foi associada com o risco de desenvolvimento de LES na população Chinesa (LI *et al.*, 2013). Ao analisar pacientes com Esclerose Múltipla, um estudo prévio demonstrou que esta variante não está associada com a doença na população Espanhola (LOPEZ DE LAPUENTE *et al.*, 2012). Esses achados da literatura mostram que dados de associação não divergem apenas em relação à população, mas também de acordo com a DA. Portanto, a influência da variante rs4649203 na patogênese de DAs requer mais investigações.

Embora o efeito funcional desta variante não seja conhecido, sabe-se que está localizada na região 3'UT do gene. Variações nucleotídicas na 3'UTR podem influenciar os níveis de expressão do *IL28Ra* por estarem presentes em sítios que são alvos de fatores pós-transcricionais, influenciando a estabilidade e/ou expressão do transcrito (GRIFFITHS *et al.*, 2015; SCHWERK; SAVAN, 2015).

O controle da expressão gênica é de extrema importância para que o organismo consiga desempenhar uma resposta imune eficaz. Esse controle se torna crítico para genes que possuem relevância imunológica, especialmente quando precisam ser rapidamente induzidos em resposta a estímulos inflamatórios ou desativados para limitar uma resposta autoimune indesejável, além de que a resposta a um fator muitas vezes é determinada pela quantidade de receptores presentes na superfície das células (SCHWERK; SAVAN, 2015).

No presente estudo, podemos mostrar que a variante rs4649203 o gene *IL28Ra* está associada com LES e determinados padrões morfológicos de Psoríase na população Brasileira. Além disso, pela primeira vez, também foi associada à ocorrência de AR e algumas de suas manifestações clínicas.

Diferentemente dos dados obtidos em outras populações, a Psoríase na população Brasileira não foi associada com a variante rs4649203. Dado esse que pode ser o resultado de um grupo amostral muito reduzido. Em LES, o genótipo *AG* foi associado como fator de proteção para o desenvolvimento da doença na população brasileira. Este achado em LES entra em divergência com os resultados obtidos na população Chinesa (LI *et al.*, 2013), o que

sugere que o gene *IL28Ra* pode estar envolvido na patogênese de LES em diferentes populações.

Foi observada uma associação específica ao sexo nesta variante. Em AR, a presença do alelo *G* foi identificado como fator de risco para indivíduos do sexo masculino. Contudo, esses resultados precisam ser analisados com maior cautela, uma vez que o número de indivíduos masculinos foi baixo. Como dito anteriormente, AR é um distúrbio que apresenta dimorfismo sexual. As mulheres são mais suscetíveis a desenvolver estas doenças do que os homens. Os mecanismos que explicariam esse efeito ainda não foram totalmente esclarecidos, mas provavelmente envolvem a ação imunomoduladora dos hormônios sexuais femininos e masculinos. Porém, nas mulheres, a AR se manifesta mais frequentemente após a menopausa, fase em que a secreção hormonal diminui. Esses dados indicam que a razão entre mulher e homem, observada em AR, envolve outros fatores além dos hormônios (HUGHES; CHOUBEY, 2014).

Assim, sugere-se que fatores não-hormonais, como diferenças genéticas específicas ao sexo, podem estar intimamente ligados ao dimorfismo sexual em AR. Provavelmente, os homens com AR precisam herdar um número maior de alelos de risco para desenvolver a doença do que as mulheres, fato que já foi demonstrado em LES (HUGHES *et al.*, 2012). Um estudo mostrou evidências que os pacientes masculinos com AR necessitam de mais fatores genéticos associados ao gene *HLA* do que as mulheres para que a doença se desenvolva. Em contrapartida, para várias DAs, os homens expressam o distúrbio de forma mais grave. Esses resultados podem sugerir um efeito de interação entre o genótipo-sexo do gene *IL28Ra* na patogênese de AR, embora os mecanismos por trás desses efeitos ainda precisem ser elucidados (HUGHES *et al.*, 2012; LAIVORANTA-NYMAN, 2001; ZANDMAN-GODDARD; PEEVA; SHOENFELD, 2007).

Ao explorar as manifestações clínicas individualmente, o alelo *G* conferiu efeito protetivo para a presença de Nódulos Reumatoides em AR. O Nódulo Reumatoide é uma das manifestações clínicas extra-articulares mais comuns. Este sinal clínico afetou 16% dos nossos pacientes com AR. Na literatura constatou-se que a prevalência dos nódulos é estimada em 10%, embora essa taxa possa chegar a 30%. Normalmente, são encontrados sobre as superfícies extensoras e pontos de pressão das extremidades, mais comumente cotovelos e antebraço (TILSTRA; LIENESCH, 2015).

Histologicamente, o Nódulo Reumatoide é um granuloma e, por isso, os macrófagos estão ativos, bem como a produção de citocinas inflamatórias. O perfil destas citocinas é

muito semelhante com o encontrado no tecido sinovial dos pacientes com AR (HESSIAN *et al.*, 2003). Portanto, sabendo da importância inflamatória do IFN- λ em determinados casos, podemos criar a hipótese que, em pacientes com AR que não manifestam Nódulos Reumatoides, há falhas na sinalização do IFN- λ através do receptor IL28R α ou, simplesmente, ela não ocorre. Parte desta falha pode ser devido a presença do alelo *G* nestes pacientes.

Pacientes com AR que não manifestaram a Vasculite Reumatoide apresentaram a variante rs4649203-*G*, o que demonstra que o alelo é protetivo para o sinal clínico. A Vasculite Reumatoide é caracterizada pela inflamação dos vasos sanguíneos e é uma das manifestações extra-articulares que está associada ao desfecho mais grave da doença, como elevadas taxas de morbidade e mortalidade (MAKOL *et al.*, 2014).

Histologicamente, na Vasculite Reumatoide há um infiltrado inflamatório e destruição da parede do vaso sanguíneo. Como resultado, há circulação de imunocomplexos os quais se depositam nas paredes dos vasos, o desencadeamento de uma resposta inflamatória e ativação das células endoteliais, as quais participam de respostas imunes através da secreção de citocinas, como o IFN- λ . Os efeitos do IFN- λ são mais evidentes nas células endoteliais, sugerindo que ele contribui com mecanismos imunológicos especializados na proteção de superfícies epiteliais (KASAMA *et al.*, 2007; LAZEAR; NICE; DIAMOND, 2015).

Portanto, podemos hipotetizar que, em pacientes que não manifestaram a Vasculite Reumatoide, a variante rs4649203-*G* no gene *IL28R α* pode estar relacionada com mecanismos que visam a proteção da superfície epitelial em pacientes com AR. Porém, mais estudos que abordem estes mecanismos precisam ser realizados (LAZEAR; NICE; DIAMOND, 2015).

Coincidentemente, os testes *ESR* elevado e *CRP* elevado, marcadores clínicos para inflamação e usados para monitorar a atividade da doença, foram negativos em pacientes de AR que possuem a variante rs4649203-*G*. Este achado corrobora com as manifestações de AR que possuem caráter inflamatório e que apresentaram associação protetiva, o que evidencia que o alelo *G* pode conferir proteção para sinais clínicos inflamatórios.

A variante rs4649203-*G* em pacientes com AR também apresentou efeito de proteção para a presença do autoanticorpo anti-Ro. Em pacientes com LES, foi observado uma associação entre os níveis séricos elevados do IFN- λ 3 e a presença do anti-Ro. As proteínas

Ro podem ser encontradas nas células humanas da pele adulta. Ensaios demonstraram que o antígeno Ro52 foi considerado uma proteína responsiva a presença de IFN. Portanto, devido aos altos níveis de IFN- λ 3 nos pacientes de LES positivos para anti-Ro, sugeriu-se que o IFN- λ 3 pode provocar danos cutâneos com a possível liberação de grandes quantidades de antígeno Ro em pacientes com esta doença. Portanto, a variante rs4649203 pode influenciar a sinalização do IFN- λ via IL28R α em pacientes com AR, diminuindo as lesões cutâneas e a liberação de antígeno Ro, comprometendo a produção de anti-Ro. Porém, para se comprovar esta hipótese, é necessário a realização de estudos com enfoque em AR (AMEZCUA-GUERRA *et al.*, 2017).

Ao examinar as associações com os dados clínicos dos pacientes com LES, verificou-se que a Serosite, uma inflamação das membranas serosas, foi um dos dados clínicos de LES associado com a variante rs4649203. O alelo *G* está relacionado à proteção dos pacientes com LES contra a Serosite. Aproximadamente 10% dos nossos pacientes apresentaram este sinal clínico no momento da consulta. Essa associação é interessante, uma vez que a Serosite pode ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade (LIANG *et al.*, 2017).

Em adição, o genótipo *AG* foi relacionado à suscetibilidade ao aparecimento do Eritema Malar em LES. Este sinal clínico esteve presente em cerca de 30% dos nossos pacientes. O Eritema Malar é uma das manifestações cutâneas mais reconhecidas do LES, caracterizada por uma lesão que atinge a região facial das bochechas (WALLING; SONTHEIMER, 2009).

Ao explorar as manifestações clínicas de Psoríase, o alelo *G* foi relacionado à suscetibilidade ao padrão morfológico Gutata. A Psoríase Gutata é caracterizada pelo aparecimento de erupções cutâneas de tamanho pequeno, em forma de gota. Normalmente afeta crianças e adolescentes após um quadro infeccioso, porém em uma parcela dos indivíduos pode evoluir para a Psoríase crônica. Como dito anteriormente, o número amostral dos pacientes que manifestaram Psoríase Gutata é muito reduzido e, por isso, mais estudos são necessários (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014).

Como o IFN- λ age sobre a superfície epitelial, evidências sugerem que os queratinócitos podem ser capazes de produzir IFN- λ , o qual parece ter um papel na fisiopatologia nas manifestações cutâneas de LES e Psoríase. Além disso, os queratinócitos da pele são responsivos ao IFN- λ e expressam em sua superfície receptores específicos para IFN- λ , como o IL28R α . No contexto patológico, o IFN- λ e o seu receptor IL28R α são fortemente

expressos nas lesões cutâneas das duas patologias, inclusive em lesões de LES expostas ao sol, como é o caso do Eritema Malar. Adicionalmente, a presença de IFN- λ se correlaciona com a da quimiocina CXCL9, uma molécula responsiva ao IFN- λ e que participa das respostas inflamatórias por meio do recrutamento de células imunes para o local da inflamação (LAZEAR; NICE; DIAMOND, 2015; ZAHN *et al.*, 2011).

Assim, pode-se sugerir que a ativação do sistema IFN- λ na epiderme pode estar envolvida no processo inflamatório que desencadeia o Eritema Malar em LES e a Psoríase Gutata. Porém o mecanismo por trás disso parece funcionar de modo divergente. Sugere-se que a presença do alelo *G* pode alterar aspectos funcionais importantes do receptor IL28R α , de modo a afetar a sinalização do IFN- λ , resultando em respostas imunes distintas, que podem depender da doença, do tipo celular e do tecido. Para a melhor compreensão da patogênese das DAs, é necessário determinar as consequências funcionais da variante do gene *IL28R α* relatada neste trabalho.

A maioria dos nossos achados sugerem que a variante rs4649203-*G* confere proteção à algumas manifestações clínicas em AR, bem como à Serosite em LES. Porém, há resultados contrastantes, onde a presença do alelo *G* também pode conferir risco para a patogênese de uma doença.

Assim sendo, a determinação das consequências funcionais das variantes relatadas neste trabalho pode melhorar nossa compreensão da patogênese das DAs, determinar um diagnóstico mais personalizado e fornecer novos alvos para intervenções terapêuticas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises de associação entre as variantes rs1800693, do gene *TNFRSF1A* e rs4649203 do gene *IL28Rα* com AR, LES e Psoríase, pode-se considerar que:

- Foram analisadas associações alélicas e genótípicas em estudo caso-controle (pacientes *vs* indivíduos saudáveis) e estudo entre pacientes (pacientes com a manifestação clínica *vs* pacientes sem a manifestação clínica) das duas variantes, para as três doenças autoimunes.

- Como resultado, a presença da variante rs1800693-*C* apresentou associação significativa ao risco para o desenvolvimento de AR e Psoríase na população Brasileira. Ao estratificar por sexo, a presença da variante é um fator de risco para desenvolver AR em ambos os sexos. Para Psoríase, apenas as mulheres foram suscetíveis.

- Nossos achados demonstraram que a variante rs1800693 foi relacionada com determinadas manifestações clínicas. Em AR, rs1800693-*C* foi associado ao teste negativo do *ESR* elevado, conferindo proteção; em LES foi associada ao risco de pacientes desenvolverem Eritema Malar e ao risco de os familiares serem acometidos com outras DAs;

- Ao analisar os dados de associação dos índices imunológicos, a presença do alelo rs1800693-*C* conferiu proteção para a presença do anticorpo Anti-cardiolipina em LES.

- Os dados de associação mostraram que a presença do alelo rs4649203-*G* foi associada à suscetibilidade de indivíduos do sexo masculino desenvolverem AR. Em LES, a variante rs4649203-*AG* foi relacionada à proteção da doença na população Brasileira.

- Ao examinar as manifestações clínicas, a variante rs4649203 teve associações com as três doenças na população Brasileira. Em AR, a presença do alelo rs4649203-*G* conferiu proteção à presença dos Nódulos Reumatoides, Vasculite Reumatoide, ao teste *ESR* elevado e a Proteína C reativa elevada; em LES, a variante rs4649203-*G* foi protetiva para Serosite, enquanto o genótipo *AG* foi de risco para Eritema Malar; Em Psoríase, o alelo rs4649203-*G* foi associado como fator de risco para o padrão morfológico Psoríase Gotata

- Ao analisar as alterações dos índices imunológicos, a variante rs4649203-*G* foi associada à proteção contra a presença do anticorpo anti-Ro em AR.

8 CONCLUSÃO

Considerando os dados obtidos, podemos concluir que a variante rs1800693 do gene *TNFRSF1A* está associada ao risco para o desenvolvimento de AR e Psoríase, bem como ao risco e à proteção de determinadas manifestações clínicas de AR e LES. A variante rs4649203 do gene *IL28Rα* está relacionada com a suscetibilidade à AR no sexo masculino e a proteção de LES. Além disso, foi associada ao risco e à proteção no desenvolvimento de manifestações clínicas de AR, LES e Psoríase.

Com base nos nossos achados e no que foi discutido, acreditamos que nossos resultados são sugestivos, mas pode contribuir para a comunidade científica através da identificação de novos genes envolvidos na etiopatogênese de DA na população Brasileira. A associação de marcadores genéticos com manifestações clínicas particulares dentro das doenças é de grande importância na compreensão das diferentes vias da doença e pode representar ferramentas importantes na caracterização, diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com DA em meios mais específicos.

REFERÊNCIAS

- ABROUK, M. et al. Ethnicity affects the presenting severity of psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 1, p. 180–182, jul. 2017.
- AGMON-LEVIN, N. et al. Systemic lupus erythematosus one disease or many? **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 8, p. 593–595, jun. 2012.
- AGUIAR, F. J. B. et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. **Rev Assoc Med Bras**, v. 59, n. 1, p. 85–92, 2013.
- ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 3, p. 130–136, mar. 2005.
- ALARCÓN-SEGOVIA, D. et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 4, p. 1138–1147, 2005.
- ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 9, p. 1580–1588, 1 set. 2010.
- ALMOALLIM, H. et al. **Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Systemic Lupus Erythematosus**. [s.l.] InTech, 2012. v. 6
- AMEZCUA-GUERRA, L. M. et al. Type III Interferons in Systemic Lupus Erythematosus. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 23, n. 7, p. 368–375, out. 2017.
- AMUR, S.; PAREKH, A.; MUMMANENI, P. Sex differences and genomics in autoimmune diseases. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, n. 2–3, p. J254–J265, maio 2012.
- BERTSIAS, G.; CERVERA, R.; BOUMPAS, D. T. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. **Eular On-line Course on Rheumatic Diseases**, n. 1909, p. 476–505, 2012.
- BLAZEK, K. et al. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 212, n. 6, p. 845–853, 1 jun. 2015.
- BOISSIER, M.-C. et al. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. **Journal of Autoimmunity**, v. 39, n. 3, p. 222–228, set. 2012.
- BONELLA, F. et al. **Determination of a single nucleotide polymorphism (SNP) of the TNFalpha-R1 region (TNFRSF1A) in patients with lung sarcoidosis: Preliminary results**. European Respiratory Journal. **Anais...European Respiratory Society**, 30 set. 2015Disponível em: <<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2015.PA3321>>

BROGGI, A. et al. IFN- λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. **Nature Immunology**, 2017.

CABAL-HIERRO, L.; LAZO, P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. **Cellular Signalling**, v. 24, n. 6, p. 1297–1305, jun. 2012.

CAI, H. et al. Effects of SNPs and alternative splicing within HGF gene on its expression patterns in Qinchuan cattle. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, n. 1, p. 55, 22 dez. 2015.

CALABRESI, E. et al. One year in review 2018: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 36, n. 2, p. 175–184, 2018.

CANTARINI, L. et al. Typical and severe tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome in the absence of mutations in the TNFRSF1A gene: a case series. **Rheumatology International**, v. 32, n. 12, p. 4015–4018, 15 dez. 2012.

CÁRDENAS-ROLDÁN, J.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; ANAYA, J.-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 73, 18 dez. 2013.

CENTOLA, M. et al. Development of a Multi-Biomarker Disease Activity Test for Rheumatoid Arthritis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e60635, 9 abr. 2013.

CERVERA, R. et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: the LUCIE Study. **Revista clínica española**, v. 213, n. 3, p. 127–37, 2013.

CHANDRA, A. et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. **Molecular Immunology**, v. 64, n. 2, p. 313–323, abr. 2015.

CHENG, Y.-Y. et al. Increased expression of IL-28RA mRNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 10, p. 1807–1811, 25 out. 2015.

CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 51, n. suppl 5, p. v3–v11, 1 jul. 2012.

COJOCARU, M. et al. Extra-Articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. **A Journal of Clinical Medicine**, v. 5, n. 4, p. 286–291, 2010.

COLONNA, L.; LOOD, C.; ELKON, K. B. Beyond apoptosis in lupus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 26, n. 5, p. 459–466, set. 2014.

COMABELLA, M. et al. TNFRSF1A polymorphisms rs1800693 and rs4149584 in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 80, n. 22, p. 2010–2016, 28 maio 2013.

CONRAD, K. et al. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 6, p. 431–435, abr. 2010.

COSTENBADER, K. H. et al. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: Which is the most relevant in developing autoimmune diseases? **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 8,

p. 604–609, jun. 2012.

COTSAPAS, C.; HAFLER, D. A. Immune-mediated disease genetics: the shared basis of pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 34, n. 1, p. 22–26, jan. 2013.

COZZANI, E. et al. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. **Autoimmune Diseases**, v. 2014, p. 1–13, 2014.

CROWSON, C. S.; RAHMAN, M. U.; MATTESON, E. L. Which Measure of Inflammation to Use? A Comparison of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Measurements from Randomized Clinical Trials of Golimumab in Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 8, p. 1606–1610, ago. 2009.

CRUVINEL, W. DE M. et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434–61, 2010.

DAVIDSON, S. I. et al. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 2, p. 289–292, 1 fev. 2011.

DE GROEN, R. A.; LIU, B.-S.; BOONSTRA, A. Understanding IFN λ in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 102, 2014.

DE JAGER, P. L. et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. **Nature Genetics**, v. 41, n. 7, p. 776–782, 14 jul. 2009.

DE VRIES, M. K. et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. **Arthritis Care & Research**, v. 61, n. 11, p. 1484–1490, 15 nov. 2009.

DE WEERD, N. A.; NGUYEN, T. The interferons and their receptors-distribution and regulation. **Immunology and Cell Biology**, v. 90, n. 5, p. 483–491, maio 2012.

DHIMAN, N. et al. SNP/haplotype associations in cytokine and cytokine receptor genes and immunity to rubella vaccine. **Immunogenetics**, v. 62, n. 4, p. 197–210, 10 abr. 2010.

DORIA, A. et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 1, p. 22–30, 2012.

DUARTE, A. A. Antinuclear factor in dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 4, p. 387–394, 2005.

EL-HEWALA, A. E.-S. et al. Study of plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and tumor necrosis factor- α . **Egyptian Rheumatology and Rehabilitation**, v. 45, n. 1, p. 18, 2018.

EMI AIKAWA, N. et al. Immunogenicity of Anti-TNF- α Agents in Autoimmune Diseases. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 38, n. 2–3, p. 82–89, 30 abr. 2010.

FRANSEN, J.; VAN RIEL, P. L. C. M. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 4, p. S93–S99, 2005.

FRAZER, K. A. et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 4, p. 241–251, 1 abr. 2009.

FRODLUND, M. et al. Associations between antinuclear antibody staining patterns and clinical features of systemic lupus erythematosus: analysis of a regional Swedish register. **BMJ Open**, v. 3, n. 10, p. e003608, out. 2013.

GREGERSEN, P. K.; BEHRENS, T. W. Genetics of autoimmune diseases — disorders of immune homeostasis. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 12, p. 917–928, 2006.

GREGERSEN, P. K.; OLSSON, L. M. Recent Advances in the Genetics of Autoimmune Disease. **Annual Review of Immunology**, v. 27, n. 1, p. 363–391, abr. 2009.

GREGORY, A. P. et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. **Nature**, v. 488, n. 7412, p. 508–511, 8 ago. 2012.

GRIFFITHS, S. J. et al. The role of interferon- λ locus polymorphisms in Hepatitis C and other infectious diseases. **Journal of Innate Immunity**, v. 7, n. 3, p. 231–242, 2015.

GROUP, T. L. M. S. S.; COLUMBIA, T. U. OF B. M. A. G. TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. **Neurology**, v. 53, n. 3, p. 457–507, 1 ago. 1999.

GUDJONSSON, J. E.; ELDER, J. T. **Psoriasis: epidemiology** *Clinics in Dermatology*, 2007.

HAWKES, J. E.; CHAN, T. C.; KRUEGER, J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 3, p. 645–653, set. 2017.

HENGEVELD, P. J.; KERSTEN, M. J. B-cell activating factor in the pathophysiology of multiple myeloma: a target for therapy? **Blood Cancer Journal**, v. 5, n. 2, p. e282, 2015.

HESSIAN, P. A. et al. Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th1 granuloma. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n. 2, p. 334–338, fev. 2003.

HOFFJAN, S. et al. Association of TNFAIP3 and TNFRSF1A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort. **International Journal of Immunogenetics**, v. 42, n. 2, p. 106–110, abr. 2015.

HOFFMAN, I. E. A. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 9, p. 1155–1158, 1 set. 2004.

HUGHES, G. C.; CHOUBEY, D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 12, p. 740–751, 26 dez. 2014.

HUGHES, T. et al. Analysis of autosomal genes reveals gene–sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 5, p. 694–699, maio 2012.

JANEWAY, C. A. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. **Immunology Today**, v. 13, n. 1, p. 11–16, jan. 1992.

JIANG, L. et al. Association of TNF- α , TNFRSF1A and TNFRSF1B gene polymorphisms with the risk of gastric cancer in Chinese population. **Int J Clin Exp Med**, v. 10, n. 8, p. 12483–12491, 2017.

JOSEFOWICZ, S. Z.; LU, L. F.; RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. **Annu Rev Immunol**, v. 30, p. 531–564, 2012.

KALLIOLIAS, G. D.; IVASHKIV, L. B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 1, p. 49–62, 10 jan. 2016.

KASAMA, T. et al. Clinical Relevance of Cytokines and Inflammatory Molecules in Rheumatoid Vasculitis. **Current Rheumatology Reviews**, v. 3, n. 4, p. 309–316, 1 nov. 2007.

KASPER, D. L. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Education, 2015. v. Iip. 2125–2126.

KELLY-WORDEN, M. et al. Anti-nuclear antibodies positive serum from systemic lupus erythematosus patients promotes cardiovascular manifestations and the presence of human antibody in the brain. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 6, n. 3, p. 198, 2014.

KNIGHT, J. G. Autoimmune diseases: defects in immune specificity rather than a loss of suppressor cells. **Immunology Today**, v. 3, n. 12, p. 326–328, dez. 1982.

KOLTSIDA, O. et al. IL-28A (IFN- λ 2) modulates lung DC function to promote Th1 immune skewing and suppress allergic airway disease. **EMBO Molecular Medicine**, 2011.

KULAKOVA, O. G. et al. Analysis of Associations of Polymorphisms of Genes Encoding Cytokine Receptors with the Clinical Features of Multiple Sclerosis. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 48, n. 3, p. 337–341, 3 mar. 2018.

KURKÓ, J. et al. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 45, n. 2, p. 170–179, 5 out. 2013.

LAIWORANTA-NYMAN, S. Differences between female and male patients with familial rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 60, n. 4, p. 413–415, 1 abr. 2001.

LAZEAR, H. M.; NICE, T. J.; DIAMOND, M. S. Interferon- λ : Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond. **Immunity**, v. 43, n. 1, p. 15–28, jul. 2015.

LAZZERINI, P. E.; CAPECCHI, P. L.; LAGHI-PASINI, F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. **European Heart Journal**, p. ehw208, 1 jun. 2016.

LEWIS, M. J.; JAWAD, A. S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, p. kew399, 10 dez. 2016.

LI, M. et al. Interferon- λ s: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 86, n. 1, p. 23–32, jul. 2009.

LI, Q.; TAGAWA, M. Are novel interferon-lambdas promising anti-viral cytokines? **Current Trends in Immunology**, v. 8, p. 53–60, 2007.

LI, Y. et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. **Journal of Medical Genetics**, v. 50, n. 12, p. 812–818, dez. 2013.

LIANG, Y. et al. The prevalence and risk factors for serositis in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Rheumatology International**, 2017.

LIU, J. Z. et al. Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. **Nature Genetics**, v. 44, n. 10, p. 1137–1141, 9 out. 2012.

LLEO, A. et al. Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 5, p. 259–266, 2010.

LOBITO, A. A. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). **Blood**, v. 108, n. 4, p. 1320–1327, 15 ago. 2006.

LÖFGREN, S. E. **Functional Role of Genetic Polymorphisms Associated with Systemic Lupus Erythematosus**. [s.l.] Uppsala University, 2012.

LOPEZ DE LAPUENTE, A. et al. Analysis of the IL28RA locus as genetic risk factor for multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 245, n. 1–2, p. 98–101, abr. 2012.

LOWES, M. A. et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. **Trends in Immunology**, v. 34, n. 4, p. 174–181, abr. 2013.

LOWES, M. A.; BOWCOCK, A. M.; KRUEG, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. **Nature**, 2007.

LOZA, E. et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, v. 35, n. 3, p. 445–458, 28 mar. 2015.

MAEDA, A.; FADEEL, B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- α -induced necroptosis act as danger signals. **Cell Death & Disease**, v. 5, n. 7, p. e1312–e1312, 3 jul. 2014.

MAHER, S. G. et al. IFN- α and IFN- λ differ in their antiproliferative effects and duration of

JAK/STAT signaling activity. **Cancer Biology & Therapy**, v. 7, n. 7, p. 1109–1115, 27 jul. 2008.

MAKOL, A. et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. **Rheumatology**, v. 53, n. 5, p. 890–899, 1 maio 2014.

MANGANELLI, V. et al. Altered Traffic of Cardiolipin during Apoptosis: Exposure on the Cell Surface as a Trigger for “Antiphospholipid Antibodies”. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

MARKS, S. D.; TULLUS, K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 10, p. 1855–1868, 23 out. 2012.

MARRACK, P.; KAPPLER, J.; KOTZIN, B. L. Autoimmune disease: why and where it occurs. **Nature Medicine**, v. 7, n. 8, p. 899–905, 2001.

MARSON, A.; HOUSLEY, W. J.; HAFLER, D. A. Genetic basis of autoimmunity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 6, p. 2234–2241, 1 jun. 2015.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 6, p. 429–442, jun. 2007.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. **Current Opinion in Immunology**, v. 9, n. 1, p. 4–9, fev. 1997a.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. A. Innate Immunity: The Virtues of a Nonclonal System of Recognition. **Cell**, v. 91, n. 3, p. 295–298, out. 1997b.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, n. 3, p. 1215–1215, 1988.

MORAWSKI, P. A.; BOLLAND, S. Expanding the B Cell-Centric View of Systemic Lupus Erythematosus. **Trends in Immunology**, v. xx, p. 1–10, 2017.

MOUDGIL, K. D.; CHOUBEY, D. Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 31, n. 10, p. 695–703, out. 2011.

MOURA FILHO, J. P. et al. Lupus erythematosus: Considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 1, p. 118–125, 2014.

MURPHY, K. et al. **Imunobiologia de Janeway**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NATHAN, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 3, p. 173–182, 17 mar. 2006.

NEGM, O. H. E.-S. **Investigations of Signalling Pathways Activation by Mutant Tumour**

Necrosis Factor Receptors. [s.l.] The University of Nottingham, 2011.

NOVAK, G. V. et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 16, n. 2, p. 132–135, fev. 2017.

NUMASAKI, M. et al. IL-28 Elicits Antitumor Responses against Murine Fibrosarcoma. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 8, p. 5086–5098, 15 abr. 2007.

OGDIE, A.; WEISS, P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 41, n. 4, p. 545–568, nov. 2015.

OTTOBONI, L. et al. Clinical relevance and functional consequences of the TNFRSF1A multiple sclerosis locus. **Neurology**, v. 81, n. 22, p. 1891–1899, 26 nov. 2013.

PABST, O.; MOWAT, A. M. Oral tolerance to food protein. **Mucosal Immunology**, v. 5, n. 3, p. 232–239, 8 maio 2012.

PARK, T.-J. et al. Associations of CD6 , TNFRSF1A and IRF8 polymorphisms with risk of inflammatory demyelinating diseases. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 39, n. 5, p. 519–530, ago. 2013.

PATEL, R. V.; LEBWOHL, M. Psoriasis. **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 3, p. ITC2, 2 ago. 2011.

PERERA, G. K.; DI MEGLIO, P.; NESTLE, F. O. Psoriasis. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 7, n. 1, p. 385–422, 28 fev. 2012.

PETRI, M.; MAGDER, L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. **Lupus**, v. 13, n. 11, p. 829–837, 2 nov. 2004.

PISETSKY, D. S. Anti-DNA antibodies — quintessential biomarkers of SLE. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 2, p. 102–110, 19 fev. 2016.

PREVOO, M. L. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, n. 1, p. 44–48, jan. 1995.

RADTKE, M. et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, n. 6, p. 683–691, jun. 2009.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Systemic Lupus Erythematosus. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 9, p. 929–939, 28 fev. 2008.

RAYCHAUDHURI, S. K.; MAVERAKIS, E.; RAYCHAUDHURI, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 490–495, abr. 2014.

RITTORE, C. et al. Identification of a new exon 2-skipped TNFR1 transcript: regulation by three functional polymorphisms of the TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS) gene. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 1, p. 290–297, jan. 2014.

SAMBROOK, J.; FRITSCHI, E. ; MANIATIS, T. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

SAWANT, D. V.; VIGNALI, D. A. A. Once a Treg, always a Treg? **Immunological Reviews**, v. 259, n. 1, p. 173–191, 2014.

SCHWERK, J.; SAVAN, R. Translating the Untranslated Region. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 7, p. 2963–2971, 1 out. 2015.

SEKO, Y. et al. The role of cytokine mRNA stability in the pathogenesis of autoimmune disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 5, n. 5, p. 299–305, maio 2006.

SHEN, G.-Q.; ABDULLAH, K. G.; WANG, Q. K. The TaqMan Method for SNP Genotyping. In: [s.l: s.n.]. p. 293–306.

SHEPPARD, P. et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. **Nature immunology**, v. 4, p. 63–68, 2003.

SIMON, A. et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 21, p. 9801–9806, 25 maio 2010.

SINHA, A.; LOPEZ, M.; MCDEVITT, H. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. **Science**, v. 248, n. 4961, p. 1380–1388, 15 jun. 1990.

SONG, Y. W.; KANG, E. H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. **Q J Med**, v. 103, n. 3, p. 139–146, 1 mar. 2010.

SOUZA, A. W. S. DE et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 11, p. 665–679, 2010.

STRAND, V.; KIMBERLY, R.; ISAACS, J. D. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, n. 1, p. 75–92, jan. 2007.

STRANGE, A. et al. Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. **Nat Genet.**, v. 42, n. 11, p. 985–990, 2010.

SYEDBASHA, M.; EGLI, A. Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. FEB, 28 fev. 2017.

TABAS, I.; GLASS, C. K. Anti-inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. **Science**, v. 339, n. 6116, p. 166–172, 11 jan. 2013.

TAN, I. J.; PEEVA, E.; ZANDMAN-GODDARD, G. Hormonal modulation of the immune system - A spotlight on the role of progestogens. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 6, p. 536–542, 2014.

TEDESCHI, S. K.; BERMAS, B.; COSTENBADER, K. H. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. **Clinical Immunology**, v. 149, n. 2, p. 211–218, nov. 2013.

THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM. The Genetic Association of Variants in CD6, TNFRSF1A and IRF8 to Multiple Sclerosis: A Multicenter Case-Control Study. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, p. e18813, 28 abr. 2011.

TILSTRA, J. S.; LIENESCH, D. W. Rheumatoid Nodules. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 3, p. 361–371, jul. 2015.

TSOKOS, G. C. et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol**, v. 12, n. 12, p. 716–730, 2016.

VALLE, Y. et al. Circulating TNFR1 and TNFR2 levels correlated with the disease activity score (DAS28) in rheumatoid arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 5, p. 332–335, 8 jan. 2009.

VAN OOSTEN, B. W. et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. **Neurology**, v. 47, n. 6, p. 1531–1534, 1 dez. 1996.

VANDENABEELE, P. et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 10, p. 700–714, 8 out. 2010.

WAHREN-HERLENIUS, M.; DÖRNER, T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. **The Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 819–831, ago. 2013.

WALLING, H. W.; SONTHEIMER, R. D. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. **American journal of clinical dermatology**, v. 10, n. 6, p. 365–381, 2009.

WICHAINUN, R. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 31, n. 4, 29 abr. 2013.

WILLIAMS, V. L.; COHEN, P. R. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 5, p. 619–625, maio 2011.

WITTE, K. et al. IL-28A, IL-28B, and IL-29: Promising cytokines with type I interferon-like properties. **Cytokine & Growth Factor Reviews journal**, v. 21, p. 237–251, 2010.

WRIGHT, H. L.; MOOTS, R. J.; EDWARDS, S. W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 10, p. 593–601, 10 out. 2014.

WU, Q. et al. Serum IFN- λ 1 is abnormally elevated in rheumatoid arthritis patients. **Autoimmunity**, v. 46, n. 1, p. 40–43, fev. 2013.

XU, F. et al. Association of TNF- α , TNFRSF1A and TNFRSF1B Gene Polymorphisms with

the Risk of Sporadic Breast Cancer in Northeast Chinese Han Women. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e101138, 10 jul. 2014.

YAMAMOTO, K. et al. Genetic studies of rheumatoid arthritis. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 91, n. 8, p. 410–422, 1 jun. 2015.

YANG, L. et al. Integrative genomic analyses on IL28RA, the common receptor of interferon- λ 1, - λ 2 and - λ 3. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 25, n. 5, p. 807–812, 30 mar. 2010.

YANG, Q. et al. Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 5, p. 1060–1065, maio 2013.

YIN, X. et al. IL28RA inhibits human epidermal keratinocyte proliferation by inhibiting cell cycle progression. **Molecular Biology Reports**, v. 46, n. 1, p. 1189–1197, 10 fev. 2019.

ZAHN, S. et al. Evidence for a Pathophysiological Role of Keratinocyte-Derived Type III Interferon (IFN λ) in Cutaneous Lupus Erythematosus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 1, p. 133–140, jan. 2011.

ZANDMAN-GODDARD, G.; PEEVA, E.; SHOENFELD, Y. Gender and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 6, n. 6, p. 366–372, 2007.

ZHERNAKOVA, A.; WITHOFF, S.; WIJMENGA, C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 11, p. 646–659, 20 nov. 2013.

APÊNDICE A

Frequências alélicas e genóticas das manifestações clínicas para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de p entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Sinovite								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	136	49	0,52	0,60	0,7386	0,4462	1,2227	0,2388
T	124	33	0,48	0,40				
Total	260	82						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	31	14	0,24	0,34				
CT	74	21	0,57	0,51				
TT	25	6	0,19	0,15				
Total	130	41						
CC vs TT					0,5314	0,1783	1,5836	0,2565
CT vs CC					1,5914	0,7181	3,5266	0,2524
CC+ CT vs TT					0,7200	0,2730	1,8987	0,5067
CC vs CT + TT					0,6039	0,2821	1,2928	0,1941
Nódulos Reumatoides								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	34	151	0,59	0,53	1,2478	0,7041	2,2112	0,4483
T	24	133	0,41	0,47				
Total	58	284						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	10	35	0,34	0,25				
CT	14	81	0,48	0,57				
TT	5	26	0,17	0,18				
Total	29	142						
CC vs TT					1,4857	0,4531	4,8711	0,5135
CT vs CC					0,6049	0,2452	1,4927	0,2754
CC+ CT vs TT					1,0759	0,3753	3,0843	0,8918
CC vs CT + TT					1,6090	0,6839	3,7856	0,2759
Vasculite Reumatoide								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	11	175	0,69	0,53	1,9234	0,6537	5,6592	0,2348
T	5	153	0,31	0,47				
Total	58	284						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	3	42	0,38	0,25				
CT	5	91	0,63	0,55				
TT	0	31	0,00	0,19				

Total	8	165							
CC vs TT					5,1882	0,2586	104,09	0,2819	
CT vs CC					0,7692	0,1756	3,3702	0,7278	
CC+ CT vs TT					4,0112	0,2255	71,352	0,3442	
CC vs CT + TT					1,7429	0,3992	7,6082	0,4600	
Cardiopatía									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
C	52	133	0,57	0,53	1,1436	0,7067	1,8505	0,5847	
T	40	117	0,43	0,47					
Total	58	284							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
CC	14	31	0,30	0,24					
CT	24	71	0,52	0,56					
TT	8	23	0,17	0,18					
Total	46	127							
CC vs TT					1,2984	0,4670	3,6098	0,6167	
CT vs CC					0,7485	0,3422	1,6371	0,4681	
CC+ CT vs TT					1,0711	0,4414	2,5993	0,8793	
CC vs CT + TT					1,3266	0,6280	2,8023	0,4588	
Anemia									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
C	39	145	0,54	0,54	1,0188	0,6047	1,7165	0,9442	
T	33	125	0,46	0,46					
Total	58	284							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
CC	10	34	0,28	0,25					
CT	19	77	0,53	0,57					
TT	7	24	0,19	0,18					
Total	36	135							
CC vs TT					1,0084	0,3363	3,0239	0,9881	
CT vs CC					0,8390	0,3530	1,9937	0,6909	
CC+ CT vs TT					0,8958	0,3513	2,2838	0,8177	
CC vs CT + TT					1,1425	0,5000	2,6108	0,7520	
Leucopenia									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
C	4	180	0,50	0,54	0,8556	0,2104	3,4782	0,8274	
T	4	154	0,50	0,46					
Total	8	334							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
CC	1	43	0,25	0,26					
CT	2	94	0,50	0,56					
TT	1	30	0,25	0,18					
Total	4	167							
CC vs TT					0,6977	0,0420	11,598	0,8018	
CT vs CC					0,9149	0,0807	10,366	0,9427	

CC+ CT vs TT	0,6569	0,0660	6,5356	0,7200
CC vs CT + TT	0,9612	0,0974	9,4888	0,9730

Leucocitose

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
C	12	172	0,60	0,53	1,3081	0,5208	3,2859	0,5676
T	8	150	0,40	0,47				

Total	8	334						
--------------	---	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
CC	4	40	0,40	0,25				
CT	4	92	0,40	0,57				
TT	2	29	0,20	0,18				

Total	10	161						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	1,4500	0,2486	8,4570	0,6796
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	0,4348	0,1036	1,8255	0,2552
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	0,8788	0,1773	4,3562	0,8743
--------------	--------	--------	--------	--------

CC vs CT + TT	2,0167	0,5416	7,5094	0,2957
---------------	--------	--------	--------	--------

Trombocitopenia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
C	7	176	0,50	0,54	0,8523	0,2923	2,4849	0,7697
T	7	150	0,50	0,46				

Total	14	326						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
CC	3	41	0,43	0,25				
CT	1	94	0,14	0,58				
TT	3	28	0,43	0,17				

Total	7	163						
--------------	---	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	0,6829	0,1284	3,6312	0,6546
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	0,1454	0,0147	1,4397	0,0993
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	0,1665	0,038	0,7304	0,0175*
--------------	--------	-------	--------	----------------

CC vs CT + TT	2,2317	0,4793	10,3915	0,3064
---------------	--------	--------	---------	--------

ESR elevado

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
C	124	60	0,48	0,70	0,4071	0,2417	0,6857	0,001*
T	132	26	0,52	0,30				

Total	14	326						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95% Lo	95% Hi	valor p
CC	25	19	0,20	0,44				
CT	74	22	0,58	0,51				
TT	29	2	0,23	0,05				

Total	128	43						
--------------	-----	----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	0,0907	0,0192	0,4285	0,0024*
----------	--------	--------	--------	----------------

CT vs CC	2,5564	1,1918	5,4834	0,0159*
----------	--------	--------	--------	----------------

CC+ CT vs TT	6,0051	1,3691	26,339	0,0175*
CC vs CT + TT	0,3066	0,1457	0,6450	0,0018*

Proteína C reativa

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	94	90	0,55	0,52	1,1269	0,7365	1,7244	0,582
T	76	82	0,45	0,48				
Total	170	172						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	24	20	0,28	0,23				
CT	46	50	0,54	0,58				
TT	15	16	0,18	0,19				
Total	85	86						
CC vs TT					1,2800	0,5096	3,2153	0,5994
CT vs CC					0,7667	0,3747	1,5686	0,4669
CC+ CT vs TT					1,0667	0,4897	2,3233	0,8709
CC vs CT + TT					1,2984	0,6525	2,5834	0,4570

Outras DAs

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	18	168	0,50	0,55	0,8333	0,4177	1,6627	0,6049
T	18	140	0,50	0,45				
Total	36	308						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	4	41	0,22	0,27				
CT	10	86	0,56	0,56				
TT	4	27	0,22	0,18				
Total	18	154						
CC vs TT					0,6585	0,1516	2,8601	0,5772
CT vs CC					1,1919	0,3527	4,0280	0,7776
CC+ CT vs TT					0,7441	0,2272	2,4369	0,6253
CC vs CT + TT					0,7875	0,2451	2,5302	0,6883

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% *p*: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE B

Frequências alélicas e genóticas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam alterações imunológicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam alterações imunológicas), cálculos de associação (OR) e valor de p entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Anti-Sm								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	26	120	0,57	0,54	1,105	0,5827	2,0955	0,7597
T	20	102	0,43	0,46				
Total	258	82						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	7	31	0,30	0,28				
CT	12	58	0,52	0,52				
TT	4	22	0,17	0,20				
Total	23	111						
CC vs TT					1,2419	0,3237	4,7645	0,7521
CT vs CC					0,9163	0,3274	2,5642	0,8677
CC+ CT vs TT					1,1742	0,3626	3,8017	0,7888
CC vs CT + TT					1,1290	0,4236	3,0089	0,8083
Anti-CCP								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	97	41	0,55	0,51	1,168	0,6878	1,9834	0,5655
T	79	39	0,45	0,49				
Total	176	80						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	22	11	0,25	0,28				
CT	53	19	0,60	0,48				
TT	13	10	0,15	0,25				
Total	88	40						
CC vs TT					1,5385	0,5136	4,6082	0,4415
CT vs CC					1,3947	0,5707	3,4086	0,4655
CC+ CT vs TT					1,9231	0,7612	4,8584	0,1667
CC vs CT + TT					0,8788	0,3774	2,0464	0,7645
Anti-ANA (FAN)								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	124	22	0,53	0,65	0,6149	0,2908	1,3001	0,2030
T	110	12	0,47	0,35				
Total	234	34						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	31	7	0,26	0,41				
CT	62	8	0,53	0,47				

TT	24	2	0,21	0,12				
Total	117	17						
CC vs TT					0,3690	0,0702	1,9398	0,2390
CT vs CC					1,7500	0,5812	5,2690	0,3197
CC+ CT vs TT					0,5167	0,1105	2,4153	0,4013
CC vs CT + TT					0,5150	0,1803	1,4709	0,2152
Anti-HCV								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	43	103	0,55	0,54	1,0377	0,611	1,7624	0,891
T	35	87	0,45	0,46				
Total	78	190						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	11	27	0,28	0,28				
CT	21	49	0,54	0,52				
TT	7	19	0,18	0,20				
Total	39	95						
CC vs TT					1,1058	0,3627	3,3712	0,8596
CT vs CC					1,0519	0,4417	2,5051	0,9089
CC+ CT vs TT					1,1429	0,4376	2,9848	0,7851
CC vs CT + TT					0,9894	0,4324	2,2640	0,9799
Anti-RNP								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	27	119	0,54	0,55	0,9766	0,5271	1,8096	0,9401
T	23	99	0,46	0,45				
Total	50	218						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	7	31	0,28	0,28				
CT	13	57	0,52	0,52				
TT	5	21	0,20	0,19				
Total	25	109						
CC vs TT					0,9484	0,2652	3,3918	0,9350
CT vs CC					1,0100	0,3651	2,7944	0,9847
CC+ CT vs TT					0,9545	0,3211	2,8376	0,9333
CC vs CT + TT					0,9785	0,372	2,5739	0,9649
Anticoagulante Lúpico								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	17	129	0,53	0,55	0,9401	0,4485	1,9705	0,87
T	15	107	0,47	0,45				
Total	32	236						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	4	34	0,25	0,29				
CT	9	61	0,56	0,52				
TT	3	23	0,19	0,19				
Total	16	118						

CC vs TT	0,9020	0,1843	4,413	0,8986
CT vs CC	1,2541	0,3592	4,3785	0,7226
CC+ CT vs TT	1,0491	0,276	3,9886	0,9439
CC vs CT + TT	0,8235	0,2481	2,7334	0,7511

Anti-Ro

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	71	75	0,52	0,57	0,8302	0,5129	1,3436	0,4486
T	65	57	0,48	0,43				
Total	136	132						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	18	20	0,26	0,30				
CT	35	35	0,51	0,53				
TT	15	11	0,22	0,17				
Total	68	66						

CC vs TT	0,6600	0,2415	1,8038	0,4179
CT vs CC	1,1111	0,5040	2,4496	0,7939
CC+ CT vs TT	0,7067	0,2976	1,6778	0,4313
CC vs CT + TT	0,8280	0,3902	1,7568	0,6229

Anti-La

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	30	116	0,60	0,53	1,319	0,7058	2,4647	0,3855
T	20	102	0,40	0,47				
Total	50	218						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	8	30	0,32	0,28				
CT	14	56	0,56	0,51				
TT	3	23	0,12	0,21				
Total	25	109						

CC vs TT	2,0444	0,4874	8,5757	0,3283
CT vs CC	0,9375	0,3535	2,4863	0,8968
CC+ CT vs TT	1,9612	0,5393	7,1324	0,3065
CC vs CT + TT	1,2392	0,4843	3,1711	0,6546

TGP

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	31	152	0,53	0,54	0,982	0,5572	1,7305	0,9498
T	27	130	0,47	0,46				
Total	58	282						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	8	36	0,28	0,26				
CT	15	80	0,52	0,57				
TT	6	25	0,21	0,18				

Total	29	141						
CC vs TT			0,9259	0,2859	2,9986	0,8979		
CT vs CC			0,8438	0,3283	2,1658	0,7243		
CC+ CT vs TT			0,8261	0,3048	2,2391	0,7073		
CC vs CT + TT			1,1111	0,4526	2,7275	0,8181		
Fator Reumatoide								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	138	45	0,53	0,55	0,9456	0,5741	1,5575	0,826
T	120	37	0,47	0,45				
Total	258	82						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	32	12	0,25	0,29				
CT	74	21	0,57	0,51				
TT	23	8	0,18	0,20				
Total	129	41						
CC vs TT			0,9275	0,3269	2,6315	0,8876		
CT vs CC			1,3214	0,5811	3,0051	0,5061		
CC+ CT vs TT			1,1173	0,4568	2,7326	0,8080		
CC vs CT + TT			0,7973	0,3646	1,74350	0,5703		

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE C

Frequências alélicas e genóticas das manifestações clínicas para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de p entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Sinovite								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	140	44	0,54	0,56	1,1092	0,6663	1,8466	0,6901
G	120	34	0,46	0,44				
Total	260	78						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	37	10	0,28	0,26				
AG	66	24	0,51	0,62				
GG	27	5	0,21	0,13				
Total	130	39						
GG vs AA					1,4595	0,4473	4,7621	0,5309
AG vs GG					0,5093	0,1760	1,4736	0,2132
GG + AG vs AA					0,8667	0,3842	1,9551	0,7304
GG vs AG + AA					1,7825	0,6364	4,9929	0,2714
Nódulos Reumatoides								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	37	147	0,64	0,53	0,6273	0,3496	1,1256	0,118
G	21	133	0,36	0,48				
Total	58	280						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	10	37	0,34	0,26				
AG	17	73	0,59	0,52				
GG	2	30	0,07	0,21				
Total	29	140						
GG vs AA					0,2467	0,0502	1,2129	0,0850
AG vs GG					3,4932	0,7597	16,061	0,1081
GG + AG vs AA					0,6825	0,2909	1,6015	0,3801
GG vs AG + AA					0,3200	0,1513	0,7432	0,0287*
Vasculite Reumatoide								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	12	173	0,75	0,53	0,409	0,1291	1,2959	0,1286
G	4	151	0,25	0,47				
Total	16	324						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	5	42	0,63	0,26				
AG	2	89	0,25	0,55				
GG	1	31	0,13	0,19				

Total	8	162							
GG vs AA					0,2710	0,0301	2,4373	0,2440	
AG vs GG					0,6966	0,0610	7,9530	0,7711	
GG + AG vs AA					0,2100	0,0481	0,9169	0,0380*	
GG vs AG + AA					0,6037	0,0716	5,0880	0,6426	
Cardiopatía									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	47	137	0,52	0,55	1,1292	0,6963	1,8312	0,6223	
G	43	111	0,48	0,45					
Total	90	248							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	13	34	0,29	0,27					
AG	21	69	0,47	0,56					
GG	11	21	0,24	0,17					
Total	45	124							
GG vs AA					1,3700	0,5194	3,6135	0,5247	
AG vs GG					0,5810	0,2415	1,3979	0,2255	
GG + AG vs AA					0,9299	0,4367	1,9801	0,8505	
GG vs AG + AA					1,5868	0,6946	3,6250	0,2733	
Anemia									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	41	142	0,57	0,53	0,8659	0,5122	1,4637	0,5908	
G	31	124	0,43	0,47					
Total	72	266							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	12	34	0,33	0,26					
AG	17	74	0,47	0,56					
GG	7	25	0,19	0,19					
Total	36	133							
GG vs AA					0,7933	0,2733	2,3028	0,6702	
AG vs GG					0,8205	0,3048	2,2083	0,6953	
GG + AG vs AA					0,6869	0,3102	1,5210	0,3544	
GG vs AG + AA					1,0428	0,4102	2,6508	0,9299	
Leucopenia									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	5	179	0,63	0,54	0,7113	0,1672	3,0251	0,6446	
G	3	151	0,38	0,46					
Total	8	330							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	2	45	0,50	0,27					
AG	1	89	0,25	0,54					
GG	1	31	0,25	0,19					
Total	4	165							
GG vs AA					0,7258	0,0630	8,3581	0,7971	
AG vs GG					0,3483	0,0211	5,7384	0,4607	

GG + AG vs AA	0,3750	0,0513	2,7426	0,3340
GG vs AG + AA	1,4409	0,1449	14,324	0,7553

Leucocitose

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	12	172	0,60	0,54	0,7854	0,3126	1,9735	0,6073
G	8	146	0,40	0,46				

Total	20	318						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	4	43	0,40	0,27				
AG	4	86	0,40	0,54				
GG	2	30	0,20	0,19				

Total	10	159						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,7167	0,1233	4,1668	0,7107
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,6977	0,1215	4,0050	0,6864
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	0,5560	0,1496	2,0663	0,3808
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	1,0750	0,2171	5,3226	0,9294
---------------	--------	--------	--------	--------

Trombocitopenia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	7	176	0,50	0,55	1,21	0,4133	3,5158	0,7322
G	7	146	0,50	0,45				

Total	14	322						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	3	44	0,43	0,27				
AG	1	88	0,14	0,55				
GG	3	29	0,43	0,18				

Total	7	161						
--------------	---	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	1,5172	0,2863	8,0404	0,6241
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,1098	0,0110	1,0976	0,0600
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	0,5014	0,1079	2,3310	0,3786
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	3,4138	0,7246	16,084	0,1205
---------------	--------	--------	--------	--------

ESR elevado

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	145	39	0,58	0,45	0,6123	0,3742	1,0021	0,051
G	107	47	0,42	0,55				

Total	252	86						
--------------	-----	----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	40	7	0,32	0,16				
AG	65	25	0,52	0,58				
GG	21	11	0,17	0,26				

Total	126	43						
--------------	-----	----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,3341	0,1129	0,9886	0,0476*
----------	--------	--------	--------	----------------

AG vs GG	1,3619	0,5745	3,2284	0,4830
GG + AG vs AA	0,4181	0,1713	1,0204	0,0554
GG vs AG + AA	0,5818	0,2537	1,3342	0,2009

Proteína C reativa

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	100	84	0,59	0,50	0,7	0,4554	1,0759	0,1039
G	70	84	0,41	0,50				

Total	170	168						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	31	16	0,36	0,19				
AG	38	52	0,45	0,62				
GG	16	16	0,19	0,19				

Total	85	84						
--------------	----	----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,5161	0,2059	1,2936	0,1583
AG vs GG	0,7308	0,3253	1,6418	0,4475
GG + AG vs AA	0,4099	0,2033	0,8263	0,0127*
GG vs AG + AA	0,9855	0,4565	2,1277	0,9703

Outras DAs

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	16	126	0,57	0,53	0,8591	0,3895	1,8948	0,7067
G	12	110	0,43	0,47				

Total	28	236						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	5	28	0,36	0,24				
AG	6	70	0,43	0,59				
GG	3	20	0,21	0,17				

Total	14	118						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,8400	0,1797	3,9266	0,8246
AG vs GG	0,5714	0,1311	2,4911	0,4563
GG + AG vs AA	0,5600	0,1733	1,8091	0,3325
GG vs AG + AA	1,3364	0,3416	5,2287	0,6770

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% *p*: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE D

Frequências alélicas e genotípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam alterações imunológicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam alterações imunológicas), cálculos de associação (OR) e valor de *p* entre a presença do polimorfismo rs4649203 e as alterações imunológicas em pacientes com Artrite Reumatoide.

Anti-Sm								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	27	115	0,54	0,54	0,9895	0,5336	1,8352	0,9733
G	23	99	0,46	0,46				
Total	50	214						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	7	26	0,28	0,24				
AG	13	63	0,52	0,59				
GG	5	18	0,20	0,17				
Total	25	107						
GG vs AA					1,0317	0,2825	3,7687	0,9623
AG vs GG					0,7429	0,2326	2,3621	0,6145
GG + AG vs AA					0,8254	0,3103	2,1959	0,7007
GG vs AG + AA					1,2361	0,4102	3,7253	0,7065
Anti-CCP								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	98	39	0,56	0,50	0,7755	0,454	1,3248	0,3521
G	76	39	0,44	0,50				
Total	174	78						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	24	9	0,28	0,23				
AG	50	21	0,57	0,54				
GG	13	9	0,15	0,23				
Total	87	39						
GG vs AA					0,5417	0,1725	1,7008	0,2936
AG vs GG					1,6484	0,6119	4,4406	0,3229
GG + AG vs AA					0,7875	0,3264	1,9002	0,5950
GG vs AG + AA					0,5856	0,2265	1,5140	0,2695
Anti-ANA (FAN)								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	126	16	0,54	0,50	0,8413	0,4016	1,7624	0,6469
G	106	16	0,46	0,50				
Total	232	32						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	31	2	0,27	0,13				
AG	64	12	0,55	0,75				
GG	21	2	0,18	0,13				

Total	116	16							
GG vs AA					0,6774	0,0884	5,1930	0,7078	
AG vs GG					0,5079	0,1050	2,4569	0,3995	
GG + AG vs AA					0,3917	0,0842	1,8228	0,2322	
GG vs AG + AA					1,5474	0,3267	7,3282	0,5822	
Anti-HCV									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	49	93	0,51	0,55	1,1894	0,7195	1,9662	0,4989	
G	47	75	0,49	0,45					
Total	96	168							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	8	25	0,17	0,30					
AG	33	43	0,69	0,51					
GG	7	16	0,15	0,19					
Total	48	84							
GG vs AA					1,3672	0,4148	4,5066	0,6073	
AG vs GG					1,7542	0,6470	4,7555	0,2694	
GG + AG vs AA					2,1186	0,8686	5,1676	0,0989	
GG vs AG + AA					0,7256	0,2753	1,9123	0,5165	
Anti-RNP									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	102	40	0,52	0,59	1,3165	0,7532	2,3010	0,3344	
G	94	28	0,48	0,41					
Total	196	68							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	21	12	0,21	0,35					
AG	60	16	0,61	0,47					
GG	17	6	0,17	0,18					
Total	98	34							
GG vs AA					1,6190	0,5024	5,2175	0,4196	
AG vs GG					1,3235	0,4486	3,9045	0,6116	
GG + AG vs AA					2,0000	0,8523	4,6933	0,1112	
GG vs AG + AA					0,9794	0,3514	2,7301	0,9683	
Anticoagulante Lúpico									
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
A	17	125	0,53	0,53	1,0119	0,4826	2,1215	0,9751	
G	15	109	0,47	0,47					
Total	32	234							
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p	
AA	4	29	0,25	0,25					
AG	9	67	0,56	0,57					
GG	3	21	0,19	0,18					
Total	16	117							
GG vs AA					1,0357	0,2093	5,1241	0,9657	

AG vs GG	0,9403	0,2329	3,7963	0,9311
GG + AG vs AA	0,9886	0,2957	3,3052	0,9852
GG vs AG + AA	1,0549	0,2759	4,0340	0,9377

Anti-Ro

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	49	93	0,61	0,51	0,6466	0,3788	1,1036	0,1099
G	31	91	0,39	0,49				
Total	80	184						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	16	17	0,40	0,18				
AG	17	59	0,43	0,64				
GG	7	16	0,18	0,17				
Total	40	92						

GG vs AA	0,4648	0,1516	1,4250	0,1802
AG vs GG	0,6586	0,2330	1,8619	0,4309
GG + AG vs AA	0,3400	0,1493	0,7743	0,0102*
GG vs AG + AA	1,0076	0,3790	2,6784	0,9879

Anti-La

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	26	142	0,54	0,54	0,9849	0,533	1,8256	0,9614
G	22	122	0,46	0,46				
Total	48	264						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	6	33	0,25	0,25				
AG	14	76	0,58	0,58				
GG	4	23	0,17	0,17				
Total	24	132						

GG vs AA	0,9565	0,2424	3,7742	0,9494
AG vs GG	1,0592	0,3174	3,5648	0,9255
GG + AG vs AA	1,0000	0,3662	2,7304	1,0000
GG vs AG + AA	0,9478	0,2960	3,0354	0,9281

TGP

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	30	153	0,52	0,55	1,1424	0,6482	2,0133	0,6452
G	28	125	0,48	0,45				
Total	58	278						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	4	43	0,14	0,31				
AG	22	67	0,76	0,48				
GG	3	29	0,10	0,21				
Total	29	139						

GG vs AA	1,1121	0,2315	5,3417	0,8945
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	3,1741	0,8803	11,445	0,0775
GG + AG vs AA	2,7995	0,9179	8,5379	0,0704
GG vs AG + AA	0,4377	0,1237	1,5479	0,1998

Fator Reumatoide

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	139	43	0,54	0,54	0,9782	0,5912	1,6187	0,9317
G	117	37	0,46	0,46				
Total	256	80						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	35	11	0,27	0,28				
AG	69	21	0,54	0,53				
GG	24	8	0,19	0,20				
Total	128	40						

GG vs AA	0,9429	0,3305	2,6902	0,9124
AG vs GG	1,0952	0,4286	2,7967	0,8492
GG + AG vs AA	1,0079	0,4549	2,2329	0,9846
GG vs AG + AA	0,9231	0,3780	2,2543	0,8605

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE E

Frequências alélicas e genóticas das manifestações clínicas para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de p entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Artrite								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	118	36	0,45	0,41	1,2003	0,7353	1,9595	0,4653
T	142	52	0,55	0,59				
Total	260	88						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	24	6	0,18	0,14				
CT	70	24	0,54	0,55				
TT	36	14	0,28	0,32				
Total	130	44						
CC vs TT					1,5556	0,5246	4,6125	0,4256
CT vs CC					0,7292	0,2662	1,9972	0,5390
CC+ CT vs TT					1,2185	0,5804	2,5581	0,6015
CC vs CT + TT					1,4340	0,5445	3,7764	0,4657
Lesão Discoide								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	71	86	0,44	0,46	9462	0,6193	1,4455	0,798
T	89	102	0,56	0,54				
Total	160	188						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	12	18	0,15	0,19				
CT	47	50	0,59	0,53				
TT	21	26	0,26	0,28				
Total	80	94						
CC vs TT					0,8254	0,3258	2,0912	0,6858
CT vs CC					1,4100	0,6139	3,2399	0,4182
CC+ CT vs TT					1,0742	0,5483	2,1046	0,8347
CC vs CT + TT					0,7451	0,3347	1,6589	0,4712
Eritema Malar								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	98	56	0,49	0,37	1,645	1,0674	2,5352	0,0241*
T	100	94	0,51	0,63				
Total	198	150						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	21	9	0,21	0,12				
CT	56	38	0,57	0,51				
TT	22	28	0,22	0,37				

Total	99	75						
CC vs TT					2,9697	1,1371	7,7559	0,0263*
CT vs CC					0,6316	0,2612	1,5271	0,3076
CC+ CT vs TT					0,4796	0,2464	0,9334	0,0306*
CC vs CT + TT					1,9744	0,8465	4,6050	0,1154
Fotossensibilidade								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	99	55	0,48	0,39	1,4037	0,9087	2,1683	0,1264
T	109	85	0,52	0,61				
Total	208	140						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	21	9	0,20	0,13				
CT	57	37	0,55	0,53				
TT	26	24	0,25	0,34				
Total	104	70						
CC vs TT					2,1538	0,8264	5,6135	0,1164
CT vs CC					0,6602	0,2728	1,5977	0,3572
CC+ CT vs TT					1,5652	0,8059	3,0398	0,1859
CC vs CT + TT					1,7149	0,7345	4,0040	0,2125
Serosite								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	37	117	0,43	0,45	0,9358	0,5725	1,5298	0,7913
T	49	145	0,57	0,55				
Total	86	262						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	10	20	0,23	0,15				
CT	17	77	0,40	0,59				
TT	16	34	0,37	0,26				
Total	43	131						
CC vs TT					1,0625	0,4052	2,7861	0,9019
CT vs CC					0,4416	0,1754	1,1114	0,0826
CC+ CT vs TT					0,5915	0,2846	1,2291	0,1594
CC vs CT + TT					1,6818	0,7168	3,9459	0,2321
Úlcera Oral								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	65	89	0,44	0,45	0,9767	0,6367	1,4984	0,9141
T	83	111	0,56	0,56				
Total	148	200						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	14	16	0,19	0,16				
CT	37	57	0,50	0,57				
TT	23	27	0,31	0,27				
Total	74	100						
CC vs TT					1,0272	0,4144	2,5458	0,9538
CT vs CC					0,7419	0,3241	1,6981	0,4797

CC+ CT vs TT	0,8201	0,4234	1,5888	0,5567
CC vs CT + TT	1,2250	0,5559	2,6994	0,6147

Nefrite

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	61	92	0,41	0,47	0,7748	0,504	1,191	0,2447
T	89	104	0,59	0,53				

Total	150	196						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	10	20	0,13	0,20				
CT	41	52	0,55	0,53				
TT	24	26	0,32	0,27				

Total	75	98						
--------------	----	----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	0,5417	0,2115	1,3870	0,2012
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	1,5769	0,6657	3,7357	0,3006
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	0,7674	0,3963	1,4857	0,4321
--------------	--------	--------	--------	--------

CC vs CT + TT	0,6000	0,2623	1,3724	0,2262
---------------	--------	--------	--------	--------

Anemia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	50	103	0,38	0,48	0,6735	0,4322	1,0496	0,0808
T	80	111	0,62	0,52				

Total	130	214						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	9	21	0,14	0,20				
CT	32	61	0,49	0,57				
TT	24	25	0,37	0,23				

Total	65	107						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	0,4464	0,1708	1,1671	0,1000
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	1,2240	0,5025	2,9819	0,6563
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	0,5208	0,2655	1,0219	0,0578
--------------	--------	--------	--------	--------

CC vs CT + TT	0,6582	0,2812	1,5404	0,3350
---------------	--------	--------	--------	--------

Leucopenia

Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
29	125	0,43	0,45	0,9221	0,5399	1,5747	0,7663
39	155	0,57	0,55				
68	280						

Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	5	25	0,15				
CT	19	75	0,56				
TT	10	40	0,29				
Total	34	140					

CC vs TT	0,8000	0,2448	2,6143	0,7119
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	1,2667	0,4284	3,7455	0,6691
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	0,9600	0,4212	2,1880	0,9226
CC vs CT + TT	0,7931	0,2795	2,2506	0,6631

Trombocitopenia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	24	130	0,46	0,44	1,0945	0,6058	1,9776	0,7648
T	28	166	0,54	0,56				
Total	52	296						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	6	24	0,23	0,16				
CT	12	82	0,46	0,55				
TT	8	42	0,31	0,28				
Total	26	148						

CC vs TT	1,3125	0,4068	4,2345	0,6491
CT vs CC	0,5854	0,1987	1,7244	0,3313
CC+ CT vs TT	0,8915	0,3602	2,2066	0,8039
CC vs CT + TT	1,5500	0,5636	4,2626	0,3958

Alterações Neurológicas

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	50	103	0,45	0,44	1,0761	0,6827	1,696	0,7522
T	60	133	0,55	0,56				
Total	110	236						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	10	20	0,18	0,17				
CT	30	63	0,55	0,53				
TT	15	35	0,27	0,30				
Total	55	118						

CC vs TT	1,1667	0,442	3,0795	0,7556
CT vs CC	0,9524	0,3971	2,5183	0,9130
CC+ CT vs TT	1,1245	0,5513	2,2938	0,7470
CC vs CT + TT	1,0889	0,4714	2,5151	0,8420

Outras DAs

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	36	118	0,51	0,42	1,4357	0,8488	2,2485	0,1775
T	34	160	0,49	0,58				
Total	70	278						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	8	22	0,23	0,16				
CT	20	74	0,57	0,53				
TT	7	43	0,20	0,31				
Total	35	139						

CC vs TT	2,2338	0,7165	6,9641	0,1660
CT vs CC	0,7432	0,2880	1,9181	0,5396
CC+ CT vs TT	1,7917	0,7263	4,4199	0,2056
CC vs CT + TT	1,5758	0,6336	3,9186	0,3279

LES na família

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	33	121	0,45	0,44	1,0177	0,6071	1,7062	0,9468
T	41	153	0,55	0,56				
Total	74	274						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	7	23	0,19	0,17				
CT	19	75	0,51	0,55				
TT	11	39	0,30	0,28				
Total	37	137						

CC vs TT					1,0791	0,3669	3,1733	0,8900
CT vs CC					0,8324	0,3110	2,2278	0,7149
CC+ CT vs TT					0,9406	0,4241	2,0865	0,8803
CC vs CT + TT					1,1565	0,4532	2,9512	0,7609

Outras DAs na família

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	60	94	0,54	0,40	1,743	1,1073	2,7437	0,0164*
T	52	142	0,46	0,60				
Total	112	236						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	13	17	0,23	0,14				
CT	34	60	0,61	0,51				
TT	9	41	0,16	0,35				
Total	56	118						

CC vs TT					3,4837	1,2552	9,6686	0,0166*
CT vs CC					0,7410	0,3213	1,7092	0,4821
CC+ CT vs TT					2,7807	1,2400	6,2355	0,0131*
CC vs CT + TT					1,7962	0,8026	4,0196	0,1541

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE F

Frequências alélicas e genótípicas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam alterações imunológicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam alterações imunológicas), cálculos de associação (OR) e valor de p entre a presença do polimorfismo rs1800693 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Anti-DNA

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	33	95	0,38	0,41	1,0028	0,6055	1,6606	0,9914
T	53	135	0,62	0,59				
Total	86	230						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	5	13	0,12	0,11				
CT	23	69	0,53	0,60				
TT	15	33	0,35	0,29				
Total	43	115						
CC vs TT					0,8462	0,2552	2,8051	0,7847
CT vs CC					0,8667	0,2788	2,6943	0,8047
CC+ CT vs TT					0,7512	0,3563	1,5840	0,4523
CC vs CT + TT					1,0324	0,3448	3,091	0,9546

Anti-ANA (FAN)

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	139	13	0,45	0,43	1,0507	0,4934	2,2374	0,898
T	173	17	0,55	0,57				
Total	312	30						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	28	2	0,18	0,13				
CT	83	9	0,53	0,60				
TT	45	4	0,29	0,27				
Total	156	15						
CC vs TT					1,2444	0,2137	7,2459	0,8078
CT vs CC					0,6587	0,1342	3,2333	0,6071
CC+ CT vs TT					0,8970	0,2713	2,9652	0,8585
CC vs CT + TT					1,4219	0,3036	6,6582	0,6550

Anti-Cardiolipina

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	21	131	0,36	0,46	0,6542	0,3647	1,1736	0,1547
T	37	151	0,64	0,54				
Total	58	282						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	6	24	0,21	0,17				
CT	9	83	0,31	0,59				
TT	14	34	0,48	0,24				
Total	29	141						
CC vs TT					0,6071	0,2042	1,8055	0,3695
CT vs CC					0,4337	0,1403	1,3407	0,1468

CC+ CT vs TT	0,3405	0,1493	0,7763	0,0104*
CC vs CT + TT	1,2714	0,4678	3,4573	0,6376

Anti-La

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	20	132	0,45	0,45	1,0354	0,548	1,9560	0,9148
T	24	164	0,55	0,55				

Total	44	296						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	2	28	0,09	0,19				
CT	16	76	0,73	0,51				
TT	4	44	0,18	0,30				

Total	22	148						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	0,7857	0,1349	4,5774	0,7885
----------	--------	--------	--------	--------

CT vs CC	2,9474	0,6366	13,646	0,1668
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	1,9038	0,6093	5,9489	0,2680
--------------	--------	--------	--------	--------

CC vs CT + TT	0,4286	0,0946	1,9413	0,2716
---------------	--------	--------	--------	--------

Anti-RNP

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	50	102	0,46	0,44	1,0987	0,6946	1,7379	0,6874
T	58	130	0,54	0,56				

Total	108	232						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	10	20	0,19	0,17				
CT	30	62	0,56	0,53				
TT	14	34	0,26	0,29				

Total	54	116						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	1,2143	0,455	3,2407	0,6983
----------	--------	-------	--------	--------

CT vs CC	0,9677	0,4033	2,3223	0,9415
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	1,1847	0,5719	2,4539	0,6483
--------------	--------	--------	--------	--------

CC vs CT + TT	1,0909	0,4715	2,5239	0,8389
---------------	--------	--------	--------	--------

Anti-Ro

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	62	90	0,47	0,43	1,1613	0,7492	1,8	0,5037
T	70	118	0,53	0,57				

Total	132	208						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	10	20	0,15	0,19				
CT	42	50	0,64	0,48				
TT	14	34	0,21	0,33				

Total	66	104						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

CC vs TT	1,2143	0,455	3,2407	0,6983
----------	--------	-------	--------	--------

CT vs CC	1,6800	0,7089	3,9815	0,2386
----------	--------	--------	--------	--------

CC+ CT vs TT	1,8041	0,8795	3,7006	0,1075
CC vs CT + TT	0,7500	0,3267	1,7217	0,4974

Anti-Sm

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	17	135	0,40	0,45	0,8210	0,4256	1,5838	0,5564
T	25	163	0,60	0,55				
Total	42	298						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	1	29	0,05	0,19				
CT	15	77	0,71	0,52				
TT	5	43	0,24	0,29				
Total	21	149						

CC vs TT	0,2966	0,0329	2,6714	0,2784
CT vs CC	5,6494	0,7137	44,718	0,1009
CC+ CT vs TT	1,2981	0,4475	3,7652	0,6311
CC vs CT + TT	0,2069	0,0267	1,6055	0,1318

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% *p*: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE G

Frequências alélicas e genóticas das manifestações clínicas para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de *p* entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Artrite

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	143	44	0,55	0,50	0,8182	0,5042	1,3176	0,4165
G	117	44	0,45	0,50				
Total	260	88						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	38	13	0,29	0,30				
AG	67	18	0,52	0,41				
GG	25	13	0,19	0,30				
Total	130	44						
GG vs AA					0,6579	0,2623	1,6503	0,3722
AG vs GG					1,9356	0,8285	4,5217	0,1271
GG + AG vs AA					0,9849	0,4653	2,0848	0,9684
GG vs AG + AA					0,5678	0,2601	1,2396	0,1554

Lesão Discoide

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	88	99	0,57	0,51	0,7816	0,5107	1,1962	0,2564
G	66	95	0,43	0,49				
Total	154	194						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	24	27	0,31	0,28				
AG	40	45	0,52	0,46				
GG	13	25	0,17	0,26				
Total	77	97						
GG vs AA					0,5850	0,2458	1,3920	0,2254
AG vs GG					1,7094	0,7726	3,7819	0,1857
GG + AG vs AA					1,1740	0,6095	2,2613	0,6315
GG vs AG + AA					0,5850	0,2763	1,2358	0,1612

Eritema Malar

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	107	80	0,54	0,53	0,972	0,6351	1,4874	0,8958
G	91	70	0,46	0,47				
Total	198	150						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	25	26	0,25	0,35				
AG	57	28	0,58	0,37				
GG	17	21	0,17	0,28				

Total	99	75						
GG vs AA					0,8419	0,3624	1,9556	0,6890
AG vs GG					2,5147	1,1490	5,5037	0,0210*
GG + AG vs AA					0,6367	0,3300	1,2283	0,1781
GG vs AG + AA					0,5331	0,2580	1,1017	0,0894
Fotossensibilidade								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	117	70	0,56	0,50	0,7778	0,5060	1,1955	0,2519
G	91	70	0,44	0,50				
Total	208	140						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	34	17	0,33	0,24				
AG	49	36	0,47	0,51				
GG	21	17	0,20	0,24				
Total	104	70						
GG vs AA					0,6176	0,2601	1,4666	0,2748
AG vs GG					1,1019	0,5098	2,3815	0,8052
GG + AG vs AA					1,543	0,7650	1,3073	0,2337
GG vs AG + AA					0,7888	0,3815	1,6310	0,5221
Serosite								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	54	100	0,63	0,51	0,6173	0,3673	1,0375	0,0686
G	32	96	0,37	0,49				
Total	86	196						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	17	34	0,40	0,26				
AG	20	32	0,47	0,24				
GG	6	32	0,14	0,50				
Total	43	98						
GG vs AA					0,3750	0,1314	1,0700	0,0667
AG vs GG					3,3333	1,1834	9,3892	0,0227*
GG + AG vs AA					1,2308	0,5876	2,5781	0,5820
GG vs AG + AA					0,3345	0,1280	0,8738	0,0254*
Úlcera Oral								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	76	111	0,51	0,56	1,1815	0,7715	1,8095	0,4430
G	72	89	0,49	0,45				
Total	148	200						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	21	30	0,28	0,30				
AG	34	51	0,46	0,51				
GG	19	19	0,26	0,19				
Total	74	100						
GG vs AA					1,4286	0,632	2,3283	0,4085
AG vs GG					0,6667	0,3087	1,4397	0,3019

GG + AG vs AA	0,9245	0,4769	1,7925	0,8163
GG vs AG + AA	1,4727	0,7152	3,0325	0,2935

Nefrite

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	83	104	0,55	0,53	0,9398	0,6144	1,4375	0,7745
G	69	92	0,45	0,47				

Total	152	196						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	24	27	0,32	0,28				
AG	35	50	0,46	0,51				
GG	17	21	0,22	0,21				

Total	76	98						
--------------	----	----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,9107	0,3918	2,1167	0,8279
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,8647	0,3997	1,8707	0,7120
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	1,1736	0,6467	2,2197	0,5985
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	1,0439	0,5152	2,1151	0,9052
---------------	--------	--------	--------	--------

Anemia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	71	112	0,55	0,53	0,9307	0,6005	1,4424	0,748
G	59	100	0,45	0,47				

Total	130	212						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	22	28	0,34	0,26				
AG	27	56	0,42	0,53				
GG	16	22	0,25	0,21				

Total	65	106						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,9256	0,3947	2,1708	0,8589
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,6629	0,3006	1,4621	0,3084
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	1,4252	0,7285	2,7884	0,3007
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	1,2468	0,5984	2,5977	0,5560
---------------	--------	--------	--------	--------

Leucopenia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	35	152	0,51	0,54	1,1196	0,6587	2,9032	0,6763
G	33	128	0,49	0,46				

Total	130	212						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	11	40	0,32	0,29				
AG	13	72	0,38	0,51				
GG	10	28	0,29	0,20				

Total	34	140						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	1,2987	0,4859	3,4713	0,6023
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,5056	0,1989	1,2850	0,1518
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	1,1957	0,5337	2,6788	0,6642
GG vs AG + AA	1,6667	0,7152	3,8839	0,2366

Trombocitopenia

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	31	155	0,62	0,52	0,9738	0,3643	1,2461	0,2082
G	19	141	0,38	0,48				
Total	50	296						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	11	40	0,44	0,27				
AG	9	75	0,36	0,51				
GG	5	33	0,20	0,22				
Total	25	148						

GG vs AA	0,5510	0,1739	1,7457	0,3110
AG vs GG	0,7920	0,2465	2,5452	0,6954
GG + AG vs AA	2,1214	0,8896	5,0588	0,0898
GG vs AG + AA	0,8712	0,3038	2,4988	0,7976

Alterações**Neurológicas**

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	54	132	0,49	0,56	1,3162	0,8362	2,0718	0,2351
G	56	104	0,51	0,44				
Total	110	236						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	13	38	0,24	0,32				
AG	28	56	0,51	0,47				
GG	14	24	0,25	0,20				
Total	55	118						

GG vs AA	1,7051	0,6852	4,2430	0,2512
AG vs GG	0,8571	0,3851	1,9079	0,7057
GG + AG vs AA	0,6516	0,3133	1,3551	0,2516
GG vs AG + AA	1,3374	0,6290	2,8436	0,4500

Outras DAs

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
A	42	145	0,60	0,52	0,7268	0,4265	1,2385	0,2406
G	28	133	0,40	0,48				
Total	70	278						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
AA	13	38	0,37	0,27				
AG	16	69	0,46	0,50				
GG	6	32	0,17	0,23				
Total	35	139						

GG vs AA	0,5481	0,1869	1,6068	0,2732
AG vs GG	1,2367	0,4425	3,4560	0,6853
GG + AG vs AA	1,5706	0,7196	3,4280	0,2570
GG vs AG + AA	0,5144	0,1998	1,3247	0,1684

LES na família								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	42	145	0,57	0,50	0,7619	0,4556	1,2743	0,300
G	32	145	0,43	0,50				
Total	74	290						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	11	40	0,30	0,28				
AG	20	65	0,54	0,45				
GG	6	40	0,16	0,28				
Total	37	145						
GG vs AA					0,5455	0,1839	1,6175	0,2744
AG vs GG					2,0513	0,7594	5,5411	0,1565
GG + AG vs AA					1,1106	0,5023	2,4556	0,7956
GG vs AG + AA					0,5081	0,1971	1,3098	0,1611
Outras DAs na família								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	56	131	0,50	0,56	1,1139	0,7034	1,7641	0,6455
G	56	105	0,50	0,44				
Total	112	236						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	13	38	0,23	0,32				
AG	30	55	0,54	0,47				
GG	13	25	0,23	0,21				
Total	56	118						
GG vs AA					1,5200	0,6060	3,8128	0,3722
AG vs GG					1,0490	0,4693	2,3448	0,9073
GG + AG vs AA					0,6365	0,3065	1,3217	0,2256
GG vs AG + AA					1,1247	0,5252	2,4083	0,7642

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE H

Frequências alélicas e genóticas dos índices imunológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam a alteração imunológica) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam a alteração imunológica), cálculos de associação (OR) e valor de p entre a presença do polimorfismo rs4649203 e as alterações imunológicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Anti-ANA (FAN)

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	170	15	0,54	0,47	0,8950	0,4178	1,9169	0,7752
G	142	17	0,46	0,53				
Total	312	32						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	48	3	0,31	0,19				
AG	74	9	0,47	0,56				
GG	34	4	0,22	0,25				
Total	156	16						

GG vs AA					0,5313	0,1116	2,5284	0,4268
AG vs GG					0,9673	0,2783	3,3623	0,9583
GG + AG vs AA					1,9259	0,5246	7,70913	0,3233
GG vs AG + AA					0,8361	0,2534	2,7585	0,7688

Anti-DNA

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	44	137	0,51	0,54	1,1177	0,6851	1,8236	0,6559
G	42	117	0,49	0,46				
Total	86	254						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	10	39	0,23	0,31				
AG	24	59	0,56	0,46				
GG	9	29	0,21	0,23				
Total	43	127						

GG vs AA					1,2103	0,4361	3,3591	0,7139
AG vs GG					1,3107	0,5406	3,1782	0,5493
GG + AG vs AA					0,6838	0,3067	1,5243	0,3527
GG vs AG + AA					0,8945	0,3848	2,0793	0,7956

Anti-Cardiolipina

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	31	150	0,53	0,53	0,9897	0,5617	1,7440	0,9715
G	27	132	0,47	0,47				
Total	58	282						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	8	41	0,28	0,29				
AG	15	68	0,52	0,48				
GG	6	32	0,21	0,23				
Total	29	141						

GG vs AA					0,9609	0,3027	3,0503	0,9461
AG vs GG					1,1765	0,4176	3,3146	0,7584

GG + AG vs AA	0,9292	0,3809	2,2666	0,8717
GG vs AG + AA	0,8886	0,3331	2,3702	0,8135

Anti-La

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	19	162	0,43	0,52	1,4110	0,7519	2,6857	0,2792
G	25	150	0,57	0,48				

Total	44	312						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	5	44	0,23	0,28				
AG	9	74	0,41	0,47				
GG	8	38	0,36	0,24				

Total	22	156						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	1,8526	0,5587	6,1431	0,3134
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,5777	0,2063	1,6175	0,2962
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	0,7487	0,2603	2,1531	0,5912
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	1,7744	0,6914	4,5538	0,2330
---------------	--------	--------	--------	--------

Anti-RNP

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	61	120	0,56	0,52	0,8255	0,5215	1,3069	0,4133
G	47	112	0,44	0,48				

Total	108	232						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	17	32	0,31	0,28				
AG	27	56	0,50	0,48				
GG	10	28	0,19	0,24				

Total	54	116						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	0,6723	0,2649	1,7061	0,4033
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	1,3500	0,5737	3,1766	0,4918
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	1,2061	0,5965	2,4384	0,6019
---------------	--------	--------	--------	--------

GG vs AG + AA	0,7143	0,3185	1,6019	0,4142
---------------	--------	--------	--------	--------

Anti-Ro

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	62	119	0,47	0,57	1,4842	0,9567	2,3026	0,0780
G	70	89	0,53	0,43				

Total	132	208						
--------------	-----	-----	--	--	--	--	--	--

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	15	34	0,23	0,33				
AG	32	51	0,48	0,49				
GG	19	19	0,29	0,18				

Total	66	104						
--------------	----	-----	--	--	--	--	--	--

GG vs AA	2,2667	0,9407	5,4618	0,0682
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,6275	0,2892	1,3612	0,2382
----------	--------	--------	--------	--------

GG + AG vs AA	0,6055	0,287	1,2275	0,1641
GG vs AG + AA	1,8085	0,8725	3,7487	0,1111

Anti-Sm

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	22	159	0,52	0,51	0,9326	0,4894	1,7769	0,8319
G	20	155	0,48	0,49				
Total	42	314						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	4	45	0,19	0,29				
AG	14	69	0,67	0,44				
GG	3	43	0,14	0,27				
Total	21	157						

GG vs AA	0,7849	0,1659	3,7136	0,7600
AG vs GG	2,9082	0,7896	10,712	0,1085
GG + AG vs AA	0,5856	0,1868	1,8363	0,3588
GG vs AG + AA	0,4419	0,1239	1,5759	0,2081

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% *p*: probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE I

Frequências alélicas e genotípicas das manifestações clínicas e dados epidemiológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de *p* entre a presença do polimorfismo rs1800693 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Psoríase.

Psoríase Vulgar

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
C	72	5	0,51	0,63	0,6171	0,1421	2,6806	0,5195
T	70	3	0,49	0,38				
Total	142	8						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor <i>p</i>
CC	4	1	0,06	0,25				
CT	64	3	0,90	0,75				
TT	3	0	0,04	0,00				
Total	71	4						

CC vs TT					0,4286	0,0130	14,082	0,6344
CT vs CC					5,3333	0,4473	63,586	0,1856
CC+ CT vs TT					2,1746	0,0967	48,902	0,6248
CC vs CT + TT					0,1791	0,0150	2,1342	0,1737

Psoríase Gutata

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi
C	72	5	0,51	0,63	0,9459	0,1847	4,8442
T	70	3	0,49	0,38			
Total	142	8					

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi
CC	0	5	0,00	0,07			
CT	3	64	1,00	0,89			
TT	0	3	0,00	0,04			
Total	3	72					

CC vs TT						0,6364	0,0101	40,076
CT vs CC						0,5969	0,0272	13,098
CC+ CT vs TT						0,3225	0,0151	8,2410
CC vs CT + TT						1,7532	0,0799	38,457

Psoríase Palmoplantar

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi
C	6	71	0,60	0,51	1,4577	0,3942	5,3910
T	4	69	0,40	0,49			
Total	10	140					

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi
CC	1	4	0,20	0,06			
CT	4	63	0,80	0,90			
TT	0	3	0,00	0,04			

Total	5	70						
CC vs TT					2,3333	0,0710	76,670	
CT vs CC					0,2540	0,0227	2,8366	
CC+ CT vs TT					0,5704	0,0260	12,511	
CC vs CT + TT					4,1250	0,3695	46,047	
Artrite Psoriásica								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	
C	12	65	0,55	0,51	1,1631	0,4691	2,8835	
T	10	63	0,45	0,49				
Total	22	128						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	
CC	1	4	0,09	0,06				
CT	10	57	0,91	0,89				
TT	0	3	0,00	0,05				
Total	11	64						
CC vs TT					2,3333	0,0710	76,670	
CT vs CC					0,7018	0,0709	6,9441	
CC+ CT vs TT					1,3089	0,0633	27,075	
CC vs CT + TT					1,5000	0,1517	14,832	
Idade de Manifestação: Até 30 anos								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	32	46	0,52	0,51	1,0203	0,5341	1,9490	0,9515
T	30	44	0,48	0,49				
Total	62	90						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	3	2	0,10	0,04				
CT	26	42	0,84	0,93				
TT	2	1	0,06	0,02				
Total	31	45						
CC vs TT					0,7500	0,0376		
CT vs CC					0,4127	0,0646		
CC+ CT vs TT					0,3295	0,0286		
CC vs CT + TT					2,3036	0,3617		
Psoríase na família								
Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
C	29	48	0,47	0,55	0,7323	0,3816	1,4054	0,3489
T	33	40	0,53	0,45				
Total	62	88						
Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
CC	1	4	0,03	0,09				
CT	27	40	0,87	0,91				
TT	3	0	0,10	0,00				
Total	31	44						
CC vs TT					0,0476	0,0014		
CT vs CC					2,7000	0,2860		

CC+ CT vs TT	0,0915	0,0046
CC vs CT + TT	0,3333	0,0354

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p : probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE J

Frequências alélicas e genótípicas das manifestações clínicas e dados epidemiológicos para o grupo caso (+) (pacientes que apresentam manifestações clínicas) e grupo controle (-) (pacientes que não apresentam manifestações clínicas), cálculos de associação (OR) e valores de p entre a presença do polimorfismo rs4649203 e o desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Psoríase.

Psoríase Vulgar

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	79	5	0,58	0,63	1,2025	0,276	5,2373	0,806
G	57	3	0,42	0,38				
Total	136	8						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	17	1	0,25	0,25				
AG	45	3	0,66	0,75				
GG	6	0	0,09	0,00				
Total	68	4						

GG vs AA 1,1143 0,0401 30,970 0,9491

AG vs GG 1,0000 0,0462 21,6521 1,0000

GG + AG vs AA 1,0000 0,0974 10,2659 1,0000

GG vs AG + AA 0,9360 0,0452 19,3997 0,9659

Psoríase Gutata

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	2	84	0,33	0,63	3,3600	0,5938	19,0122	0,1705
G	4	50	0,67	0,37				
Total	6	134						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	0	18	0,00	0,27				
AG	2	48	0,67	0,72				
GG	1	1	0,33	0,01				
Total	3	67						

GG vs AA 37,000 1,0036 1364,13 0,0498

AG vs GG 0,0417 0,0019 0,0936 **0,0453***

GG + AG vs AA 2,6162 0,1288 53,127 0,5313

GG vs AG + AA 33,0000 1,4742 738,72 **0,0275***

Psoríase**Palmoplantar**

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	4	82	0,50	0,59	1,4138	0,3396	5,8851	0,6341
G	4	58	0,50	0,41				
Total	8	140						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	0	18	0,00	0,26				
AG	4	46	1,00	0,66				
GG	0	6	0,00	0,09				
Total	4	70						

GG vs AA 2,8462 0,0511 158,69 0,6101

AG vs GG	1,2581	0,0605	26,166	0,8821
GG + AG vs AA	3,1714	0,1628	61,784	0,4462
GG vs AG + AA	1,1026	0,0532	22,8448	0,9497

Artrite Psoriásica

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	15	71	0,58	0,58	1,0209	0,4046	2,5800	0,9629
G	11	51	0,42	0,42				
Total	26	122						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	3	15	0,23	0,25				
AG	9	41	0,69	0,67				
GG	1	5	0,08	0,08				
Total	13	61						

GG vs AA	1,0000	0,8380	11,9000	1,0000
AG vs GG	1,0976	0,1140	10,571	0,9358
GG + AG vs AA	1,0870	0,2639	4,4777	0,9081
GG vs AG + AA	0,9333	0,0998	8,7300	0,9518

Início da Manifestação: Até os 30 anos

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	39	47	0,59	0,57	0,9297	0,4817	1,7942	0,8279
G	27	35	0,41	0,43				
Total	66	82						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	10	8	0,30	0,20				
AG	19	31	0,58	0,76				
GG	4	2	0,12	0,05				
Total	33	41						

GG vs AA	1,6000	0,2310	11,0823	0,6341
AG vs GG	0,3065	0,0511	1,8371	0,1955
GG + AG vs AA	0,5576	0,1910	1,6277	0,2852
GG vs AG + AA	2,6900	0,4608	15,700	0,2717

Psoríase na família

Alelo	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
A	37	49	0,60	0,57	0,8948	0,4610	1,7367	0,7425
G	25	37	0,40	0,43				
Total	62	86						

Genótipos	Caso (+)	Controle (-)	Ca-Freq	Co-Freq	OR	95%Lo	95%Hi	valor p
AA	9	9	0,29	0,21				
AG	19	31	0,61	0,72				
GG	3	3	0,10	0,07				
Total	31	43						

GG vs AA	1,0000	0,1576	6,3465	1,0000
----------	--------	--------	--------	--------

AG vs GG	0,6129	0,1121	3,3522	0,5723
GG + AG vs AA	0,6471	0,2223	1,8832	0,4245
GG vs AG + AA	1,4286	0,2685	7,6011	0,6758

95% Lo: limite inferior do intervalo de confiança 95%; 95% Hi: limite superior do intervalo de confiança 95% p : probabilidade. Valores significativos estão anotados em negrito com (*) – valor de $p < 0,05$.

APÊNDICE K

Artigo científico publicado durante o Mestrado

Biochemical Genetics
<https://doi.org/10.1007/s10528-018-9871-8>

ORIGINAL ARTICLE



Gene Expression of *ABHD6*, a Key Factor in the Endocannabinoid System, Can Be Modulated by Female Hormones in Human Immune Cells

Manuela Nunes Drehmer¹ · Yara Costa Netto Muniz¹ · Andrea Rita Marrero¹ · Sara Emelie Löfgren¹

Received: 1 December 2017 / Accepted: 20 June 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

One of the main risk factors for the development of an autoimmune disease is to be a woman. Much attention has been given to the involvement of female hormones in their etiology and sexual bias, although the mechanisms behind this potentially strong contribution in disease susceptibility are poorly understood. *ABHD6* gene was recently identified as a risk factor for system lupus erythematosus and the risk was correlated with overexpression of the gene. *ABHD6* is an enzyme that degrades the 2-arachidonoylglycerol, an endocannabinoid with immunomodulatory effects. Thus its degradation could contribute to immune dysregulation and development of autoimmune reactions. Sex hormones, such as estrogens, are believed to regulate important genes in the endocannabinoid pathway. However, no study was available regarding the effect of these hormones in human immune cells. In this study, *ABHD6* expression was evaluated by quantitative PCR in leukocytes from healthy male and females and in the presence of estrogen or progesterone (PG). A statistical increase in *ABHD6* expression could be detected in women. In the presence of estrogen or PG, a statistical upregulation of *ABHD6* was observed, and in a sex-dependent manner, as only female cells responded to stimulation. Our results suggest that female hormones can promote the overexpression of *ABHD6* in immune cells. This can potentially contribute to a pro-inflammatory scenario and partially explain the association of this gene in the development of LES, a highly female-biased disease.

Keywords *ABHD6* · Endocannabinoid system · Sex hormones · Autoimmune disease · Gene expression

✉ Sara Emelie Löfgren
sara.lofgren@ufsc.br

¹ Department of Cell Biology, Embryology and Genetics, Centro de Ciências Biológicas (CCB), Federal University of Santa Catarina, Sala 301B, Florianópolis 88040-900, Brazil

APÊNDICE L

Artigo Científico referente a dissertação que irá ser submetido

***IL28RA* variant as a risk factor for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus susceptibility and disease-related phenotypes**

Manuela Nunes Drehmer¹, Gabriel Vaisam Castro¹, Anna Luiza Andriani¹, Ivanio Pereira², Iliada Rainha de Souza¹, Sara Emelie Löfgren¹

¹Federal University of Santa Catarina, Department of Cell Biology, Embryology and Genetics, Florianopolis, Brazil

²University Hospital Polydoro Ernani de Sao Thiago, Rheumatology division, Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil

*Corresponding author: SARA EMELIE LÖFGREN, Lab/LAPOGE - Federal University of Santa Catarina, Department of Cell Biology, Embryology and Genetics, Centro de Ciências Biológicas (CCB), Room 301B, Florianopolis - SC, Brazil. Zip Code 88040-900. Tel: +55 48 3721-9887. E-mail: sara.lofgren@ufsc.br
ORCID: 0000-0002-1680-7349

Abstract

Background: The contribution of genetic factors to the development of autoimmune diseases has been widely recognized, but the identity of the genes involved has not yet been fully clarified. Variation in genes involved in interferon pathways is expected to have a role in the etiology of these diseases.

Methods: We assessed the potential association of a polymorphism in one candidate gene, *IL28RA*, involved in these pathways, with susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) and disease-related phenotypes in 603 Brazilians (354 well-characterized SLE and RA patients, and 249 controls). rs4649203 was genotyped by TaqMan assay. Statistical analysis by Unphased software included both diseases and a comprehensive list of patients clinical manifestations.

Results: The rs4649203-G (minor) allele was associated with SLE and RA occurrence and was shown to be a risk factor for serositis among SLE patients as well as a protective factor for rheumatoid vasculitis and rheumatoid nodules in RA patients.

Conclusions: The *IL28RA* gene may be a risk factor for SLE and RA susceptibility and to specific clinical manifestations of the diseases.

ANEXO A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:
Indivíduos Controle



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projetos de Pesquisa:

“Câncer de mama: avaliação de parâmetros informativos para diagnóstico e prognóstico na população do estado de Santa Catarina”

e

“Genética da autoimunidade: polimorfismos em lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide em pacientes de Santa Catarina”

Informações:

Pesquisadores da Universidade Federal de Santa Catarina estão desenvolvendo projetos de pesquisa para avaliação de fatores genéticos, doenças e hábitos alimentares e pessoais que podem estar associados ao **aparecimento do câncer de mama e doenças autoimunes**. Para isto pedimos sua **colaboração e permissão** para fazer parte do **grupo controle** e para extrairmos de parte de seu material biológico, uma quantidade pequena de **DNA** (molécula que contém os genes, que são as informações de suas características biológicas). O DNA será analisado no laboratório para tentarmos descobrir se há relação entre alguns genes, propostos nos atuais projetos (ligados ao metabolismo de hormônios sexuais, de substâncias estranhas ao organismo, relacionados ao reparo de DNA e sistema imune) e o aparecimento destas doenças. A amostra coletada nesta ocasião poderá ser utilizada em possíveis futuros projetos que envolvam testes genéticos, aprovados pelo sistema CEP/CONEP, desde que receba novamente sua autorização, após um novo contato. Deixamos claro que **sua participação é voluntária**. A equipe agradece antecipadamente sua colaboração e se coloca à sua disposição para responder qualquer pergunta que você queira fazer, e esclarecer quaisquer dúvidas que porventura apareçam. Para isso você pode telefonar para o número **(48) 3721-9804** e conversar com a Profª. Dra. Iliada Rainha de Souza ou seus orientandos.

Procedimentos:

Caso você concorde em participar, você irá preencher um questionário para sabermos seus dados pessoais (como nome, endereço e telefone) e irá assinar um termo de consentimento livre e esclarecido para que possamos utilizar seus dados pessoais e material biológico nestas pesquisas.

Também precisaremos tirar um pouco de sangue numa seringa.

O DNA extraído das amostras coletadas será guardado no Laboratório sob responsabilidade da coordenadora do projeto.

Entraremos em contato pelo telefone fornecido o mais breve possível para realizarmos um novo questionário de duração máxima de 20 minutos. Este questionário irá conter dados como seus hábitos alimentares e pessoais, histórico reprodutivo e histórico clínico, essenciais para o desenvolvimento das pesquisas.

Riscos:

A coleta de sangue é um procedimento normal para a realização de vários exames. O aparecimento de mancha roxa ou dor no local da espetada da agulha podem ocorrer sem representar maiores preocupações. As informações coletadas, bem como os resultados das análises genéticas serão mantidas em sigilo e serão utilizadas somente pela equipe da pesquisa.

Custos:

Você não precisará pagar nada para fazer Parte deste estudo.

Benefícios:

Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, mas os resultados deste estudo poderão no futuro proporcionar novas alternativas para prevenção do câncer de mama e doenças autoimunes, e para identificação de pessoas que tem risco de desenvolver essas doenças, podendo beneficiar muitas outras pessoas.

Assinaturas:

Pesquisador responsável _____

Florianópolis, __/__/_____

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____

esclarecido(a) sobre as pesquisas “Câncer de mama: avaliação de parâmetros informativos para diagnóstico e prognóstico na população do estado de Santa Catarina” e “Genética da autoimunidade: polimorfismos em lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide em pacientes de Santa Catarina”, **e concordo que meus dados sejam utilizados na realização das mesmas.**

Florianópolis,

Assinatura: _____

RG: _____

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ECLARECIDO Pacientes com Artrite Reumatoide



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações aos participantes,

Este estudo tem como objetivo investigar aspectos da saúde e genéticos de pacientes que desenvolveram artrite reumatoide e controles saudáveis. Para isto pedimos a colaboração para doar 10 ml de sangue periférico (com anticoagulante EDTA) e para responder um questionário que dura aproximadamente quinze minutos. O questionário e a coleta de material serão feitos por pessoas que fazem parte desta pesquisa e que são devidamente treinados para este fim.

Deixamos claro que a participação dos pacientes nesta pesquisa é voluntária e as informações aqui coletadas, bem como dos resultados das análises genéticas serão mantidos sob sigilo e serão utilizados somente pela equipe interna que faz parte desta pesquisa. Caso o paciente não queira mais participar da pesquisa, poderá reaver sua amostra de DNA.

Toda a equipe agradece antecipadamente sua colaboração e se coloca à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que porventura apareçam. Caso não queira mais fazer parte da pesquisa, pode entrar em contato pelo telefone (48) 3721-9804.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu declaro que concordo em participar da pesquisa “Genética da autoimunidade” na condição de voluntário de acordo com os critérios expostos no termo de consentimento livre e esclarecido:

Florianópolis, ___/___/_____

Assinatura: _____

RG: _____

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ECLARECIDO: Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações aos participantes,

Este estudo tem como objetivo investigar aspectos da saúde e genéticos de pacientes que desenvolveram lúpus eritematoso sistêmico e controles saudáveis. Para isto pedimos a colaboração para doar 10 ml de sangue periférico (com anticoagulante EDTA) e para responder um questionário que dura aproximadamente quinze minutos. O questionário e a coleta de material serão feitos por pessoas que fazem parte desta pesquisa e que são devidamente treinados para este fim.

Deixamos claro que a participação dos pacientes nesta pesquisa é voluntária e as informações aqui coletadas, bem como dos resultados das análises genéticas serão mantidos sob sigilo e serão utilizados somente pela equipe interna que faz parte desta pesquisa. Caso o paciente não queira mais participar da pesquisa, poderá reaver sua amostra de DNA.

Toda a equipe agradece antecipadamente sua colaboração e se coloca à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que porventura apareçam. Caso não queira mais fazer parte da pesquisa, pode entrar em contato pelo telefone (48) 3721-9804.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu declaro que concordo em participar da pesquisa “Genética da autoimunidade” na condição de voluntário de acordo com os critérios expostos no termo de consentimento livre e esclarecido:

Florianópolis, ___/___/_____

Assinatura: _____

RG: _____

ANEXO D
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Pacientes com Psoríase



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: “Estudo genético e epidemiológico em pacientes com psoríase no estado de Santa Catarina”.

Informações: Pesquisadores da Universidade Federal de Santa Catarina estão desenvolvendo um projeto de pesquisa para avaliação de fatores genéticos, doenças e hábitos alimentares e pessoais que podem estar associados com a psoríase. Para isto pedimos sua permissão para coletarmos uma amostra de sangue sua (cerca de 10 ml) e colaboração para responder um questionário que dura aproximadamente quinze minutos. Com essa amostra, nós iremos extrair uma quantidade pequena de DNA (molécula que contém os genes, que são as informações de suas características biológicas). O DNA será analisado no laboratório para tentarmos descobrir se há relação entre alguns de seus genes, propostos no atual projeto (genes relacionados a células de defesa do organismo) e esta doença. A amostra coletada nesta ocasião poderá ser utilizada em possíveis futuros projetos que envolvam testes genéticos, aprovados pelo sistema CEP/CONEP, desde que receba novamente sua autorização, após um novo contato. Deixamos claro que sua participação é voluntária, não influenciando no seu atendimento e tratamento. A equipe agradece antecipadamente sua colaboração e se coloca à sua disposição para responder qualquer pergunta que você queira fazer, e esclarecer quaisquer dúvidas que porventura apareçam. Para isso você pode telefonar para o número (48) 3721-9804 e conversar com a Prof^ª Dra. Ilíada Rainha de Souza ou com qualquer outro participante do estudo.

Riscos: A coleta de sangue é um procedimento normal para o tratamento da sua doença. O aparecimento de mancha roxa ou dor no local da espetada da agulha podem ocorrer sem representar maiores preocupações. As informações coletadas e os resultados das análises genéticas serão mantidos em sigilo e serão utilizados somente pela equipe da pesquisa.

Custos: Como já dissemos a sua participação nessa pesquisa é voluntária, não havendo, portanto, nem custos nem pagamento para isso.

Benefícios: Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, mas os resultados deste estudo poderão no futuro proporcionar novas alternativas para tratamento dessa doença, bem como para identificação de pessoas que tem risco de desenvolvê-la.

Desistência: Caso você desista de participar desse estudo, mesmo já tendo assinado esse termo, você só precisa entrar em contato com a equipe realizadora, através do telefone (48) 3721 9804, e informar a sua desistência. Nenhum tipo de penalidade lhe será aplicada.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, fui esclarecido (a) sobre a pesquisa **“Estudo genético e epidemiológico em pacientes com psoríase no estado de Santa Catarina”**, e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma e autorizo a guarda de meu material biológico para o caso de futuras pesquisas, sendo eu contatado (a) para fornecer nova autorização caso forem realizadas novas pesquisas não mencionadas neste projeto.

Florianópolis, _____

Assinatura: _____

RG: _____

ANEXO E
QUESTIONÁRIO DOS INDIVÍDUOS CONTROLE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

QUESTIONÁRIO – GRUPO CONTROLE

Dados Pessoais:

Data: __/__/__

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone Residencial: _____

Telefone Trabalho: _____ Celular: _____

Idade: _____ Sexo: ()M ()F Data de nascimento: _____

Estado Civil: _____ Tipo de sangue: _____

Profissão: _____ Aposentado: ()Sim ()Não

Escolaridade:

() analfabeto () 1º grau incompleto () 1º grau completo

() 2º grau incompleto () 2º grau completo () superior incompleto

() superior completo () pós graduação

Peso: _____ Altura: _____

Cidade onde nasceu: _____

Ascendência: Materna _____ Paterna _____

Etnia: ()Euro descendente ()Afro descendente ()Asiático descendente ()Indígena descendente

Cor da pele: () negra () mulata () amarela () branca

Observações: _____

Dados Familiares:

Nome do pai: _____

Cidade onde nasceu: _____

Descendência do pai: Materna _____ Paterna _____

Profissão: _____

Nome da mãe: _____

Cidade onde nasceu: _____

Descendência da mãe: Materna _____ Paterna _____

Profissão: _____

Possui Irmãos: ()Sim ()Não Quantos: _____

Possui filhos: ()Sim ()Não Quantos: _____

Ingere **BEBIDA ALCOÓLICA**? () Sim () Não

Frequência: () Todos os dias () Fim de semana () Esporadicamente

Quantidade (copos 200ml): _____

Que tipo de bebida alcoólica ingere mais frequentemente?

() Cerveja () Vinho () Cachaça () Outro _____

Que tipo de bebida alcoólica nunca ingere?

() Cerveja () Vinho () Cachaça () Outro _____

Pratica **EXERCÍCIOS FÍSICOS**? () Sim () Não Tipo: _____

Quantidade: () menos de 30 min () 30 min () 1h () mais de 1 h

Frequência: () 1x semana () 2-3x semana () 4-6x semana () Todos os dias () Menos de 1x semana

Você **FUMA**? () Sim () Não Você já **FUMOU**? () Sim () Não

Tipo: () Cigarro () Charuto () Cachimbo () Outro _____

Quantidade e Frequência (nº de cigarros por dia): _____

Tempo que fuma ou fumou: _____

Há quanto tempo parou: _____

Histórico Hormonal e Reprodutivo

Idade da MENARCA: _____

MENOPAUSA: () Sim () Não Idade: _____

HISTERECTOMIA: () Sim () Não

PARIDADE:

Nº de gestações _____ Idade da 1ª gestação _____

Nº de filhos () nulípara N: _____

Abortos () P () E N: _____

Amamentou: () Sim () Não Tempo total (meses): _____

TRAT. HORMONAL:

Utiliza AC? () Sim () Não Já utilizou AC? () Sim () Não

Nome e tipo (oral, adesivo, injetável) do AC: _____

Tempo que usa ou usou AC: _____

Há quanto tempo parou? _____

Faz TRH? () Sim () Não Já fez TRH? () Sim () Não

Nome do Hormônio: _____

Tempo que faz ou fez TRH: _____

Há quanto tempo parou? _____

() Outros hormônios _____ Tempo total: _____

Observações _____

Histórico Médico

Caso de **CÂNCER** pessoal? () Sim () Não

Tipo: _____

Casos de **CÂNCER DE MAMA** na família? () Sim () Não

Grau de Parentesco: () filha () irmã () mãe () avó

() tia materna 1º grau () tia paterna 1º grau () prima materna 1º grau () prima paterna 1º grau

() Outros _____

Casos de **CÂNCER** de outro tipo na família? () Sim () Não

Grau de Parentesco e tipo: _____

Caso de **TUMOR BENIGNO** pessoal? ()Sim ()Não

Local: _____

Caso de **DOENÇA AUTOIMUNE** pessoal? ()Sim ()Não

Qual? _____

Tempo de diagnóstico: _____

Casos de **DOENÇA AUTOIMUNE** na família? ()Sim ()Não

Grau de Parentesco e tipo: _____

Você tem alguma **DOENÇA CARDIOVASCULAR**? ()Sim ()Não

Qual? (s) _____

HIPERTENSÃO ARTERIAL: ()Sim ()Não **ASMA**: ()Sim ()Não

HIPERCOLESTEROLEMIA: ()Sim ()Não **DENGUE**: ()Sim ()Não

OSTEOPOROSE: ()Sim ()Não **TUBERCULOSE**: ()Sim ()Não

DOENÇA REUMÁTICA: ()Sim ()Não **DIABETES**: ()Sim ()Não

HIV: ()Sim ()Não ()Nunca fez exame

HEPATITE: ()Sim ()Não ()Nunca fez exame

DISTÚRPIO RENAL: ()Sim ()Não

DISTÚRPIO PULMONAR: ()Sim ()Não

DISTÚRPIO HEPÁTICO: ()Sim ()Não

Casos de **DOENÇA DE ALZHEIMER** na família: ()Sim () Não

Grau de parentesco: _____

Casos de **DOENÇA DE PARKINSON** na família: ()Sim () Não

Grau de parentesco: _____

OUTRAS DOENÇAS?: _____

Alérgico a algum medicamento? _____

_____ Alérgico a algum
alimento? _____

Teve **DEPRESSÃO**? _____

Utilizou ou utiliza alguma medicação por longo tempo? () Sim () Não

Nome do medicamento (dosagem e frequência) e tempo que utilizou:

ANEXO F
QUESTIONÁRIO DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Análise de Polimorfismos Gênicos em Pacientes com Artrite Reumatoide

NOME: _____ **Prontuário/HU:** _____
IDADE: _____ anos **SEXO:** ()F ()M
COR da Pele: _____
Procedência: _____ **Natural de:** _____
Estado Civil: ()S ()C ()D ()V **Ocupação:** _____
Telefone: _____ **Data de nascimento:** ___/___/_____
DATA: ___/___/_____
AR: _____
Médico: _____
Entrevistador: _____

DADOS Familiares:

NOME do pai: _____
Cidade onde nasceu: _____ **Profissão:** _____
Descendência: Materna _____ Paterna _____
NOME da mãe: _____
Cidade onde nasceu: _____ **Profissão:** _____
Descendência: Materna _____ Paterna _____
Tempo de doença diagnosticada: _____

Histórico Familiar: AR: ()S ()N Parentesco:

Outras D. Reumat.: ()S ()N Parentesco:

Manifestações Iniciais:

- () Febre
- () Rigidez Matinal
- () Derrame Articular
- () Dor Articular

Articulações Acometidas:

- () Ombro
- () Cotovelo
- () Punho
- () MCF
- () IFPM

- Quadril
- Joelho
- Tornozelo
- MTF
- IFPP

Total: _____ articulações

Manifestações Extra-articulares:

- Pleurite
 - Pericardite
 - Vasculite Reumatóide
 - Nódulos Reumatóides
 - Acometimento Ocular
 - Acometimento Pulmonar
 - Acometimento Renal
 - Amiloidose
 - Sjögren Secundário
 - Outras. Quais? _____
-

Evolução: Internações: ()S ()N Quantas? _____ Motivos?

Observações: Osteoporose? Diabetes? Depressão? _____

Sintomatologia Recente:

(Nos últimos 10 dias)

- Febre
- Rigidez Matinal
- Derrame Articular
- Dor Articular

Articulações Acometidas:

- Ombro
- Cotovelo
- Punho
- MCF
- IFPM
- Quadril
- Joelho
- Tornozelo
- MTF
- IFPP

Total: _____ articulações

Manifestações Extra-articulares:

- Pleurite
- Pericardite

- Vasculite Reumatóide
- Nódulos Reumatóides
- Acometimento Ocular
- Acometimento Pulmonar
- Acometimento Renal
- Amiloidose
- Sjögren Secundário
- Outras. Quais? _____

Envolvimento Cardiovascular: HAS

- Doença Coronariana
- Angina
- IAM Prévio
- Revascularização do Miocárdio
- Cateterismo Prévio

Envolvimento Neurológico: AVC AIT Ateroma em Carótidas

Dislipidemia: Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia

Hist. Familiar de Doença Cardiovascular: S N Parentesco: _____

DAS 28 =

Fator Reumatoide =

Health Assesment Questionnaire (HAQ)

Você é capaz de	Nível de Dificuldade			
	Sem Qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões do sapato e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro	0	1	2	3

12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg que está posicionado pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido abertos previamente?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um carro	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escore dos Componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: _____ Maior escore: _____

Componente 2, perguntas 3 e 4: _____ Maior escore: _____

Componente 3, perguntas 5, 6 e 7: _____ Maior escore: _____

Componente 4, perguntas 8 e 9: _____ Maior escore: _____

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: _____ Maior escore: _____

Componente 6, perguntas 13 e 14: _____ Maior escore: _____

Componente 7, perguntas 15 e 16: _____ Maior escore: _____

Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: _____ Maior escore: _____

Média Aritmética dos Escores dos Componentes = _____

Escore do HAQ: _____

Tratamento Atual: Corticosteróides: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Metotrexato: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Sulfassalazina: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Antimalárico: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Ciclofosfamida: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Infliximab: ()S ()N Ampolas? _____ Freqüência? _____

Etanercept: ()S ()N Ampolas? _____ Freqüência? _____

AINE: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Analgésicos: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Outros: ()S ()N Quais? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Idade da MENARCA: _____ anos **MENOPAUSA:** ()S ()N Idade: _____ anos

GESTAÇÃO: _____ **FASE do Ciclo Reprodutivo:** ()Menacme
()Climatério

Tratamento HORMONAL Antes do Diagnóstico: ()S ()N Qual? ()AC ()Outro

Duração: _____ Parou há quanto tempo? _____

Tratamento MEDICAMENTOSO Antes do Diagnóstico: ()S ()N

Quais? _____

História de Uso de DROGAS: Álcool: ()S ()N

Tipo? _____ Qtde? _____

Freqüência? _____

Cigarro: ()S ()N Cigarros/dia: _____

Se fumava, qual a duração? _____

Quando parou? _____

Algum familiar ou amigo próximo é fumante?

Drogas Ilícitas: ()S ()N Qual?

Por quanto tempo? _____

ANEXO G
QUESTIONÁRIO DOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Análise De Polimorfismos Gênicos em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

NOME: _____ **PRONTUÁRIO/HU:** _____

DADOS PESSOAIS

IDADE: ____ anos **SEXO:** ()F()M **COR da Pele:** ____

Procedência _____

Natural de: _____

Estado Civil: ()S ()C ()D ()V

Ocupação: _____

Telefone: _____ **Data de nascimento:** ____/____/____

DATA: ____/____/____ **LUP:** _____

Médico: _____

Entrevistador: _____

DADOS FAMILIARES

NOME do pai: _____

CIDADE onde nasceu: _____

Profissão: _____

DESCENDÊNCIA

Materna: _____

Paterna: _____

NOME da mãe: _____

CIDADE onde nasceu: _____

Profissão: _____

DESCENDÊNCIA

Materna: _____

Paterna: _____

TEMPO de doença diagnosticada: _____

HISTÓRIA FAMILIAR:

Lúpus: ()S ()N Parentesco: _____

Outras D. Reumat.: ()S ()N Parentesco: _____

Manifestações Iniciais:

- () Febre
- () Fenômeno de Raynaud
- () *Rash* Discóide

- Artrite
- Úlcera oral ou nasal
- Distúrbio Renal
- Distúrbio Hematológico
- Vasculite
- Alopecia
- Rash Malar
- Fadiga
- Fotossensibilidade
- Serosite
- Distúrbio Neurológico
- Hipertensão Arterial
- Outras. Quais? _____

Evolução: Internações: ()S ()N Quantas? _____ Motivos? _____

Manifestações Associadas: ()S ()N Quais? _____

**Sobreposição com alguma
outra doença reumatológica:**

- Esclerodermia
- Sjögren
- Dermatomiosite
- Síndrome do anticorpo fosfolipídeo (SAF)
- Fibromialgia
- Outras Quais? _____

Observações: diabetes? Depressão?

**Sintomatologia Recente:
(últimos 10 dias)**

- Febre
- Alopecia
- Fenômeno de Raynaud
- Rash* Malar
- Rash* Discóide
- Fadiga
- Artrite
- Fotossensibilidade
- Úlcera oral ou nasal
- Serosite
- Distúrbio Renal
- Distúrbio Neurológico
- Distúrbio Hematológico
- Hipertensão Arterial
- Vasculite
- Outras. Quais? _____

Tratamento Atual:

Corticosteróides: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Azatioprina: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Antimalárico: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Mrtotrexato: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Ciclosporina: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

Ciclosfosfamida: ()S ()N Dose? _____ Freqüência? _____

AINE: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Analgésicos: ()S ()N Qual? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Outros: ()S ()N Quais? _____

Dose? _____ Freqüência? _____

Idade da MENARCA: _____ anos **MENOPAUSA:** ()S ()N Idade: _____ anos

GESTAÇÃO: _____ **FASE do Ciclo Reprodutivo:** ()Menacme
()Climatério

Tratamento HORMONAL Antes do Diagnóstico: ()S ()N Qual?

()AC ()Outro

Duração: _____ Parou há quanto tempo? _____

Tratamento MEDICAMENTOSO Antes do Diagnóstico: ()S ()N

Quais ?

História de Uso de DROGAS: Álcool: ()S ()N Tipo? _____

Qtde? _____ Freqüência? _____

Cigarro: ()S ()N Cigarros/dia: _____

Se fumava, qual a duração? _____

Quando parou? _____

Algum familiar ou amigo próximo é fumante?

Drogas Ilícitas: ()S ()N Qual? _____

Por quanto tempo? _____

SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
Modificação SELENA

Avaliação Global do Médico _____
0 1 2 3
Nula Leve Média Severa

*** Favor marcar “X” para presença, “0” (zero) para ausência**

Score SLEDAI

Marque se a descrição estiver presente no momento da visita ou nos 10 dias anteriores.

Pes	Pres.	Descritor	Definição
8	()	Convulsão	Início recente. Excluir causa metabólica, infecciosa ou farmacológica.
8	()	Psicose	Alterações na habilidade de exercer atividades normais devido a distúrbio severo na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico, conteúdo pobre de pensamentos. Excluir uremia e causas farmacológicas.
8	()	Síndrome Cerebral Orgânica	Função mental alterada com diminuição da orientação, memória ou outras funções inteligentes, com início abrupto e características clínicas flutuantes. Inclui redução da consciência com capacidade reduzida de concentração e incapacidade de manter-se atento ao ambiente, mais pelo menos 2 dos seguintes: distúrbio de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência diurna, ou atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou farmacológicas.
8	()	Distúrbio Visual	Alterações retinianas do lupus. Inclui corpos citóides, hemorragias retinianas, hemorragia ou exsudato na coróide ou neurite óptica. Excluir hipertensão, infecção ou causas farmacológicas.
8	()	Distúrbio em Nervo Craniano	Início recente de neuropatia sensorial ou motora envolvendo nervos cranianos.
8	()	Cefaléia do Lupus	Cefaléia severa e persistente: pode ser migranosa, mas deve ser não-responsiva a analgesia narcótica.
8	()	AVC	Início recente de AVC. Excluir aterosclerose
8	()	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos moles nos dedos, infarto periungueal, hemorragia em cunha, ou biópsia ou angiograma provando vasculite.
4	()	Artrite	Mais do que 2 articulações com dor e sinais de inflamação (i.e. edema, derrame articular ou sensibilidade)
4	()	Miosite	Fraqueza ou dor muscular proximais, associada com CPK/aldolas elevada ou mudanças no eletromiograma ou

			biópsia mostrando miosite.
4	()	Cilindros Urinários	Cilindros de hemácias ou heme-granulares.
4	()	Hematuria	>5 hemácias/campo. Excluir cálculo, infecção ou outra causa.
4	()	Proteinúria	>0,5 g/24 h. Início recente ou aumento recente de mais que 0,5 g/24 h.
4	()	Piúria	>5 leucócitos/campo. Excluir infecção.
2	()	Rash Novo	Início recente ou recorrência de <i>rash</i> do tipo inflamatório.
2	()	Alopécia	Início recente ou recorrência de perda de cabelo anormal, em placas ou difusa.
2	()	Úlceras em Mucosas	Início recente ou recorrência de ulcerações nasais ou orais.
2	()	Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito pleural ou derrame, ou espessamento pleural.
2	()	Pericardite	Dor de origem pericárdica ou pelo menos 1 dos seguintes: atrito, derrame ou confirmação eletrocardiográfica.
2	()	Complemento Baixo	Diminuição no CH50, C3 ou C4 abaixo do limite inferior do laboratório.
2	()	Agregação de DNA Aumentada	>25% por ensaio Farr or acima da variação normal para o laboratório
1	()	Febre	>38°C. Excluir causas infecciosas.
1	()	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³
1	()	Leucopenia	<3000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas

_____ Score Total (soma dos pesos)

Crise Leve ou Moderada ()	Severa ()
() Mudança no SLEDAI >3 pontos	() Mudança no SLEDAI >12 pontos
() Úlceras nasofaríngeas	() SNC-LES recente ou pior
Pleurite	Vasculite
Periacrdite	Nefrite
Artrite	Miosite
Febre (LES)	Pk<60.000
Lúpus bolhoso, vasculite cutânea, profunda, fotossensível e discóide recente/pior	Hb<7% ou diminuição na HB>3%
() Aumento na prednisona, mas não para mais que 0,5 mg/kg/dia	() Prednisona>0,5 mg/kg/dia
() Adicionado AINE ou Plaquenil	() Necessidade de Azatioprina, Metotrexato ou Hospitalização pelo LES
() Aumento na PGA maior ou igual a 1 mas não maior que 2,5	() Aumento no PGA para mais de 2,5

ANEXO H
QUESTIONÁRIO DOS PACIENTES COM PSORÍASE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ Data: _____

Idade: _____ anos SEXO: ()F ()M Ocupação: _____

Cidade onde mora: _____ Natural de: _____

Telefone para Contato: _____

Cor da Pele: ()B ()N ()M ()P ()A

DADOS FAMILIARES

Nome do pai: _____

Cidade onde nasceu: _____

Profissão: _____

Ascendência: Materna

Paterna

Nome da mãe: _____

Cidade onde nasceu: _____

Profissão: _____

Ascendência: Materna

Paterna

HISTÓRICO DA DOENÇA

Tempo de doença diagnosticada: _____

Fator desencadeante: _____

Local que surgiram as primeiras lesões: _____

Classificação da doença na consulta:

() ausente () leve () moderada () grave () muito grave

Classificação PASI: _____

Padrão Morfológico:

() Vulgar () Gutata () Pustulosa () Eritrodérmica () Palmoplantar

() Invertida

Tratamento Atual: _____

HISTÓRICO DE DOENÇAS PESSOAIS E/OU NA FAMÍLIA

Psoríase ()S ()N Parentesco: _____

Doença de Crohn ()S ()N Artrite ()S ()N DM ()S ()N HAS ()S ()N

Dislipidemia ()S ()N Depressão ()S ()N Hepatite ()S ()N HIV ()S ()N

Dermatite Tópica ()S ()N Dermatite de Contato ()S ()N

Outras ()S ()N Quais?

Observações: _____

HÁBITOS

Álcool: ()S ()N Frequência

Cigarro: ()S ()N Cigarros/dia: _____ Já fumou? ()S ()N

Drogas Ilícitas: ()S ()N Já usou? ()S ()N

Qual?

Observações: _____

OUTRAS INFORMAÇÕES

TTT Medicamentoso Antes do Diagnóstico: ()S ()N

Quais? _____

TTT Hormonal Antes do Diagnóstico: ()S ()N Qual? ()AC () Outro _____

Idade da Menarca: _____ anos Menopausa: ()S ()N Idade: _____ anos

Nº de Gestações: _____

Nº de Filhos: _____

PAINEL LABORATORIAL

Hemograma c/ plaquetas:

ALT/AST: _____ γ GT: _____ Fosfatase Alcalina: _____ Uréia: _____ Creatinina: _____

Ácido Úrico: _____ Colesterol Total: _____ HDL: _____ Triglicerídeos: _____ Glicose: _____

Na, K, Ca, Mg: _____ VHS: _____ Proteína C Reativa: _____ ASLO: _____

HBSAg: _____ Anti-HBS: _____ Anti-HCV: _____ Anti-HIV 1 e 2: _____ FAN: _____ IgE total: _____

Observações: _____

ANEXO I

RHEI-D-19-00690 - Submission Notification to co-author

Rheumatology International (RHEI) <em@editorialmanager.com>

Sáb, 27/07/2019 01:39

Para: Manuela Nunes Drehmer <manu_drehmer@hotmail.com>

Submission ID: RHEI-D-19-00690

Association of a variant in the estrogen receptor alpha gene (ESR1) with rheumatoid arthritis and particular clinical manifestations of the disease

Full author list: Manuela Nunes Drehmer; ALICE HEIDRICH PROMPT; YARA COSTA NETTO MUNIZ; ILÍADA RAINHA DE SOUZA; IVANIO ALVES PEREIRA; Sara Lofgren

Dear Miss Drehmer,

We have received the submission entitled: "Association of a variant in the estrogen receptor alpha gene (ESR1) with rheumatoid arthritis and particular clinical manifestations of the disease" for possible publication in Rheumatology International, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Dr Sara Emelie Lofgren who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office
Rheumatology International