

Nefropatia por IgA em portadores de espondiloartrites acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Daniela Castelo Azevedo¹, Gilda Aparecida Ferreira², Marco Antônio P. Carvalho²

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência das glomerulonefrites nos pacientes espondiloartríticos acompanhados em Serviço de Reumatologia Brasileiro e avaliar variáveis clínicas correlacionadas. **Pacientes e métodos:** Os pacientes foram avaliados quanto às características sociodemográficas, tipo de espondiloartrite, tempo e atividade da doença, uso de anti-inflamatórios não esteroides, presença do HLA-B27, níveis de creatinina e ureia séricas, presença de comorbidades e presença de hematuria e/ou proteinúria. Os pacientes com hematuria foram submetidos à pesquisa de dismorfismo eritrocitário, e aqueles com proteinúria submetem-se à quantificação da proteína na urina de 24 horas. Biópsia renal foi indicada para aqueles com hematuria de origem glomerular e/ou proteinúria maior que 3,5 g. **Resultados:** Foram avaliados 76 pacientes. A alteração mais frequente no exame de urina de rotina foi a hematuria microscópica (44,7%), geralmente intermitente e em amostra isolada de urina durante o seguimento do paciente. Em oito (10,5%) dos pacientes a hematuria sugeriu origem glomerular. A biópsia renal foi realizada em cinco deles, e mostrou nefropatia por IgA em quatro (5,3%) e doença da membrana fina em um paciente. **Conclusões:** Notou-se alta frequência de alterações no exame de urina desse subgrupo de pacientes, assim como alta prevalência de nefropatia por IgA. Apesar de mais estudos sobre o assunto serem necessários para melhor esclarecimento desses resultados, a realização periódica de exames de urina deveria ser recomendável.

Palavras-chave: glomerulonefrite, espondiloartropatias, glomerulonefrite por IgA, hematuria.

© 2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A pesquisa de glomerulonefrites (GNF) nos pacientes acometidos por espondiloartrite (EPA) não é uma recomendação rotineira.^{1,2} Apesar disso, tem sido mencionada maior frequência de acometimento renal nas EPA.^{3,4} Os tipos de acometimento citados são amiloidose renal, nefropatia relacionada aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), GNF extracapilar relacionada aos agentes antifator de necrose

tumoral (anti-TNF), GNF membranosa e GNF com depósitos mesangiais predominantes de IgA.³⁻¹⁵ Há ainda uma hipótese de que a nefropatia por IgA e a espondilite anquilosante poderiam compartilhar mecanismos etiopatogênicos.¹⁶

As GNF englobam grande variedade de alterações imunomediadas que causam inflamação predominantemente no glomérulo renal. São a segunda causa de insuficiência renal terminal no mundo.¹⁷ Sua apresentação clínica tem como constante a presença de proteinúria e/ou hematuria, que

Recebido em 10/6/2010. Aprovado, após revisão, em 01/7/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Comitê de Ética: ETIC 086/07. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Departamento do Aparelho Locomotor e Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da UFMG; Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG; áreas de concentração em Reumatologia.

1. Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Médica Especialista em Reumatologia

2. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da UFMG

Correspondência para: Daniela Castelo Azevedo. Hospital das Clínicas da UFMG. Serviço de Reumatologia, Ambulatório Bias Fortes. Alameda Álvaro Celso, 175, 2º andar – Santa Efigênia. CEP: 20130-100. Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: az.dani@gmail.com

pode ser ou não acompanhada de outros sintomas ou sinais clínicos.¹⁸

Diante dessas constatações, pretende-se estudar a prevalência das GNF nos pacientes acometidos por EPA acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), além de tentar correlacionar a presença da mesma com o tempo de doença, com as características e com o grau de atividade das EPA.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados pacientes com EPA segundo os critérios do Grupo Europeu para o Estudo das Espondiloartropatias,¹ maiores de 18 anos de idade, acompanhados no Ambulatório de Espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do HC/UFMG há pelo menos um ano, durante o período de setembro de 2007 a fevereiro de 2009. Nesse ambulatório é praxe pedir exame de urina de rotina a cada consulta. A presença de hematúria e/ou proteinúria foi levantada inclusive em exames de urina de rotina progressos. Foi considerada hematúria a presença de mais de duas hemácias por campo de maior aumento no exame de microscopia óptica do sedimento urinário ou uma fita reagente positiva,¹⁹⁻²¹ e proteinúria o exame de urina de rotina com os testes semiquantitativos positivos para proteína ou proteinúria maior que 150 mg/dL na urina de 24 horas.²²

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

Além da avaliação quanto às alterações no seu exame de urina, os pacientes foram avaliados quanto a características sociodemográficas e econômicas; características da EPA (tempo de doença a partir do diagnóstico, atividade da doença naqueles pacientes com predomínio do acometimento axial pelo índice BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*);²³ medicamentos usados para o tratamento, e, no caso do uso de AINEs, tempo do uso do mesmo; positividade para o HLA-B27 (por qualquer método de investigação laboratorial); avaliação da função renal (creatinina e ureia séricas); atividade inflamatória (dosagem de proteína C-reativa), e diagnóstico de comorbidades clínicas, sobretudo hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida pelos critérios do *Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment*

of High Blood Pressure – JNC VII,²⁴ e insuficiência renal crônica (IRC), definida como a fração de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73 m² por três meses ou mais. Outras comorbidades relevantes descritas em prontuário médico também foram consideradas.

Biópsia renal guiada por ultrassom foi indicada para os pacientes em que a hematúria foi confirmada pelo exame do sedimento urinário e sugeriu origem glomerular (cilindros hemáticos e/ou 80% ou mais das hemácias dismórficas) e/ou encontrou-se proteinúria isolada maior que 3,5 g na urina de 24 horas, já que essa é definida como proteinúria nefrótica e indica fortemente a presença de glomerulopatia.¹⁸

A biópsia renal foi contraindicada nos pacientes com diátese hemorrágica incorrigível, rins menores que 9 cm ao ultrassom de vias urinárias, HAS grave a despeito do uso de anti-hipertensivos, cistos renais bilaterais e múltiplos, neoplasia renal, hidronefrose, infecção renal ou perirrenal não tratada, pacientes pouco cooperativos, pacientes que se recusaram a se submeter ao procedimento.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não concordassem participar do estudo e menores de 18 anos.

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

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

RESULTADOS

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

A média do BASDAI encontrada, que varia de zero a dez, foi de $3,86 \pm 2,06$, com mínimo de zero e máximo de 7,64. A proteína C-reativa também foi medida, com o intuito de contribuir para a avaliação da atividade da doença; sua mediana foi 6, sendo os percentis 25 e 75, respectivamente, 3 e 19,6.

Tabela 1

Características da população estudada

	N (%)
Gênero	
Masculino	49 (64,5)
Idade	
Média = 42,7 anos; mínima 22, máxima 75	
Branços	53 (69,7)
Remuneração mensal < 3 salários mínimos	68 (89,5)
Anos de estudo	
Mediana = 8	
Comorbidades	
HAS	29 (38,2)
IRC	2 (2,6)
Diabetes mellitus	2 (2,6)
Sorologia positiva para HIV	Zero
Hepatopatia	1 (1,3)
Medicamentos usados para o tratamento da EPA	
AINEs	63 (82,9)
Corticoide oral	34 (44,7)
Metotrexato	26 (34,2)
Sulfassalazina	1 (1,3)
Inibidor de anti-TNF α	1 (1,3)
Prevalência dos tipos de EPA	
Espondilite anquilosante	47 (61,8)
Espondiloartrite indiferenciada	11 (14,5)
Artrite psoriásica	11 (14,5)
Artrite reativa	4 (5,3)
Artrite das doenças inflamatórias intestinais	3 (3,9)
Manifestações clínicas articulares e extra-articulares associadas	
Entesite calcaneana	38 (50)
Uveíte anterior	29 (38,2)
Coxartrose	21 (27,6)
Dactilite	9 (11,8)
Fibrose pulmonar	1 (1,3)
Piúria estéril	1 (1,3)

EPA: espondiloartrite; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRC: insuficiência renal crônica; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Com relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos pacientes estudados (82,9%) estava em uso de AINEs, em média $6,5 \pm 6,2$ anos, havendo uma variação no uso de zero a 29 anos.

A hematúria microscópica foi detectada nessa amostra em pelo menos um exame de urina de rotina em 34 indivíduos (44,7% da amostra), e em mais de uma ocasião em 22 indivíduos (28,9% dos casos). Nos pacientes com hematúria em mais de uma ocasião, essa mostrou-se intermitente na maioria dos casos (22,4%), ou seja, não era detectada em todos os exames de urina. A hematúria contínua ocorreu em apenas cinco pacientes (6,5%). A hematúria macroscópica foi menos frequente que a micro, ocorrendo em 13 pacientes (17,1%).

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

Outras causas de hematúria encontradas, que não GNF, foram nefrolitíase (cinco pacientes (6,5%), dos quais um também tinha nefropatia por IgA); um paciente com rim policístico e outro paciente com hematúria de origem ginecológica, cada um desses representando 1,3% do total. Em 20 pacientes (26%) a etiologia da hematúria permaneceu indeterminada.

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

Tabela 2

Características dos pacientes submetidos à biópsia renal com diagnóstico de nefropatia por IgA

Pacientes	1	2	3	4
Gênero	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Idade	36	43	33	44
Tipo de EPA	Artrite reativa	Espondilite anquilosante	Espondilite anquilosante	Espondilite anquilosante
Duração da EPA (anos)	16	27	9	19
HLA-B27	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Creatinina (mg/dL)	1,01	2,85	0,6	0,8
Proteinúria 24 horas (mg/dL)	300	2.350	173	1.900
HAS	Não	Não	Não	Sim

EPA: espondiloartrite; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

A presença de hematúria não esteve associada ao tipo de EPA ($P > 0,20$), bem como à atividade de doença, seja aferida pelo PCR ($P = 0,954$), seja pelo BASDAI ($P = 0,251$). Não houve também associação entre a positividade do antígeno HLA-B27 e a presença de hematúria ($P = 0,251$). Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre hematúria microscópica e IRC ($P = 1$), HAS ($P = 0,81$), proteinúria ($P = 0,85$) e aumento dos níveis séricos de creatinina ($P = 0,40$).

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

DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou a frequência das GNF nos pacientes acometidos por EPA acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC/UFMG, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

As características clínicas dos pacientes avaliados não diferem, em geral, do que é relatado na literatura.^{1,25-33} O gênero masculino foi o mais prevalente. Houve predominância da espondilite anquilosante entre o grupo, seguida da EPA indiferenciada e artrite psoriásica. Estudos mais recentes mostram uma inversão dessa relação, com maior prevalência da EPA indiferenciada com relação à espondilite anquilosante.²⁸ Houve maior frequência de entesite calcaneana entre as manifestações associadas, e de uveíte anterior entre as manifestações extra-articulares. A positividade para o HLA-B27 foi de 43,4% na população estudada. Infelizmente, a comparação desse dado com outras populações é difícil porque a maioria dos trabalhos avalia a frequência desse antígeno em pacientes com espondilite anquilosante, e não no grupo de EPA.^{34,35}

Este estudo mostrou alta frequência de alterações no exame de urina dos pacientes com EPA. A alteração mais comumente encontrada foi a hematúria microscópica em uma única ocasião, que ocorreu em 34 pacientes (44,7%). Em 22 desses pacientes (28,9%) a hematúria foi evidenciada em duas ou mais amostras de urina, dos quais 17 (22,4%) apresentavam hematúria intermitente, não ocorrendo em todos os exames de urina. Hematúria contínua foi encontrada em apenas cinco pacientes (6,5%). A alta prevalência de hematúria nessa população pode ter sido consequente à definição de hematúria usada

na metodologia (de duas ou mais hemácias por campo), que privilegiou a sensibilidade do exame, pois o objetivo inicial era triar os pacientes para a realização da sedimentoscopia e dismorfismo eritrocitário em laboratório de referência. Na população geral, a prevalência de qualquer hematúria (única, intermitente ou contínua) varia de 0,18% a 16,1%; é relativamente comum no adulto e geralmente não indica a presença de doença, sendo com frequência um achado incidental.^{19,36-39} Pode ocorrer, por exemplo, como consequência de exercício físico, de ato sexual nos dois dias precedentes à coleta da amostra e de uso de anticoagulantes. As causas patológicas mais comuns são anormalidades do trato urinário baixo (especialmente as que afetam a uretra, a próstata e a bexiga). Em menos de 10% dos casos a hematúria é de origem glomerular,¹⁹ e suas principais etiologias são a nefropatia por IgA e a doença da membrana fina, ou hematúria familiar benigna.⁴⁰

É importante distinguir a origem da hematúria, se glomerular ou não. Na população estudada, oito (10,5%) apresentaram hematúria glomerular. Já o encontro de proteinúria foi infrequente (3,9%) e sempre ocorreu associado à hematúria, o que reforçou sua provável origem glomerular.

No presente trabalho a presença de hematúria não se relacionou com o tipo de EPA, com a presença do antígeno HLA-B27, nem com a atividade da doença. Também não houve associação entre hematúria e presença de HAS, proteinúria e aumento dos níveis séricos de creatinina.

A indicação da biópsia renal em pacientes com hematúria microscópica isolada é controversa. Nos casos em que a hematúria sugere fortemente ser de origem glomerular, uma vez pesados os riscos e benefícios individuais, somente a biópsia renal pode levar ao diagnóstico definitivo de uma GNF.^{41,42} Assim, nos pacientes acometidos por EPA, em geral usuários de AINEs e com hematúria de origem glomerular, considerou-se justificável a realização da biópsia.

Dessa maneira, dos 76 pacientes avaliados, quatro (5,2%) apresentaram GNF com características de glomerulopatia proliferativa mesangial com imunodépósitos de IgA, o que caracteriza a GNF por IgA ou doença de Berger. Entretanto, a prevalência da GNF por IgA nos pacientes do estudo pode ter sido subestimada, uma vez que a hematúria microscópica intermitente dificulta a pesquisa do dismorfismo e a confirmação de origem glomerular, além de três pacientes com suspeita de GNF terem se recusado a realizar a biópsia renal. Esse achado contrasta com a prevalência da nefropatia por IgA na população geral, estimada em 25 a 50 casos por 100 mil indivíduos.^{43,44}

Há escassa literatura sobre as alterações renais em pacientes com EPA, a maioria baseada em série de casos.

Apesar de controversa, a maior ocorrência de GNF por IgA nos pacientes com EPA tem sido aventada com frequência.⁵⁻⁷ Em 1987, Jones *et al.*⁷ avaliaram a função renal de 51 pacientes com espondilite anquilosante randomicamente selecionados em clínicas reumatológicas. Desses, cinco pacientes (10%) tinham anormalidades persistentes (em mais de uma ocasião) nos exames feitos para avaliar a função renal (hematúria microscópica em todos os cinco pacientes, diminuição da função renal e aumento da proteinúria em 24 horas em quatro destes). Nos três que foram submetidos à biópsia renal, um tinha glomeruloesclerose segmental focal, com imunofluorescência negativa, outro tinha nefropatia por IgA e, por último, um tinha infiltrado celular intersticial com fibrose e atrofia tubular e imunofluorescência e microscopia eletrônica negativas.

No Brasil, tentou-se avaliar a frequência e a gravidade do acometimento renal em 40 pacientes com espondilite anquilosante acompanhados em uma clínica especializada em reumatologia. Nessa amostra, 14 (35%) apresentaram um ou mais sinais de envolvimento renal; nove pacientes apresentaram hematúria, seis desses com hemácias dismórficas; quatro apresentaram microalbuminúria; dois tiveram aumento dos níveis séricos de creatinina e quatro tiveram o clareamento de creatinina reduzido. Não houve associação estatística significativa entre a hematúria microscópica e a atividade ou duração da doença, nem associação entre a hematúria microscópica e o nível de IgA sérica. No entanto, houve associação significativa entre a hematúria microscópica e a diminuição do clareamento da creatinina.⁴ Esses pacientes não foram submetidos à biópsia renal.

Outro tipo de acometimento renal nos pacientes espondiloartríticos que tem sido mencionado é aquele advindo do uso regular dos AINEs.³⁻⁷ Na população geral, 1% a 5% dos pacientes desenvolvem efeitos adversos renais passíveis de intervenção médica relacionada aos AINEs. Os problemas renais atribuídos ao uso dessas medicações são insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica com nefrite intersticial, necrose papilar aguda e crônica.⁴⁵ No presente estudo, quase todos os pacientes faziam uso regular dessas medicações (82,9%) e por tempo prolongado (média de 6,5 anos). Entretanto, não foi detectado nenhum efeito adverso renal ao uso de AINEs nesses pacientes. Observou-se ainda que o uso de AINEs não se associou positivamente com o aumento dos níveis séricos de creatinina e com a presença de hematúria, proteinúria, IRC e HAS. Isso pode ter ocorrido devido à baixa frequência de comorbidades que predispõem aos efeitos adversos dos AINEs nessa população, tais como

insuficiência renal.⁴⁵ Outro motivo para esse achado seria a prática corrente no Ambulatório de Reumatologia de se evitar o uso de AINEs nos pacientes com presença de alguma dessas comorbidades.

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

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34(10):1218-27.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Supl.2):ii1-44.
3. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17(6):524-30.
4. Vilar MJ, Curry SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(1):19-23.
5. Mittal VK, Malhotra KK, Bhuyan UN, Malaviya AN. Kidney involvement in seronegative spondylarthritides. *Indian J Med Res* 1983; 78:670-5.
6. Wendling D, Hory B, Saint Hillier Y, Perol C. Reine et spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52(4):271-5.
7. Jones DW, Mansell MA, Samuell CT, Isenberg DA. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1987; 26(5):341-5.
8. Gupta R, Sharma A, Arora R, Dinda AK, Gupta A, Tiwari SC. Membranous glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis: a rare association. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6):667-70.
9. Jacquet A, Francois H, Frangie C, Yahiaoui Y, Ferlicot S, Micelli C *et al.* IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11):3540-2.
10. Agarwal S, Das SK, Kumar P, Tripathi P, Mehrotra B. Amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol* 2009; 15(4):211.
11. Wasilewska A, Zoch-Zwierz WM, Tenderenda E, Szynaka B. IgA nephropathy in a girl with psoriasis and seronegative arthritis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(3):408-9.
12. Menè P, Franeta AJ, Conti G, Stoppacciaro A, Chimenz R, Fede A *et al.* Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(1):91-3.

13. Sakellariou GT, Vounotrypidis P, Berberidis C. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy. *Clin Rheumatol* 2007; 26(7):1132-3.
14. Efstratiadis G, Tsiaousis G, Leontsini M, Gionanlis L, Papagianni A, Memmos D. Membranous glomerulonephritis complicating ankylosing spondylitis. *Clin Nephrol* 2006; 66(1):75-6.
15. Matsuda M, Suzuki A, Miyagawa H, Shimizu S, Ikeda S. Coexistence of IgA nephropathy and undifferentiated spondyloarthropathy in a female patient. *Clin Rheumatol* 2006; 25(3):415-8.
16. Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(4):265-72.
17. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365(9473):1797-806.
18. Falk RJ, Jennetti JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. *In: Brenner BM, Rector FC, Livine SA (eds.). Benner & Rectors the Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p. 1293-380.*
19. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989; 141(2):350-5.
20. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982; 21(1):105-8.
21. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348(23):2330-8.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
23. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(9):878-82.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
25. Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol* 1994; 21(12):2298-300.
26. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y *et al.* Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001; 28(3):554-9.
27. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 48(1):58-67.
28. Liao ZT, Pan YF, Huang JL, Huang F, Chi WJ, Zhang KX *et al.* An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(6):455-9.
29. Carvalho MAP, Lage RC. Espondiloartropatias. *In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB (eds.). Reumatologia – diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 335-63.*
30. Reveille JD. HLA-B27 and seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998; 316(4):239-49.
31. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4):217-41.
32. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28(3):560-5.
33. Bomtempo CAS, Lage RC, Ferreira GA, Carvalho MAP. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(4):238-45.
34. Schollosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288(14):704-6.
35. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1(7809):904-7.
36. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263(18):2475-80.
37. Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(5):439-43.
38. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 256(2):224-9.
39. Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6410):20-2.
40. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Wiel TW *et al.* Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320(1):14-8.
41. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9(4):309-15.
42. Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986; 26(5):217-21.
43. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64(245):709-27.
44. Power DA, Muirhead N, Simpson JG, Nicholls AJ, Horne CH, Catto GR *et al.* IgA nephropathy is not a rare disease in the United Kingdom. *Nephron* 1985; 40(2):180-4.
45. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B):13S-24S.