



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Francisco Assis de Andrade

**Alelos HLA em uma população multiétnica com doença de Behçet
com e sem manifestações oftalmológicas**

Rio de Janeiro

2022

Francisco Assis de Andrade

Alelos HLA em uma população multiétnica com doença de Behçet com e sem manifestações oftalmológicas

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Coorientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

A554 Andrade, Francisco Assis de.
Alelos HLA em uma população multiétnica com doença de Behçet com e sem manifestações oftalmológicas / Francisco Assis de Andrade – 2022.
68f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto
Coorientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Síndrome de Behçet - Teses. 2. Uveíte. 3. Vasculite. 4. Antígenos HLA.
I. Pôrto, Luís Cristóvão de Moraes Sobrino. II. Levy, Roger Abramino. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

CDU 61(0.034.1)

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Francisco Assis de Andrade

Alelos HLA em uma população multiétnica com doença de Behçet com e sem manifestações oftalmológicas

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de junho de 2022.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Flavio Victor Signorelli
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais por todo aprendizado e amor que sempre me incentivaram atingir essa grande conquista da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes que participaram do estudo, sem eles nada disso seria possível.

Aos profissionais do serviço de reumatologia e da oftalmologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e do Hospital São Paulo e do Instituto da Visão da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Aos meus orientadores, Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto e Roger Abramino Levy.

Aos coautores, Manuella Lima Gomes Ochtrop, Ana Beatriz Santos Bacchiega, Ricardo de Almeida Neves, Alexandre Wagner Silva de Souza e Kimble Matos.

Em especial, à reumatologista Verônica Silva Vilela.

Ao apoio financeiro da financeiro da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro (SRRJ) período em que reumatologista Selma Merenlender era a presidente (2017/2018).

Sem a participação, a orientação, os esclarecimentos, o apoio e o estímulo a seguir em frente, perseguir os meus objetivos, enfrentar desafios com sabedoria e equilíbrio, nada seria possível.

... saber ver em cada pessoa, aquele algo que define como especial... é fundamental.

Antoine de Saint- Exupéry

RESUMO

ANDRADE, Francisco Assis de. **Alelos HLA em uma população multiétnica com doença de Behçet com e sem manifestações oftalmológicas**. 2022. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

O objetivo desse estudo foi analisar os alelos HLA de classe I e II em pacientes com doença de Behçet (DB) e correlacioná-los com as suas manifestações oftalmológicas (MO) em uma população multiétnica brasileira. Utilizou-se como metodologia um estudo transversal pareado com grupo controle que incluiu 72 pacientes com BD com e sem MO. A angiografia de fluoresceína também foi realizada nos pacientes com DB com MO. A tipagem do HLA foi realizada pela técnica de PCR-SSO para avaliação dos antígenos das classes I (A, B e C) e II (DRB1, DQB1 e DQA1). Verificou-se que os alelos *HLA-B*51* e *A*26* foram mais frequentes na DB quando comparados aos controles (23,6 vs 14,6% e 12,5 vs 4,3%, respectivamente), mas não revelaram um maior risco para o desenvolvimento das MO. Dos pacientes com DB, 42 (58%) tinham MO e 30 (42%) não. Os alelos HLA de pacientes com DB que diferenciaram aqueles com e sem MO foram *HLA-B*15* (40,5 vs 20,7%, OR=2,59, p=0,0059), *HLA-C*02* (33,3 vs 13,4%, OR=3,20, p =0,0024) e *HLA-DQB1*03* (64,3% vs 45,7%, p=0,017), enquanto *HLA-A*03* (0,0% vs 13,3%, p=0,006) e *HLA-DRB1*15* (4,8 vs 19,5%, OR=0,21, p=0,0121) foram protetores para MO. Concluiu-se, neste primeiro estudo realizado com a população multiétnica brasileira, que os alelos encontrados em ambos os grupos de pacientes com DB com e sem MO foram os mesmos. Descrevemos como de risco para MO, os *HLA-B*15*, *-C*02* e *-DQB1*03* e como protetores foram *-A*03* e *-DRB1*15*.

Palavras-chave: HLA-B*51. Doença de Behçet. HLA-C*02. HLA-B*15. HLA-DQB1*03. HLA-A*03. HLA-DRB1*15. Uveíte. Vasculite.

ABSTRACT

ANDRADE, Francisco Assis de. **HLA alleles in a multiethnic population with Behçet's disease with and without ophthalmologic manifestations**. 2022. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências) –Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

The aim of this study was to analyze the HLA class I and II alleles of Behçet's disease (BD) patients and correlate it with ophthalmic manifestations (OM) in a multiethnic Brazilian population. Methods: A cross-sectional study paired with a control group was used as methodology that included 72 patients with BD with and without OM. Ophthalmology evaluation performed patients with BD through best corrected visual acuity, biomicroscopy and fundus examination compared to 144 matched healthy controls. Fluorescein angiography was also performed in those BD patients with OM. HLA typing was performed using the PCR-SSO technique to evaluate antigens of class I (A, B and C) and II (DRB1, DQB1 and DQA1). It was found that the HLA-B*51 and A*26 alleles were more frequent in BD when compared to controls (23.6 vs 14.6% and 12.5 vs 4.3%, respectively), but did not reveal a greater risk for the development of OM. Of the BD patients, 42 (58%) had OM and 30 (42%) did not. The HLA alleles of BD patients that differentiated those with and without OM were HLA-B*15 (40.5 vs 20.7%, OR=2.59, p=0.0059), HLA-C*02 (33.3 vs 13.4%, OR=3.20, p=0.0024) and HLA-DQB1*03 (64.3% vs 45.7%, p=0.017), whereas HLA-A*03 (0.0% vs 13.3%, p=0.006) and HLA-DRB1*15 (4.8 vs 19.5%, OR=0.21, p=0.0121) were protective for OM. It was concluded, in this first study carried out with the Brazilian multiethnic population, that the alleles found on both groups of BD patients with and without OM were the same. We described as at risk for OM, the HLA-B*15, -C*02 and -DQB1*03 and as protective were A*03 and DRB1*15.

Keywords: HLA-B*51. Behçet's disease. HLA-C*02. HLA-B*15. HLA-DQB1*03. HLA-A*03. HLA-DRB1*15. Uveitis. Vasculitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura gênica do Complexo Principal de Histocompatibilidade humano, identificando os principais genes HLA de classe I (HLA-A, -B e -C), de classe II (HLA-DRB1,-DRB3, -DRB4/5,-DBA, -DQB1, -DQA1 e -DPB1e-DPA1) e os de classe III no braço curto do cromossomo 6	15
Figura 2 -	Fotografia do segmento anterior do olho direito revelando Uveíte Anterior da Doença de Behçet com o sinal clássico do Hipópio	18
Figura 3 -	Esquema com exemplos de manifestações oculares da Doença de Behçet no segmento posterior em fotos da retinografia colorida, anérita e angiofluoresceinografia	19
Figura 4 -	Ilustração do mapa mundi com frequências alélicas de doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51	23
Figura 5 -	Ilustração do mapa brasileiro separado em regiões com frequências alélicas de doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Estudos populacionais dos alelos associados à DB sistêmica sem manifestação oftalmológica e DB com manifestação oftalmológica	22
Quadro 2 -	Ilustração das regiões brasileiras com frequências alélicas e gênicas dos doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51	23
Quadro 3 -	Distribuição da frequência e do percentual de pacientes do Rio de Janeiro e de São Paulo por sexo, cor/raça, idade e com manifestações sistêmicas e oftalmológicas	30
Quadro 4 -	Distribuição da frequência e do percentual de pacientes e controles por sexo, cor/raça, idade e manifestações da doença	31
Quadro 5 -	Distribuição da frequência e do percentual das variáveis relativas à manifestação Oftalmológica na doença de Behçet ...	32
Quadro 6 -	Teste de HomozigoseHardy-Weinberg, distância gênica (FST) e desequilíbrio de ligação entre pares de <i>loci</i> nas amostras controle e de pacientes com DB	34
Quadro 7 -	Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-A nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet	34
Quadro 8 -	Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-B nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet	35
Quadro 9 -	Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-C nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet	36
Quadro 10 -	Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de classe II (HLA-DRB1 e HLA-DQB1) nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet	37

Quadro 11 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet que apresentaram diferença em função da autodeclaração da cor/raça	38
Quadro 12 - Haplótipos mais frequentes (dois ou mais) entre pacientes com Doença de Behçet (n=18) e comuns com os controles	40
Quadro 13 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre controles, pacientes com doença de Behçet sem ou com manifestação oftalmológica (MO) e suas comparações	41
Quadro 14 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem úlcera genital (UG)	43
Quadro 15 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento cutâneo (EC)	44
Quadro 16 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento articular (EA)	47
Quadro 17 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem manifestação neurológica (MN)	49
Quadro 18 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem trombose venosa profunda (TVP)	50
Quadro 19 - Alelos HLA e início da doença (ID), número de manifestações sistêmicas (NMS) e tempo de Doença (TD) de Behçet	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APCs	<i>Article Processing Charges</i>
DB	Doença de Behçet
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Envolvimento articular
EC	Envolvimento cutâneo
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EpA	Espondiloartrites soronegativas
ERAP1	<i>Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1</i>
HLA	Antígeno leucocitário humano
ID	Início da doença
ISGBD	<i>International Study Group in Behcet's Disease</i>
FST	Distância gênica
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MN	Manifestação neurológica
MO	Manifestação oftalmológica
NMS	Número de manifestações sistêmicas
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR-SSO	<i>Polymerase Chain Reaction – Reverse Sequence Specific Oligonucleotide</i>
R	Risco
RNA	Ácido ribonucleico
SUN	<i>Standardization Uveitis Nomenclature</i>
TD	Tempo de Doença
TVP	Trombose venosa profunda
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UG	Úlcera genital
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	25
1.1	Geral	25
1.2	Epecíficos	25
2	METODOLOGIA	26
2.1	Grupos de Estudo	26
2.1.1	<u>Grupo controle</u>	26
2.1.2	<u>Grupo caso (Behçet)</u>	27
2.2	Manifestações Clínicas e Oculares	27
2.3	Tipagem HLA	28
2.4	Análise Estatística	29
3	RESULTADOS	30
3.1	Características Epidemiológicas dos Pacientes e Controles	30
3.2	Distribuição Alélica e Haplotípica do HLA em Controles e Pacientes	33
3.3	Haplótipos HLA na Doença de Behçet e Controles	39
3.4	Alelos HLA nas Manifestações da DB e Controles	40
4	DISCUSSÃO	52
	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – UERJ	63
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – UNIFESP	66

INTRODUÇÃO

Perfil Genético na doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é classicamente descrita como uma vasculite recorrente, multissistêmica, idiopática que afeta vasos de todos os calibres (pequenos, médios e grandes), incluindo artérias e veias. Atualmente, classifica-se a DB no grupo das doenças autoinflamatórias⁽¹⁻³⁾.

Clinicamente, pode envolver vários órgãos e sistemas, incluindo o mucocutâneo⁽⁴⁾, o ocular⁽⁵⁾, o articular, o vascular e o sistema nervoso⁽⁶⁾.

A hipótese patogênica corrente mais aceita é que em alguns pacientes determinados geneticamente, um estímulo externo possivelmente de origem infecciosa, por toxicidade química ou choque térmico, desencadeia uma resposta imunológica inadequada^(1,2,7-9). Tanto a imunidade inata como a adaptativa estão implicadas na patogenia da DB e podem ser o elo entre uma anormalidade da imunidade inata ou primária quando uma mutação genética que favorece uma resposta dos neutrófilos e dos linfócitos T mediante a produção de citocinas/quimiocinas frente a um estímulo adequado e uma disfunção do sistema imunológico adaptativo numa reação cruzada contra antígenos externos, por exemplo estreptococos e herpes vírus, e internos - proteínas de choque térmico^(10, 11). No entanto, apesar de ser um processo sistêmico, existem manifestações clínicas específicas em determinados órgãos. Cabe ilustrar essa afirmação com o desenvolvimento de uveíte em pacientes com DB em resposta ao estímulo do antígeno S retiniano, uma proteína que atua como autoantígeno local sem que haja o acometimento sistêmico⁽¹²⁻¹⁴⁾.

As respostas inflamatória e a imunomediada anômala causam um dano tecidual com acometimento endotelial, que dá lugar a diferentes manifestações clínicas. Entretanto, ainda se investiga como correlacionar com as apresentações clínicas e aos mecanismos que as produzem, indicando tratamentos mais eficazes para diminuir a alta morbidade de algumas delas, como o acometimento oftalmológico⁽¹⁵⁾ e/ou neurológico⁽⁶⁾.

A DB é mais frequente em populações da chamada “Rota da Seda” onde a prevalência varia de 80 a 370 casos por 100.000 habitantes. Não existe nenhum teste específico para diagnosticar a DB, sendo assim seu diagnóstico baseia-se nos achados clínicos⁽¹⁶⁾. Vários critérios classificatórios foram desenvolvidos para a DB, sendo que o *International Study Group Criteria for Behcet's Disease* (ISGBD)⁽¹⁷⁾ permanece como sendo o mais utilizado.

As úlceras orais são em geral, mas não exclusivamente, a primeira manifestação clínica da doença. Essas são recorrentes, surgindo mais de três vezes no ano, caracteristicamente dolorosas e podem ser classificadas em menores (< 1cm de diâmetro), maiores (> 1cm de diâmetro) e herpetiforme (múltiplas úlceras pequenas). As ulcerações genitais assemelham-se às orais, mas são, ainda mais dolorosas, ocorrem com menor frequência e costumam deixar cicatrizes^(4,18-20).

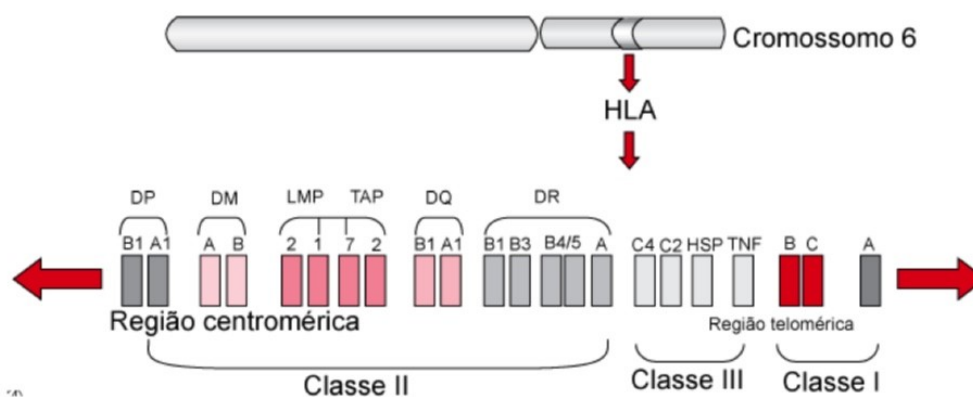
Embora, o paciente deva apresentar úlceras orais para preencher os critérios do (ISGBD), em alguns casos, não são preenchidos todos os critérios⁽²¹⁾. Por conseguinte, um elevado grau de suspeitos da doença se faz necessária quando os pacientes apresentam qualquer das outras formas de manifestação clínica. Quanto aos critérios que são classificatórios, mas frequentemente utilizados na prática diária para diagnóstico, podem não ser tão útil nos pacientes que não os preenchem rigorosamente – *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease* gerando uma insegurança quanto ao início do tratamento, acarretando a necessidade de se aprofundar o assunto com mais um dado para classificação, que poderá ser a identificação dos marcadores genéticos envolvidos na DB⁽²²⁾.

Dada a importância do tema para um oftalmologista, especialidade de particular importância no contexto da DB e por fazer parte dos critérios internacionais. A uveíte é a manifestação ocular mais frequente sendo, em muitos casos, bilateral e recorrente^(23,24).

Em 1940, foram criadas técnicas genéticas para analisar a rejeição de outros órgãos transplantados entre linhagens diferentes de camundongos⁽²⁵⁾. Observou-se que o reconhecimento de um enxerto como próprio ou estranho é herdado. Os genes responsáveis pelo reconhecimento de um enxerto como semelhante (transplante bem sucedido) ou diferente do tecido do hospedeiro (rejeitados) foram chamados de genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade ou MHC (do inglês *Major Histocompatibility Complex*)⁽²⁶⁾.

Em 1958, demonstrou-se que pacientes que apresentavam reação a transfusões de leucócitos, geralmente, tinham anticorpos circulantes reativos aos antígenos presentes nos leucócitos do sangue⁽²⁷⁾. Foi concluído que a transfusão, posteriormente também com órgãos transplantados eram responsáveis pela geração de anticorpos contra antígenos leucocitários do doador (aloantígeno) que resultava em uma resposta imune ao doador⁽²⁶⁾. Presumiu-se que esses aloantígenos fossem o produto de genes polimórficos, posteriormente encontrados em *loci* no braço curto do cromossomo 6, e com a capacidade de distinguir tecidos estranhos de tecidos próprios. Como esses aloantígenos eram expressos em leucócitos humanos, eles foram chamados de antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês *Human Leucocyte Antigen*) os quais são equivalentes as moléculas MHC descobertas em camundongos⁽²⁶⁾. O sistema HLA (Figura 1) está dividido, didaticamente, em três regiões: classe I, II e III.

Figura 1 - Estrutura gênica do Complexo Principal de Histocompatibilidade humano, identificando os principais genes HLA de classe I (HLA-A, -B e -C), de classe II (HLA-DRB1,-DRB3, -DRB4/5,-DBA, -DQB1, -DQA1 e -DPB1e-DPA1) e os de classe III no braço curto do cromossomo 6



Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: Abbas et al.⁽²⁶⁾

Os genes de classe I na região do MHC, considerados principais agentes da resposta imune, são três, HLA-A, -B e -C, e são chamados clássicos⁽²⁸⁾. Estes genes codificam glicoproteínas que são expressas na superfície de todas as células nucleadas sob a forma de heterodímeros com a β 2-microglobulina e responsáveis por apresentarem os peptídeos endógenos ou virais às células T CD8 +. Na região

de classe II, são reconhecidos diversos genes, sendo que os *loci* HLA-DRB1, DQB1 e DPB1, juntamente com com genes dos *loci* HLA-DRA1, -DQA1 e -DPA1 codificam glicoproteínas expressas na superfície de células do sistema imune, neste caso as células apresentadoras de antígenos (APCs); linfócito B, macrófago e células dendríticas também sob a forma de heterodímeros com cadeias α e β . Essas moléculas estão envolvidas na rejeição contra enxertos e na apresentação de peptídeos exógenos aos receptores dos linfócitos T CD4⁺(²⁶). Os genes de classe III não codificam moléculas apresentadoras de antígenos, dessa forma, ao contrario das moléculas clássicas de classe I e II, não controlam diretamente o processo do sistema imune. Portanto, apenas as moléculas de HLA de classe I e II são capazes de apresentarem antígenos aos linfócitos T(²⁶).

O primeiro relato da associação de moléculas HLA com doença de Behçet foi descrito na década de 1970 e associado à molécula HLA-B27. Ele baseava-se no conceito das espondiloartrites soronegativas (EpA), introduzido em 1974, para descrever a artrite inflamatória negativa para o fator reumatoide com envolvimento axial e sacroilíte. Os pacientes desse grupo eram portadores frequentes do HLA-B27 e que, inicialmente, incluíram os portadores da doença de Behçet(²⁹). No entanto, logo descobriu-se que os pacientes com doença de Behçet eram portadores do HLA-B*51 e não do B*27, mas que a apresentação fenotípica e radiológica distintas da artrite axial não eram tão proeminente nos pacientes, levando à remoção do conceito do HLA da DB do grupo das EpA(³⁰). A etiologia da DB não está clara, mas a sua associação com o HLA-B51 está bem documentada(³¹).

A molécula HLA-B51, de forma direta ou mediante a reação cruzada com antígenos específicos de órgãos, é o principal marcador da suscetibilidade, provocando uma grande variação no risco relativo de se desenvolver a DB(^{2, 32}). Em uma recente revisão sobre a imunogenética da DB, foi enfatizado que existem outros marcadores de suscetibilidade em sua patogênese(³³). Um deles foi descrito relacionando as interações epistáticas entre o HLA-B*51 e o haplótipo de codificação de risco da protease associada ao retículo endoplasmático (ERAP1) que desempenha um papel importante na apresentação do peptídeo ao HLA de classe I (^{8,34}). O relevante papel da ERAP1 é citado em vários estudos que reforçam a predisposição a DB quando associado ao HLA-B*51 e chegando a ser relatada com frequências bem significativas (OR 2,55)(^{35, 36}). Outro achado foi citado sobre aos polimorfismos do gene do óxido nítrico sintetase (NOS2 e NOS3) sendo investigados

em 733 pacientes chineses da cidade de Han com DB e 1359 controles saudáveis. Os resultados mostraram uma frequência aumentada do genótipo NOS3/rs1799983 GT em pacientes com DB⁽³⁷⁾. Do mesmo modo, tem sido relatada a associação entre a DB com certos alelos na região estimuladora do fator de necrose tumoral (TNF), adjacente ao locus HLA-B e que são o TNF*B1 e o TNF*B2⁽³⁸⁾. E em sequência, cita-se que três meta-análises avaliaram o relacionamento do gene *MICA* com a cadeia classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade e o consideraram como candidato a suscetibilidade a DB e em uma delas, obteve-se uma frequência bem alta em comparação com controles (OR 2,43)⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Em outro estudo foi identificada a relação do risco em desenvolver a DB com alguns SNPs em interleucinas como a IL10 e receptores a IL23R-IL12RB2) e, mais recentemente, há relato de regiões não codificadoras do RNA (lncRNAs) que estão emergindo como um importante regulador das respostas imuno inflamatórias, em que variantes genéticas podem afetar essa função biológica e desencadear a DB⁽⁴²⁾.

Em recentes estudos, o alelo HLA-A*26:01 foi relatado como sendo um outro fator de risco genético para o desenvolvimento da DB e de uveítes relacionadas a ela⁽⁴³⁻⁴⁷⁾. O estudo de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Study* (GWAS, 2007)^(48,49) identificou diversos *loci* que podem determinar a sua suscetibilidade nos cromossomos relacionados com algumas interleucinas, como o 1p31.3 (IL23-R, IL12RB2) e o 1p32.1 (IL-10), nas populações Turca⁽⁵⁰⁾, Japonesa⁽⁵¹⁾, Iraniana⁽⁵²⁾, Koreana⁽⁵³⁾, Chinesa^(54, 55), porém não evidenciada na Espanhola⁽⁵⁶⁾. Outro estudo semelhante, em população turca, confirmou a associação com o HLA-B*51, assim como, regiões associadas ao MHC classe I e seu polimorfismo estariam relacionados a genes da sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS), do CD28 e da IL-1⁽⁵⁷⁾. Mais recentemente, uma meta-análise com inclusão oito estudos, incluindo 841 casos e 866 controles, foi conduzida para avaliar os polimorfismos G894T e 4b/a dos genes da eNOS na DB e concluiu que, isoladamente, não influenciam no desenvolvimento da DB na população turca e nas asiáticas⁽⁵⁸⁾.

De acordo com o GWAS, bem como por abordagens dos genes candidatos, a DB está associada com regiões dos genes do HLA-A e HLA-B^(59,60). O HLA-B*51 tem sido, consistentemente, associado com a DB, mas ainda é controverso o papel das moléculas HLA classe I.

Perfil Genético e Manifestações Oculares

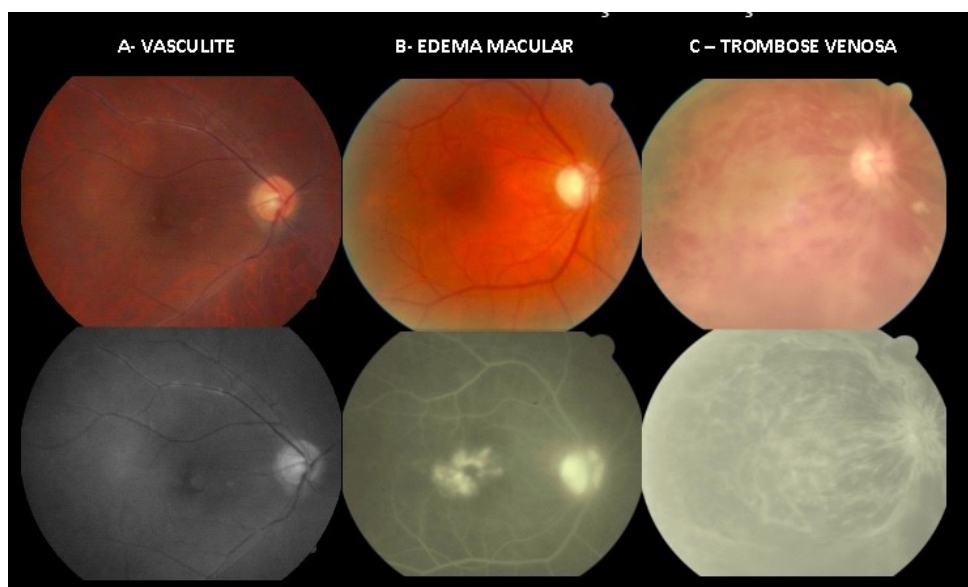
As manifestações oftalmológicas apresentam-se, como forma inicial na DB, em 10% a 20% dos pacientes, surgem entre a segunda e a terceira década de vida e acometem mais o sexo masculino⁽⁶¹⁾. A uveíte é a principal forma de apresentação, afeta aproximadamente 40-80% dos pacientes e clinicamente pode ser uma uveíte anterior, intermediária, posterior ou panuveíte ^(15,23). O acometimento do segmento anterior é mais frequente, e do segmento posterior é o mais grave. Esse quadro pode cursar com coroidite, vitreíte, hemorragias retinianas, infiltrados retinianos (retinites), embainhamento dos vasos retinianos (vasculite – predominantemente venosa), vasculite oclusiva (trombose venosa ou arterial) e o edema macular. Essas alterações oftalmológicas do segmento posterior, geralmente, são características e sugestivas da DB e do seu curso clínico⁽⁶²⁾.

Figura 2 - Fotografia do segmento anterior do olho direito revelando Uveíte Anterior da Doença de Behçet com o sinal clássico do Hipópio



Fonte: O autor, 2022.

Figura 3 - Esquema com exemplos de manifestações oculares da Doença de Behçet no segmento posterior em fotos da retinografia colorida, anérita e angiofluoresceinografia



Legenda: Vasculite com embainhamento dos vasos venosos (A), Edema macular (B), Trombose venosa da vasculite oclusiva (C).

Fonte: O autor, 2022.

O prognóstico visual do paciente depende do reconhecimento precoce, do diagnóstico correto e da escolha de uma conduta adequada. O risco de cegueira legal, definida como menor 20/200 avaliada pela tabela de Snellen, em uveítes relacionadas à DB, tem sido descrito como sendo de 25% em 10 anos na Turquia e acometendo mais os homens do que as mulheres^(24,63). Em um estudo multinacional, 20 a 40% dos pacientes desenvolvem cegueira legal em suas últimas avaliações oftalmológicas⁽²²⁾.

A etiologia da DB não está clara, mas a sua associação com o HLA-B*51 está bem documentada⁽³¹⁾. A associação do HLA-B*51 com as várias manifestações da DB foi relatada como conflitante, por estar relacionada com diferentes origens étnicas⁽⁶⁴⁾. Recentes estudos demonstraram que os pacientes com DB e com o HLA-B*51 tinham maior prevalência de uveíte do que os pacientes sem HLA-B*51 ^(31,62,65). O HLA-A*26:01 tem se revelado um outro marcador da DB e está associado com a apresentação de uveíte ou como um fator de risco aumentado para ocorrerem manifestações oculares^(66,67). Em um estudo com a população japonesa, a frequência do genótipo HLA-A*26:01 foi significativamente maior nos pacientes com

DB ocular (37,5%) do que nos controles (14,4%) ($p = 0,00529$, $OR = 3,56$)(45). Eles também avaliaram se a presença do HLA-B*51, juntamente com o HLA-A*26:01, tinha alguma influência prognóstica no resultado visual dos pacientes com DB ocular. Nesse estudo, a frequência do HLA-A*26:01 estava aumentada de forma mais significativa na DB após excluir os indivíduos que possuíam o HLA-B*51, embora o número de casos examinados tenha sido bastante baixo. A frequência genotípica do HLA-A*26:01 não aumentou nos pacientes que possuíam o HLA-B*51 em comparação aos controles com o HLA-B*51. Nos controles, o HLA-A*26:01 positivos para HLA-B*51 foi quase igual ao daqueles sem HLA-B*51. Esses resultados sugerem que o HLA-A*26:01 está possivelmente associado a DB independente do HLA-B*51, indicando o HLA-A*26:01 como um alelo de suscetibilidade adicional em pacientes japoneses com DB ocular. Os achados também revelaram que o sexo masculino, a idade de início precoce, a duração da uveíte, o número anual aumentado de atividade ocular da doença, a presença de uveíte posterior, a catarata e o glaucoma estavam relacionados com a baixa da acuidade visual. Foram observadas associações significativas entre HLA-B*51 e a acuidade visual na primeira e na última consultas ou com mau prognóstico visual ($p = 0,521$). Esses resultados sugerem que o HLA-A*26:01 seria um marcador possível para mau prognóstico visual e gravidade da doença ocular. No entanto, como o número de pacientes e controles nesse estudo não era grande, análises adicionais com números maiores são necessárias para esclarecer a relação entre o HLA-A*26:01 e o mau prognóstico visual. No estudo de Kang et al.⁽⁴⁷⁾, as frequências do HLA-A*26 em pacientes com DB foram relatadas na Coreia (19,7%)⁽⁶⁸⁾, Japão (20,0%)⁽⁶⁹⁾, Grécia (29,0%)⁽⁷⁰⁾, Taiwan (23,1%)⁽⁴³⁾, Itália (9,5%)⁽⁷¹⁾, Irlanda (0%)⁽⁷²⁾ e Irã (18,2%)⁽⁷³⁾. Notou-se que o HLA-A*26 foi associado à DB na Coreia, Japão, Taiwan e Grécia, enquanto não houve associação encontrada na Itália, Irlanda e Irã. No entanto, a maioria desses estudos adotou um pequeno número de pacientes e não examinou os subtipos de HLA-A*26. Assim, poucos deles avaliaram o efeito genético do HLA-A*26:01 na presença da DB ocular e no prognóstico visual dos pacientes. Nesse estudo, a forte associação entre HLA-A*26:01 e uveíte posterior foi consistente como o achado observado por Kaburaki et al.⁽⁴⁵⁾ e reforça a sua relação com o risco de prognóstico visual ruim. No estudo com pacientes da arábia saudita, foi relatada uma alta frequência do HLA-B*51 em pacientes com DB comparados com os controles ($P = 0.0001$, $OR = 3.631$) e a presença do HLA-A*26 mas sem

associação direta com a DB ocular e corroborando com os pacientes turcos⁽⁷⁴⁾. Kato et al.⁽⁶⁶⁾, em 2021, relataram que a prevalência de lesões oculares foi maior entre os casos positivos de HLA-A*26 com OR de 2,5 (intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,8-3,5, $P < 0,001$) para lesões oculares gerais, OR de 2,5 (IC95% 1,7-3,6, $P < 0,001$) para iridociclite, OR de 2,8 (IC95% 1,9-4,0, $P < 0,001$) para retinocoroidite e OR de 2,7 (IC95% 1,7-4,3, $P < 0,001$) para lesão ocular crônica após iridociclite ou retinocoroidite. O HLA-A*26 foi um fator de risco significativo para lesão ocular, mesmo após o ajuste da idade, sexo e HLA-B*51 sem discriminar o prognóstico visual dos pacientes acometidos com DB ocular. E em um estudo com pacientes tailandeses, Louthrenoo et al.⁽⁶⁷⁾ determinaram associações entre as manifestações clínicas da DB e os alelos suscetíveis. A presença de qualquer HLA-A*26:01 ou HLA-B*51:01 foi significativamente associada a qualquer uveíte, uveíte posterior e com o comprometimento visual moderado a grave ou cegueira (22,58 % vs 0%, $P = 0,016$; 27,27% vs 5,00%, $P = 0,008$; e 25,00% vs 7,50%, $P = 0,041$; respectivamente). A presença do HLA-B*51:01 sozinho também foi significativamente associada à uveíte posterior, bem como à deficiência visual significativa (18,18% vs 2,50%, $P = 0,031$ para ambas as condições). A associação entre HLA-B*51:01 em pacientes que não apresentavam HLA-A*26:01 também esteve significativamente associada à presença de uveíte, uveíte posterior e comprometimento visual significativo (17,31% vs 0%, $P = 0,050$; 22,22% vs 2,73%, $P = 0,013$; e 21,05% vs 2,78%, $P = 0,029$; respectivamente). No entanto, a presença do HLA-A*26:01 ou HLA-B*51 isoladamente ou de qualquer um desses dois alelos não mostrou associação com nenhuma manifestação clínica. Da mesma forma, não foi observada associação entre as manifestações clínicas com o subgrupo de pacientes portadores de HLA-B*51 sem portar HLA-A*26:01 ou portadores de HLA-A*26:01 sem portar HLA-B*51.

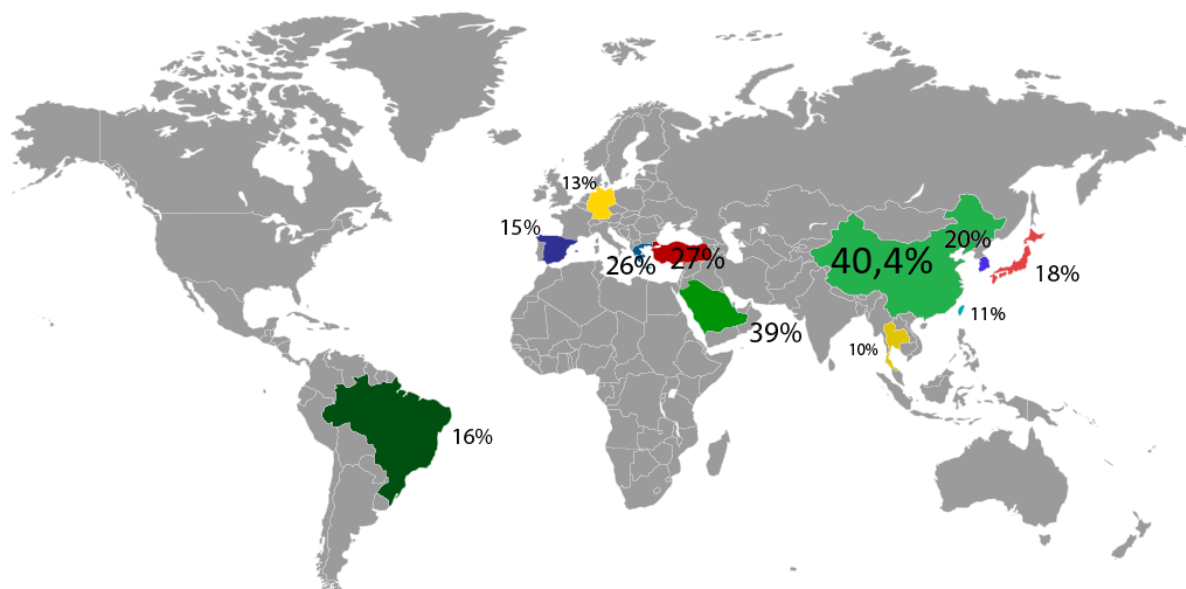
Quadro 1 – Estudos populacionais dos alelos associados à DB sistêmica sem manifestação oftalmológica e DB com manifestação oftalmológica

Autores (País) Ano	Antígeno* ou Alelo doença de Behçet	Alelo doença de Behçet ocular	Frequências
*Chung et al. (Taiwan) 1990	HLA-B*51 e A*26	Sem relato	B51: 5,84% A26: 1,68%
Mizuki et al. (Grécia) 1997	HLA-B*51 e A*26	Sem relato	B51: 54,10% A26: 16,39%
Li et al. (China) 2008	HLA-B*51	Sem relato	B51: 40,4%
Hou et al. (China) 2008	HLA-B*51	Sem relato	B51: 36,6%
Kaburaki et al. (Japão) 2010	HLA-B*51	<i>HLA-A*26:01</i>	B51: 31,25% A26: 25,00%
Meguro et al. (Japão) 2010	HLA-B*51 e A*26	Sem relato	B51: 34,83% A26: 28,83%
Kang et al. (Coreia) 2011	HLA-B*51, A*02:07 e A*26	HLA-A*26:01	B51: 22,39% A26: 13,20%
Montes-Cano et al. (Espanha) 2013	HLA-B*51, B*57, A*02 e A*24	Sem relato	B51: 14,22% A26: 3,94%
Kuranov et al. (Alemanha/Turquia) 2014	HLA-B*51 – / HLA-A*26 + HLA-B*51 + / HLA-Bw4 +	Sem relato	B51 Alemanha: 6,39% B51 Turquia: 3,41%
**Ombrello (Turquia) 2019	HLA-B*51 e A*26	Sem relato	*B51: não tem Frequência A26: não tem frequência
Al-Okaily (Saudita) 2016	HLA-B*51 e A*26	Sem relato	B51: 75,83% A26: 14,17%
Kato et al. (Japão) 2019	HLA-B*51	HLA-A*26	B51: 44,55% A26: 9,95%
Mizuki et al. (Japão) 2020	HLA-B*51	HLA-B*51	B51: 44,5%

Legenda: Doença de Behçet (DB), Estudo com relato de “antígeno “da doença de Behçet (*), Não tem relato de frequência (**).

Fonte: O autor, 2022.

Figura 4 - Ilustração do mapa mundi com frequências alélicas de doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51



Fonte: Adaptada do de Gonzalez-Galarza et al.⁽⁷⁵⁾

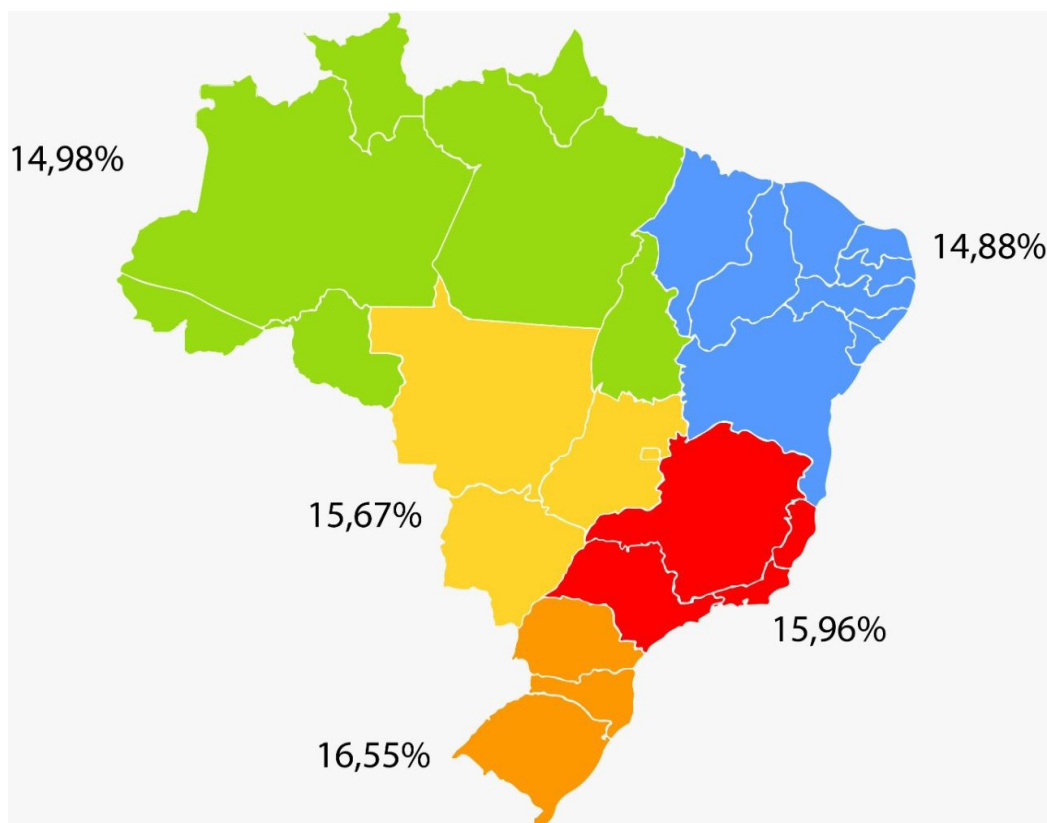
A Casuística brasileira é descrita pelos resultados encontrados com as frequências alélicas de doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51 e tendo como fonte do Registro REDOME no “Allele Frequency Net Database”.

Quadro 2 – Ilustração das regiões brasileiras com frequências alélicas e gênicas dos doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51

Região	B*51	RegistrosREDOME	FreqAlelica	FreqGenica
Centro-Oeste	76832	490242	15,67%	0,0784
Nordeste	134559	904579	14,88%	0,0744
Norte	52415	349942	14,98%	0,0749
Sudeste	356558	2234675	15,96%	0,0798
Sul	178951	1081522	16,55%	0,0827

Fonte: Adaptado de Gonzalez-Galarza et al.⁽⁷⁵⁾

Figura 5 - Ilustração do mapa brasileiro separado em regiões com frequências alélicas de doadores de medula óssea em estudos populacionais associados ao HLA-B*51



Fonte: Adaptada de Gonzalez-Galarza et al. ⁽⁷⁵⁾

E recentemente, foi relatada a casuística em pacientes brasileiros com a DB ⁽⁷⁵⁾ relacionando o HLA-B*51 com a frequência de 30,1% em pacientes com DB e 15,5% nos controles saudáveis ($p=0.003\%$). O subtipo HLA-B*51:01 foi o mais observado nos indivíduos com o acometimento ocular (93,3% versus 60,3%, $p=0.012$). Com exceção ao estudo citado acima ⁽⁷⁶⁾, todos os outros compararam o HLA-B*51 com outras manifestações sistêmicas da DB e sem relatar os achados oculares. Em um outro estudo retrospectivo ⁽⁷⁷⁾, são descritos apenas as apresentações clínicas da DB sem relacionar com o alelo HLA-B*51 e obtida a frequência de 63,3% para a oftalmológica. Quando diferenciado o tipo de apresentação, Neves et al. ⁽⁷⁸⁾ relataram que a principal manifestação ocular foi a uveíte (37%), mas sem diferenciar entre anterior, posterior ou panuveíte .

Enquanto que Sachetto et al. ⁽⁷⁹⁾, em um estudo que diferenciou o tipo da manifestação ocular, a mais frequente foi a panuveíte (92,85%) seguido de vasculite retiniana (uveíte posterior – 54,14%).

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

Analisar a frequência dos haplótipos de classes I e II em pacientes com DB com e sem manifestação oftalmológica na população do Rio de Janeiro e São Paulo, Brasil.

1.2 Específicos

- a) analisar se existe algum alelo do HLA de classe I ou II com efeito protetor em relação ao acometimento oftalmológico; e
- b) comparar os resultados obtidos nessa amostra frente as diferentes manifestações da doença e /ou pacientes do RJ e SP.

2 METODOLOGIA

Trata-se de estudo caso – controle de pacientes com DB classificados de acordo com os critérios do ISGBD que foram encaminhados dos serviços de reumatologia para os serviços de oftalmologia no Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro e no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal do Estado de São Paulo.

2.1 Grupos de Estudo

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de DB segundo os critérios diagnósticos do ISGBD, atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina. Todos os pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a inclusão no estudo, que foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE (ANEXO A) e do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina (CONEP - 55197415.4.1001.5259) (ANEXO B).

2.1.1 Grupo controle

O grupo controle contou com pacientes saudáveis cadastrados no banco de dados do laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)⁽⁸⁰⁾, pareados por sexo e com idade maior que 18 anos, os quais não possuíam o diagnóstico de Doença de Behçet ou outra doença autoimune sistêmica segundo os critérios do ISGBD.

2.1.2 Grupo caso (Behçet)

Os procedimentos para este estudo foram realizados da seguinte forma:

- a) consulta e entrevista com a equipe da reumatologia, no ambulatório de vasculites sistêmicas, com coleta dos dados clínicos (pressão arterial, peso, altura e idade) e avaliação do estágio atual da DB (questionários, exame físico e complementares de rotina);
- b) consulta oftalmológica e entrevista com o candidato no ambulatório de oftalmologia. A consulta constou dos seguintes exames: melhor acuidade visual corrigida, medida da pressão intraocular, biomicroscopia do segmento anterior, fundo de olho com dilatação pupilar e retinoangiografia com corante de fluoresceína sódica;
- c) coleta de sangue para tipagem HLA;
- d) foram testadas as variáveis do tempo de doença e de início da doença.

2.2 **Manifestações clínicas e oculares**

Os pacientes, inicialmente, foram avaliados pela equipe da reumatologia que documentou os dados epidemiológicos, a história clínica, incluindo a forma inicial de apresentação, manifestações clínicas, a duração, a gravidade, os tratamentos realizados e/ou atuais e as comorbidades. O exame oftalmológico foi conduzido pelo pesquisador com os seguintes exames: medida da melhor acuidade visual corrigida pelo optotipo decimal de Snellen, exame de biomicroscopia do segmento anterior e posterior usando a classificação seguindo a localização anatômica, a forma da apresentação clínica e a intensidade da inflamação da câmara anterior e/ou da posterior, medida seguindo o critério do *Standardization Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group*⁽⁸¹⁾. Os dados foram documentados pelo exame clínico e fotográfico do segmento anterior utilizando uma lâmpada de fenda, medida da pressão intraocular com o tonômetro de aplanção, a fundoscopia sob midríase e o registro

de imagem por retinografia colorida e de angiografia fluorescente para o acometimento do segmento posterior.

2.3 Tipagem HLA

As 72 amostras coletadas foram processadas no laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação da UERJ, de acordo com os procedimentos padronizados para análise da tipagem do HLA de classe I (A, B e C) e de classe II (DRB1, DQB1 e DQA1) pelo método do *Polymerase Chain Reaction – Reverse Sequence Specific Oligonucleotide* (PCR-SSO) e sendo esse o primeiro estudo brasileiro e mundial no formato de investigação desses alelos e em uma população mestiça. As amostras dos pacientes do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) foram processadas no seu próprio laboratório e enviadas para análise na UERJ. Foram coletados aproximadamente 4 mL de sangue periférico em tubos contendo Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). O Ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico foi extraído por método rápido através do kit QIAamp DNA Blood (QIAGEN®). O princípio do método se baseia na extração rápida de DNA em coluna que promove a purificação do DNA por adsorção em uma membrana sílica. Posteriormente à extração, o DNA foi quantificado através do método de fluorescência da (Qubit Invitrogen®). Este método consiste em diluir uma alíquota da amostra a ser testada em solução contendo um reagente fluorescente. Este reagente se intercala no DNA e emite a fluorescência que é lida pelo fluorômetro Qubit.

As tipificações foram realizadas por técnicas de biologia molecular em média resolução para os loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1e -DQA1 pelas técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR-RSSO – *Polymerase Chain Reaction – Reverse Sequence Specific Oligonucleotide*), que utiliza sondas de oligonucleotídeos sequências específicas e microesferas codificadas por cores, para identificar alelos HLA. Primeiramente, a sequência-alvo foi amplificada por PCR (reação em cadeia da polimerase), utilizando primers específicos para alelos dos loci avaliados, marcados com biotina. Parte dos produtos da PCR (2,0µL) foi submetida

à corrida eletroforética em gel de agarose a 2% para verificar o sucesso da amplificação. Posteriormente, os amplicons (produtos da PCR) biotinilados, foram submetidos à hibridização com um conjunto de sondas acopladas em *beads* (microesferas). Um analisador de fluxo, o LABScan™100, foi utilizado para identificar a intensidade de fluorescência em cada microesfera. A interpretação, em software específico (HLA Fusion®) é baseada na percentagem de valores positivos para a sonda, que são superiores ou inferiores ao valor de *cutoff* (corte) pré-definido para a sonda.

2.4 Análise estatística

As frequências alélicas e haplotípicas, bem como o teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg, foram analisadas a partir da tipagem do HLA classes I e II e foram analisados quanto a sua presença nos pacientes com DB e controles com o software Arlequin 3.5⁽⁸²⁾. Foram comparadas as frequências HLA entre os grupos de pacientes com DB e o grupo controle e suas manifestações usando-se o software EpilInfo®. Calculou-se a razão de chance (*odds ratio* (OR)) e o intervalo de confiança (IC, 5%-95%), o *p* (nível de significância - teste de Fisher) ou ANOVA quando apropriado, o *P_c* (correção de *p* – fator de Bonferroni).

3 RESULTADOS

3.1 Características Epidemiológicas dos Pacientes e Controles

Foram examinados e coletados dados clínicos das apresentações sistêmicas, laboratoriais, exames oftalmológicos e a análise do perfil do HLA de 72 pacientes da UERJ (n=37) e da UNIFESP⁽³⁵⁾ durante o período do mês de junho de 2016 até janeiro de 2018 (Quadro 3). Não foram observadas diferença entre as manifestações, idade, sexo e cor/raça entre os pacientes.

Dois pacientes foram excluídos, pois em um faltavam os dados epidemiológicos e o outro devido ao pouco conteúdo da amostra sanguínea.

Quadro 3 - Distribuição da frequência e do percentual de pacientes do Rio de Janeiro e de São Paulo por sexo, cor/raça, idade e com manifestações sistêmicas e oftalmológicas

	Rio de Janeiro	São Paulo	P	Teste
N	37	35		
Sexo (H/M)	20/17	14/21	0,169	Fisher
Cor/Raça n (%)– Branca	15 (40,5%)	9 (25,7%)	0,171	Chi-Squared
Preta	9 (24,3%)	6 (17,1%)		
Parda	13 (35,1%)	20 (57,1%)		
Média da Idade (intervalo)	44,1 (21-72)	42,8 (24-68)	0,604	Anova
Idade do Diagnóstico	34,1 (15-59)	32,7 (15-55)	0,520	Anova
Tempo de Doença	9,9 (1-31)	10,0 (2-30)	0,945	Anova
Manifestações n (%)				
Articular	20 (54,0%)	22 (62,9%)	0,302	Fisher
Cutânea	29 (78,4%)	29 (82,9%)	0,428	Fisher
Neurológica	8 (21,6%)	11 (31,4%)	0,249	Fisher
TVP	9 (24,3%)	6 (17,1%)	0,323	Fisher
Úlcera Oral/Gentital	30 (81,1%)	32 (91,4%)	0,177	Fisher
Oftalmológica	19 (48,6%)	23 (65,7%)	0,110	Fisher

Legenda: Homem (H), Mulher (M).

Nota: Rio de Janeiro – Pacientes acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ), São Paulo - Pacientes acompanhados no Hospital São Paulo (UNIFESP).

Fonte: O autor, 2022.

Nessa amostragem, 42/72 (58%) dos pacientes tiveram manifestação ocular, e 30/72 (42%) apenas manifestação sistêmica (Quadro 4). A idade dos pacientes estudados variou entre 21 e 72 anos com a mediana de 42,5 anos. Na amostragem total, o sexo feminino foi o mais incidente com 38 (52,7%) e o masculino com 34 (47,3%) pacientes. Em relação a categoria cor/raça, os pacientes foram brancos (33,4%), pretos (22,8%) e pardos (45,8%), sendo utilizada a nomenclatura do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2013) que a define como uma autodeclaração ou auto identificação da apresentação da cor da pele ou raça dos indivíduos⁽⁷⁵⁾. Nessa amostragem não tivemos pacientes de outros grupos étnicos que fazem parte da população brasileira, tais como, os amarelos (chineses, japoneses e coreanos), turcos, judeus, árabes ou ameríndios.

A amostra controle foi determinada na proporção de 2 controles saudáveis e 1 com a DB da amostra de controles do estudo de Usnayo⁽⁸⁰⁾, respeitado o pareamento por sexo e cor/raça.

Quadro 4 – Distribuição da frequência e do percentual de pacientes e controles por sexo, cor/raça, idade e manifestações da doença.

		Controle	Behçet	P	Teste
N		164	72		
Sexo	M/F	66/98	34/38	0,195	Fisher
Cor/Raça – Branca	n (%)	60 (36,6%)	24 (33,4%)	0,725	X ²
Preta		38 (23,2%)	15 (20,8%)		
Parda		66 (40,2%)	33 (45,8%)		
Idade	Mediana	39,0 (17-59)	42,5 (21-72)	0,007	Anova
M. Oftalmológicas	n (%)		42/72 (58%)		
Uveítes			47 (%)		
Neurite Óptica			06 (%)		
Úlc. Oral/Genital			62 (86,1%)		
Cutânea			58 (80,6%)		
Articular			42 (58,3%)		
M. Sistêmica Sem Oftalmológica			30/72 (42%)		
Neurológica			19 (26,4%)		
TVP			15 (20,8%)		

Legenda: Úlcera (úlc.); Manifestação (M); Trombose venosa profunda (TVP).

Fonte: O autor, 2022.

Não foi observada associação entre a manifestação ocular em relação ao sexo, a cor/raça ou a idade dos pacientes com DB (Quadro 4). As manifestações oftalmológicas distribuíram-se, independentemente, da idade ou da cor/raça (Quadro 5).

Quadro 5 – Distribuição da frequência e do percentual das variáveis relativas à manifestação Oftalmológica na doença de Behçet

Variáveis		Manifestação Oftalmológica				Total RJ/SP
		Não	%	Sim	%	
Identificação dos Pacientes (Nº de Pacientes)		30	%	42	%	72
Sexo	Homem	16	22,2	18	25,1	34 (47,3%)
	Mulher	15	20,8	23	31,9	38 (52,7%)
Cor/Raça	Branca	14	19,5	10	13,9	24 (33,4%)
	Preta	5	6,9	10	13,9	15 (20,8%)
	Parda	12	16,6	21	29,2	33 (45,8%)
Idade	< = 30	5	16,1	2	4,9	7
	30-39	10	32,2	11	26,8	21
	40-49	9	29,0	13	31,7	22
	50-49	4	13,0	11	26,8	15
	> = 60	3	9,7	4	9,8	7

Legenda: Rio de Janeiro (RJ); São Paulo (SP).

Fonte: O autor, 2022.

As manifestações oftalmológicas foram divididas, inicialmente, de acordo com a localização anatômica (anterior, intermediária, posterior ou panuveíte) das suas apresentações sendo que, o mesmo paciente, pode ter apresentado uma ou mais formas clínicas durante o curso da doença. Uma particularidade, foi em relação a classificação da uveíte posterior que englobou o acometimento das suas estruturas e manifestações clínicas (vasculite, coroidite, edema macular ou retinite). Observamos 13 casos de uveíte anterior (UERJ=07 e UNIFESP=06) (27,65%), 5 de uveíte intermediária (UERJ=02 e UNIFESP=03) (10,63%), 16 de uveíte posterior (UERJ=06 e UNIFESP=10) (34,04%), 13 de panuveíte (UERJ=04 e UNIFESP=09) (27,65%). Total= 47 Uveítes e 06 casos de neurite óptica (UERJ=03 e UNIFESP=03).

Na avaliação do número de casos de uveíte posterior, o nosso resultado está de acordo com a frequência relatada pela literatura.

3.2 Distribuição Alélica e Haplotípica do HLA em Controles e Pacientes

A comparação da distância gênica entre os pacientes do Rio de Janeiro e de São Paulo não foi significativamente diferente ($F_{ST}=0,003$; $p=0,17117\pm 0,0370$). A comparação entre a distância gênica dos pacientes e controles mostrou que as duas populações estavam, significativamente, afastadas (Quadro 6) e o teste de heterogeneidade de Hardy-Weinberg para cada *locus* testado esteve em equilíbrio. Foram, ainda, determinados os desequilíbrios de ligação entre os pares de *loci*.

Quadro 6 - Teste de Homozigose Hardy-Weinberg, distância gênica (F_{ST}) e desequilíbrio de ligação entre pares de *loci* nas amostras controle e de pacientes com DB (continua)

	Controle	Behçet
HLA	Heterogeneidade (p)	Heterogeneidade (p)
Locus A	0,85976 (0,479)	0,91667 (0,841)
C	0,89634 (0,223)	0,93056 (0,089)
B	0,95122 (0,724)	0,91667 (0,810)
DRB1	0,89634 (0,935)	0,84722 (0,328)
DQB1	0,73171 (0,630)	0,72222 (0,925)
DQA1		0,77778 (0,549)
Pareamento Populacional (Distância)	$F_{ST} = 0,0049$; $p=0,0180\pm 0,0121$	
Desequilíbrio de Ligação	P	P
A x B	0,0850	0,8862
A X C	0,9959	1,0000
B X C	<0,00001	0,0007
A X DRB1	0,6380	0,9572
B X DRB1	0,0032	0,1703
C X DRB1	0,0180	0,9944
A X DQB1	0,1001	0,2014

Quadro 6 - Teste de Homozigose Hardy-Weinberg, distância gênica (FST) e desequilíbrio de ligação entre pares de *loci* nas amostras controle e de pacientes com DB (conclusão)

B X DQB1	0,0055	0,0294
C X DQB1	0,0001	0,1616
DRB1 X DQB1	<0,00001	<0,00001

Legenda: Doença de Behçet (DB), Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

As distribuições dos grupos alélicos nas duas amostras estão apresentadas nos Quadros 7 a 10. Nenhuma das frequências nos grupos alélicos de HLA-A (Quadro 7) foi, significativamente, diferente entre controles e pacientes após correção de Bonferroni. O grupo alélico A*26 esteve presente em 12,5% dos pacientes contra 4,3% dos controles (OR=3,20, p=0,015, pC=0,321) e o A*03 em 12,8% dos controles e em 5,6% dos pacientes (OR=0,40, p=0,047, pC=0,988).

Quadro 7 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-A nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (continua)

HLA	Controle		Behçet		Odds Ratio (Razão de Chance)			Teste de Fisher	Teste de Bonferroni PC
	N	%	n	%	OR	5%	95%	P	
A*01	23	14,0	7	9,7	0,66	0,27	1,61	0,245	
A*02	64	39,0	36	50,0	1,56	0,89	2,73	0,077	
A*03	21	12,8	4	5,6	0,40	0,13	1,21	0,047	0,988
A*11	16	9,8	4	5,6	0,54	0,18	1,68	0,150	
A*23	23	14,0	13	18,1	1,35	0,64	2,84	0,272	
A*24	24	14,6	13	18,1	1,29	0,61	2,69	0,314	
A*26	7	4,3	9	12,5	3,20	1,14	8,97	0,015	0,321
A*29	14	8,5	4	5,6	0,63	0,20	1,98	0,225	
A*30	27	16,5	10	13,9	0,82	0,37	1,79	0,386	
A*31	10	6,1%	5	6,9	1,15	0,38	3,49	0,396	
A*32	10	6,1	6	8,3	1,40	0,49	4,01	0,267	
A*33	19	11,6	8	11,1	0,95	0,40	2,29	0,555	

Quadro 7 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-A nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (conclusão)

A*34	4	2,4	1	1,4	0,56	0,06	5,13	0,338	
A*66	5	3,1	1	1,4	0,45	0,05	3,90	0,258	
A*68	21	12,8	7	9,7	0,73	0,30	1,81	0,331	
A*74	10	6,1	6	8,3	1,40	0,49	4,01	0,267	

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA-A).

Fonte: O autor, 2022.

Os grupos alélicos HLA-B*39 e B*44 estiveram mais frequentes nos controles (Quadro 8). O primeiro, com 6,1% nos controles e ausente nos pacientes (OR=0,00, p=0,012, pC=0,349) e o seguinte com 19,5% nos controles contra 6,9% nos pacientes (OR=0,31, p=0,006, pC=0,171), respectivamente. Porém, somente o B*15 foi, significativamente, diferente após correção de Bonferroni sendo mais frequente nos pacientes em 43,1% e 20,7% dos controles (OR=2,89, p=0,000, pC=0,013).

Quadro 8 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-B nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (continua)

HLA-	Controle		Behçet		Odds Ratio (Razão de Chance)			Teste de Fisher	Teste de Bonferroni
	n	%	N	%	OR	5%	95%	P	PC
B*07	24	14,6	7	9,7	0,63	0,26	1,53	0,208	
B*08	14	8,5	5	6,9	0,80	0,28	2,31	0,353	
B*13	4	2,4	1	1,4	0,56	0,06	5,13	0,338	
B*14	22	13,4	6	8,3	0,59	0,23	1,51	0,138	
B*15	34	20,7	31	43,1	2,89	1,59	5,26	<0,0001	0,013
B*18	11	6,7	5	6,9	1,04	0,35	3,10	0,463	
B*27	9	5,5	8	11,	2,15	0,80	5,82	0,072	
B*35	27	16,5	11	15,3	0,92	0,43	1,96	0,493	
B*38	5	3,1	1	1,4	0,45	0,05	3,90	0,258	
B*39	10	6,1	0	0,0	0,00	-	-	0,012	0,349
B*40	10	6,1	4	5,6	0,91	0,27	2,99	0,451	
B*41	8	4,9	3	4,2	0,85	0,22	3,29	0,424	
B*42	10	6,1	5	6,9	1,15	0,38	3,49	0,396	

Quadro 8 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-B nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (conclusão)

B*44	32	19,5	5	6,9	0,31	0,11	0,82	0,006	0,171
B*45	7	4,3	1	1,4	0,32	0,04	2,61	0,146	
B*49	11	6,7	3	4,2	0,60	0,16	2,23	0,238	
B*50	7	4,3	3	4,2	0,98	0,24	3,88	0,499	
B*51	24	14,6	17	23,6	1,80	0,90	3,61	0,070	
B*52	6	3,7	2	2,8	0,75	0,15	3,82	0,389	
B*53	17	10,4	6	8,3	0,79	0,30	2,08	0,326	
B*57	6	3,7	4	5,6	1,55	0,42	5,66	0,258	
B*58	13	7,9%	5	6,9%	0,87	0,30	2,52	0,411	

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA-B).

Fonte: O autor, 2022.

O alelo HLA-B*51 esteve presente, mas com uma frequência em 23,6% dos pacientes com DB contra 14,6% dos controles (OR=1,80, p=0,070).

O HLA-C*12 esteve mais frequente nos controles com 11,0% contra 4,2% nos pacientes (OR=0,35, p=0,044, pC=0,621). Os grupos alélicos HLA-C*14 e -C*02 foram mais frequentes nos pacientes, sendo o segundo, significativamente diferente após correção de Bonferroni e mais frequente nos pacientes com 37,5% e 13,4% dos controles (OR=3,87, p<0,0001, pC=0,001) (Quadro 9).

Quadro 9 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-C nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (continua)

HLA-	Controle		Behçet		Odds Ratio (Razão de Chance)			Teste de Fisher	Teste de Bonferroni
	n		n		OR	5%	95%	P	Pc
C*01	8	4,9%	6	8,3%	1,77	0,59	5,30	0,160	
C*02	22	13,4%	27	37,5%	3,87	2,01	7,45	<0,0001	0,001
C*03	30	18,3%	11	15,3%	0,81	0,38	1,71	0,359	
C*04	44	26,8%	19	26,4%	0,98	0,52	1,83	0,539	
C*05	18	11,0%	7	9,7%	0,87	0,35	2,19	0,486	
C*06	24	14,6%	9	12,5%	0,83	0,37	1,89	0,416	
C*07	66	40,2%	22	30,6%	0,65	0,36	1,17	0,101	

Quadro 9 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de HLA-C nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (conclusão)

C*08	21	12,8%	5	6,9%	0,51	0,18	1,40	0,095	
C*12	18	11,0%	3	4,2%	0,35	0,10	1,23	0,044	0,621
C*14	5	3,1%	7	9,7%	3,42	1,05	11,17	0,023	0,329
C*15	13	7,9%	7	9,7%	1,25	0,48	3,27	0,322	
C*16	18	11,0%	6	8,3%	0,74	0,28	1,94	0,279	
C*17	18	11,0%	7	9,7%	0,87	0,35	2,19	0,486	
C*18	6	3,7%	3	4,2%	1,14	0,28	4,71	0,416	

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA-C).

Fonte: O autor, 2022.

Nenhuma frequência dos grupos alélicos (Classe II) de HLA-DQB1 esteve significativamente distinta entre controles e pacientes. O grupo alélico DRB1*09 foi mais frequente em pacientes com 5,9% e 1,2% nos controles (OR=4,76, $p=0,041$, $pC=0,539$), enquanto o HLA-DRB1*15 nos controles com 19,5% e 6,9% nos pacientes (OR=0,31, $p=0,006$, $pC=0,076$) (Quadro 10).

Quadro 10 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de classe II (HLA-DRB1 e HLA-DQB1) nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (continua)

HLA-	Controle		Behçet		Odds Ratio (Razão de Chance)			Teste de Fisher	Teste de Boferroni
	n	%	n	%	OR	5%	95%	P	PC
DQB1*02	61	37,2	24	33,3	0,84	0,47	1,51	0,338	
DQB1*03	75	45,7	41	56,9	1,57	0,90	2,74	0,074	
DQB1*04	22	13,4	11	15,3	1,16	0,53	2,54	0,423	
DQB1*05	52	31,7	22	30,6	0,95	0,52	1,72	0,494	
DQB1*06	74	45,1	26	36,1	0,69	0,39	1,21	0,126	
DRB1*01	27	16,5	15	20,8	1,34	0,66	2,69	0,264	
DRB1*03	41	25,0	14	19,4	0,72	0,37	1,43	0,225	
DRB1*04	32	19,5	14	19,4	1,00	0,49	2,00	0,570	
DRB1*07	35	21,3	17	23,6	1,14	0,59	2,20	0,410	
DRB1*08	19	11,6	13	18,1	1,68	0,78	3,62	0,130	
DRB1*09	2	1,2	4	5,6	4,76	0,85	26,63	0,041	0,539

Quadro 10 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos de classe II (HLA-DRB1 e HLA-DQB1) nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet (conclusão)

DRB1*10	4	2,4	2	2,8	1,14	0,20	6,38	0,428	
DRB1*11	36	22,0	17	23,6	1,10	0,57	2,12	0,451	
DRB1*12	6	3,7	2	2,8	0,75	0,15	3,82	0,389	
DRB1*13	58	35,4	24	33,3	0,91	0,51	1,64	0,441	
DRB1*14	6	3,7	3	4,2	1,14	0,28	4,71	0,416	
DRB1*15	32	19,5	5	6,9	0,31	0,11	0,82	0,006	0,076
DRB1*16	13	7,9	3	4,2	0,51	0,14	1,82	0,154	

Fonte: O autor, 2022.

Apesar de não haver diferença entre a auto declaração nas amostras foram observadas diferenças na frequência de alguns grupos alélicos em função da cor/raça (Quadro 11).

Quadro 11 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet que apresentaram diferença em função da autodeclaração da cor/raça (continua)

HLA-	Cor/Raça	Controle N		Behçet N		Teste de Fisher P	Bonferroni PC
A*24	Parda	6	9,09%	8	24,24%	0,0442	0,1328
A*31	Parda	1	1,52%	4	12,12%	0,0410	0,1232
B*15	Preta	9	23,68%	9	60,00%	0,0151	0,0455
B*15	Parda	14	21,21%	13	39,39%	0,0484	0,1452
B*38	Preta	0	0,00%	0	0,00%	0,0329	0,0987
B*40	Preta	0	0,00%	0	0,00%	0,0156	0,0468
B*44	Parda	14	21,21%	2	6,06%	0,0447	0,1342
B*51	Parda	9	13,64%	11	33,33%	0,0226	0,0680
C*02	Preta	9	23,68%	8	53,33%	0,0413	0,1240
C*02	Parda	6	9,09%	13	39,39%	0,0005	0,0016
C*07	Parda	27	40,91%	5	15,15%	0,0077	0,0231
DQB1*02	Branca	27	45,00%	5	20,83%	0,0327	0,0981
DQB1*02	Preta	9	23,68%	8	53,33%	0,0413	0,1240

Quadro 11 - Distribuição da frequência gênica dos grupos alélicos nas amostras controle e de pacientes com Doença de Behçet que apresentaram diferença em função da autodeclaração da cor/raça (conclusão)

DRB1*08	Branca	3	5,00%	5	20,83%	0,0393	0,1179
DRB1*15	Parda	12	18,18%	1	3,03%	0,0295	0,0887

Fonte: O autor, 2022.

3.3 Haplótipos HLA na Doença de Behçet e Controles

Cento e vinte haplótipos HLA-A~B~C~DRB1~DQB1 foram obtidos através da maximização de expectativas a partir da tipagens HLA no grupo de pacientes com DB. Dezoito haplótipos foram determinados em pelo menos dois pacientes e oito foram também determinados entre os controles (Quadro 12).

Quadro 12 - Haplótipos mais frequentes (dois ou mais) entre pacientes com Doença de Behçet (n=18) e comuns com os controles (continua)

HLA-A~C~B~R~Q	Behçet Freq (n)	Controles Freq (n)
30~02~15~13~06	0,0277 (5)	
01~07~08~03~03	0,0208 (3)	
23~02~15~07~02	0,0208 (3)	
24~04~35~11~03	0,0208 (3)	
74~02~15~11~03	0,0208 (3)	
30~05~18~03~02	0,0138 (2)	0,0061 (2)
02~14~51~08~04	0,0138 (2)	0,0030 (1)
26~05~44~04~03	0,0138 (2)	0,0030 (1)
02~02~15~13~06	0,0138 (2)	
02~04~48~04~03	0,0138 (2)	
02~07~15~07~03	0,0138 (2)	
02~07~50~07~03	0,0138 (2)	
02~07~58~13~06	0,0138 (2)	
02~14~51~13~06	0,0138 (2)	

Quadro 12 - Haplótipos mais frequentes (dois ou mais) entre pacientes com Doença de Behçet (n=18) e comuns com os controles (conclusão)

11~04~35~01~05	0,0138 (2)	
23~02~15~08~04	0,0138 (2)	
23~07~49~08~03	0,0138 (2)	
32~08~27~07~03	0,0138 (2)	

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

Foram obtidos 120 haplótipos a partir da tipagens dos 72 pacientes com Doença de Behçet e 260 haplótipos dos 164 controles.

3.4 Alelos HLA nas manifestações da DB e controles

Foram comparadas as frequências dos grupos alélicos dos controles com os pacientes sem e com manifestação oftalmológica, úlcera genital, cutânea, articular, neurológica e trombose venosa profunda, como também, os portadores da DB sem e com as apresentações clínicas citadas anteriormente. Os grupos alélicos foram divididos em dois grupos, um como os de risco e o outro como os protetores da DB, tanto para os que tiveram as manifestações sistêmicas (Quadros 13 a 16), quanto para os que apresentaram as manifestações oftalmológicas (Quadro 13). Foram testados todos os alelos dos *locus* A, B, C DRB1 e DQB1, porém estamos apresentando somente os alelos com frequência superior a cinco entre os controles e população de casos.

Quadro 13 – Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre controles, pacientes com doença de Behçet sem ou com manifestação oftalmológica (MO) e suas comparações

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com				
	n	freq	n	freq	n	freq		p	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95
HLA-																				
A*02	64	39,0%	16	53,3%	20	47,6%	0,2589	0,0764				0,1596				0,3212				
A*03	21	12,8%	4	13,3%	0	0,0%	0,0483	0,5656				0,0063	0,00	0,00	0,55	0,0266	0,00	0,00	0,75	
A*23	23	14,0%	5	16,7%	8	19,1%	0,7027	0,4432				0,2115				0,5251				
A*24	24	14,6%	6	20,0%	7	16,7%	0,7445	0,3064				0,3644				0,4749				
A*26	7	4,3%	5	16,7%	4	9,5%	0,0338	0,0229	4,43	1,20	15,47	0,1643				0,2911				
A*33	19	11,6%	2	6,7%	6	14,3%	0,6024	0,3347				0,4008				0,2681				
B*15	34	20,7%	14	46,7%	17	40,5%	0,0016	0,0024	3,32	1,46	7,55	0,0059	2,59	1,24	5,35	0,3054				
B*27	9	5,5%	3	10,0%	5	11,9%	0,2920	0,2774				0,1307				0,5567				
B*35	27	16,5%	5	16,7%	6	14,3%	0,9392	0,5786				0,4701				0,5166				
B*44	32	19,5%	1	3,3%	4	9,5%	0,0391	0,0188	0,14	0,01	0,80	0,0936				0,3008				
B*51	24	14,6%	8	26,7%	9	21,4%	0,2077	0,0622				0,1487				0,4045				
B*57	6	3,7%	1	3,3%	3	7,1%	0,5858	0,6977				0,2696				0,4436				
C*02	22	13,4%	13	43,3%	14	33,3%	0,0001	0,0002	4,88	2,05	11,56	0,0024	3,20	1,44	7,05	0,2007				
C*14	5	3,1%	3	10,0%	4	9,5%	0,0990	0,1089				0,0862				0,6237				
C*15	13	7,9%	3	10,0%	4	9,5%	0,8990	0,4636				0,4701				0,6237				
C*18	6	3,7%	1	3,3%	2	4,8%	0,9359	0,6977				0,5111				0,6256				
DQB1*03	75	45,7%	14	46,7%	27	64,3%	0,0958	0,4617				0,0169	2,13	1,06	4,39	0,0740				
DQB1*04	22	13,4%	5	16,7%	6	14,3%	0,8928	0,4080				0,5271				0,5166				
DQB1*06	74	45,1%	9	30,0%	17	40,5%	0,2937	0,0641				0,2982				0,1884				
DRB1*09	2	1,2%	1	3,3%	3	7,1%	0,0897	0,3976				0,0586				0,4436				
DRB1*15	32	19,5%	3	10,0%	2	4,8%	0,0420	0,1617				0,0131	0,21	0,03	0,78	0,3423				

Legenda: antígenos leucocitários humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

No Quadro 13, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com o risco de apresentarem manifestações oftalmológicas (MO) foram o HLA-B*15 (Frequência=40,5%, $p=0,0016$) e o HLA-C*02 (Frequência=33,3%, $p=0,0001$) e que está de acordo com os achados na população chinesa, na japonesa e na coreana. Como protetores, foram observados o HLA-A*03 (Frequência=13,3%, $p=0,0483$), HLA-B*44 (Frequência=3,3%, $p=0,0391$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=10,0%, $p=0,0420$).

Os alelos HLA-B*51 e o A*26 aparecem, mas em frequências baixas, sendo o primeiro quando comparados com os controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem MO ($F=26,7\%$) e os com manifestação ocular ($F=21,4\%$) e o segundo com os respectivos resultados (controles, $F=4,3\%$, DB sem MO=16,7% e DB com MO=9,5%).

No Quadro 14, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com risco de apresentarem úlcera genital (UG) foram o *HLA-B*15* (Frequência=43,6%, $p=0,0019$) e o HLA-C*02 (Frequência=37,1%, $p=0,0001$). Como protetores, foram observados o HLA-B*35 (Frequência=40%, $p=0,0704$), HLA-B*44 (Frequência=10%, $p=0,0483$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=10,0%, $p=0,0483$). Os alelos HLA-B*51 e o -A*26 aparecem, mas em frequências baixas, sendo o primeiro quando comparados aos controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem UG (10%) e os com úlcera genital ($F=25,8\%$), e o segundo com os respectivos resultados (controles, $F=4,3\%$, DB sem UG=10% e DB com UG=12,9%).

No Quadro 15, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com risco de apresentarem envolvimento cutâneo (EC) foram o HLA-A*26 (Frequência=8,6%, $p=0,0020$), HLA-B*15 (Frequência = 39,7%, $p=0,0008$) e o HLA-C*02 (Frequência=36,2%, $p=0,0001$). Como protetores, foram observados o HLA-B*44 (Frequência=14,3%, $p=0,0353$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=7,1%, $p=0,0503$).

O alelo HLA-B*51 aparece, mas em frequência baixa quando comparado aos controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem EC (14,3%) e os com envolvimento cutâneo ($F=25,9\%$).

Quadro 14 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem úlcera genital (UG)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
	n	freq	n	freq	n	freq		p	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%
A*02	64	39,0%	5	50,0%	31	50,0%	0,2911	0,3550				0,0904				0,6325			
A*03	21	12,8%	1	10,0%	3	4,8%	0,2211	0,6318				0,0616				0,4578			
A*23	23	14,0%	2	20,0%	11	17,7%	0,7179	0,4355				0,3067				0,5782			
A*24	24	14,6%	1	10,0%	12	19,4%	0,6026	0,5645				0,2505				0,4218			
A*26	7	4,3%	1	10,0%	8	12,9%	0,0646	0,3835				0,0160	3,30	1,11	9,99	0,6356			
A*33	19	11,6%	1	10,0%	7	11,3%	0,9875	0,6776				0,5784				0,6934			
B*15	34	20,7%	4	40,0%	27	43,6%	0,0019	0,1493				0,0007	2,93	1,56	5,53	0,5575			
B*27	9	5,5%	1	10,0%	7	11,3%	0,3030	0,4557				0,0761				0,6934			
B*35	27	16,5%	4	40,0%	7	11,3%	0,0704	0,0796				0,2261				0,0398	0,20	0,04	0,97
B*44	32	19,5%	1	10,0%	4	6,5%	0,0483	0,4012				0,0105	0,29	0,08	0,79	0,5375			
B*51	24	14,6%	1	10,0%	16	25,8%	0,1160	0,5645				0,0412	2,02	0,97	4,14	0,2561			
B*57	6	3,7%	0	0,0%	4	6,5%	0,5150	0,6973				0,2804				0,5422			
C*02	22	13,4%	4	40,0%	23	37,1%	0,0001	0,0442	4,25	0,99	16,78	0,0001	3,78	1,90	7,56	0,5608			
C*14	5	3,1%	1	10,0%	6	9,7%	0,0993	0,3027				0,0483	3,39	0,95	12,49	0,6662			
C*15	13	7,9%	0	0,0%	7	11,3%	0,4442	0,4501				0,2177				0,3338			
C*18	6	3,7%	0	0,0%	3	4,8%	0,7465	0,6973				0,4685				0,6341			
DQB1*03	75	45,7%	3	30,0%	38	61,3%	0,0526	0,2631				0,0261	1,87	1,03	3,44	0,0660			
DQB1*04	22	13,4%	1	10,0%	10	16,1%	0,8133	0,6091				0,3711				0,5239			
DQB1*06	74	45,1%	4	40,0%	22	35,5%	0,4199	0,5086				0,1233				0,5213			
DRB1*09	2	1,2%	0	0,0%	4	6,5%	0,0727	0,8880				0,0496	5,54	0,96	44,18	0,5422			

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

Quadro 15 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento cutâneo (EC)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
HLA-	n	freq	n	freq	n	freq	p	P	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95
A*02	64	39,0%	9	64,3%	27	46,6%	0,1408	0,0388	2,80	0,90	9,58	0,1983				0,1268			
A*03	21	12,8%	0	0,0%	4	6,9%	0,1880	0,1604				0,1633				0,4124			
A*23	23	14,0%	3	21,4%	10	17,2%	0,6764	0,3346				0,3456				0,4872			
A*24	24	14,6%	2	14,3%	11	19,0%	0,7298	0,6384				0,2798				0,5128			
A*26	7	4,3%	4	28,6%	5	8,6%	0,0020	0,0059	8,75	1,96	35,83	0,1759				0,0650			
A*33	19	11,6%	1	7,1%	7	12,1%	0,8688	0,5160				0,5436				0,5118			
B*15	34	20,7%	8	57,1%	23	39,7%	0,0008	0,0051	5,04	1,60	16,52	0,0046	2,50	1,30	4,80	0,1877			
B*27	9	5,5%	3	21,4%	5	8,6%	0,0767	0,0560				0,2878				0,1804			
B*35	27	16,5%	0	0,0%	11	19,0%	0,2171	0,0907				0,4005				0,0753			
B*44	32	19,5%	2	14,3%	3	5,2%	0,0353	0,4768				0,0057	0,23	0,05	0,70	0,2480			
B*51	24	14,6%	2	14,3%	15	25,9%	0,1450	0,6384				0,0447	2,03	0,96	4,21	0,2968			
B*57	6	3,7%	0	0,0%	4	6,9%	0,4136	0,6072				0,2473				0,4124			
C*02	22	13,4%	6	42,9%	21	36,2%	0,0001	0,0064	4,78	1,43	15,46	0,0003	3,64	1,80	7,38	0,3262			
C*14	5	3,1%	3	21,4%	4	6,9%	0,0084	0,0173	8,45	1,49	41,68	0,1832				0,1282			
C*15	13	7,9%	1	7,1%	6	10,3%	0,8365	0,6967				0,2851				0,5888			

Quadro 15 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento cutâneo (EC)
(conclusão)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
	n	freq	n	freq	n	freq		p	P	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%
C*18	6	3,7%	0	0,0%	3	5,2%	0,6512	0,6072				0,4314				0,5174			
DQB1*03	75	45,7%	8	57,1%	33	56,9%	0,2840	0,2932				0,0952				0,4967			
DQB1*04	22	13,4%	2	14,3%	9	15,5%	0,9238	0,5906				0,4203				0,6377			
DQB1*06	74	45,1%	5	35,7%	21	36,2%	0,4350	0,3482				0,1526				0,6145			
DRB1*09	2	1,2%	2	14,3%	2	3,5%	0,0103	0,0316	13,03	1,27	134,40	0,2800				0,1677			
DRB1*15	32	19,5%	1	7,1%	4	6,9%	0,0503	0,2254				0,0164	0,31	0,09	0,85	0,6725			

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

No Quadro 16, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com risco de apresentarem envolvimento articular (EA) foram o HLA-B*15 (Frequência=33,3%, $p=0,0002$) e o *HLA-C*02* (Frequência=31,0%, $p=0,0000$). Como protetores, foram observados o *HLA-B*44* (Frequência=0,0%, $p=0,0197$), o HLA-DQB1*06 (Frequência=53,3%, $p=0,0192$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=13,3%, $p=0,0228$). Os alelos HLA-B*51 e o A*26 aparecem, mas em frequências baixas, sendo o primeiro quando comparados aos controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem EA (20%) e os com envolvimento articular ($F=26,2\%$), e o segundo com os respectivos resultados (controles, $F=4,3\%$, DB sem EA=6,7% e DB com EA=16,7%).

No Quadro 17, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com risco de apresentarem manifestação neurológica (MN) foram o HLA-B*15 (Frequência=47,4%, $p=0,0017$) e o HLA-C*02 (Frequência=47,4%, $p=0,0001$). Como protetores, foram observados o HLA-B*44 (Frequência=7,6%, $p=0,0490$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=1,9%, $p=0,0072$).

Os alelos HLA-B*51 e o A*26 aparecem, mas em frequências baixas, sendo o primeiro quando comparados aos controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem MN (26,4%) e os com manifestação neurológica ($F=15,8\%$), e o segundo com os respectivos resultados (controles, $F=4,3\%$, DB sem MN=13,2% e DB com MN=10,5%).

No Quadro 18, os alelos HLA encontrados para o grupo dos pacientes com DB sistêmica com risco de apresentarem trombose venosa profunda (TVP) foram o HLA-B*15 (Frequência=40,0%, $p=0,0019$) e o HLA-C*02 (Frequência=40,0%, $p=0,0001$). Como protetores, foram observados o HLA-B*44 (Frequência=7,0%, $p=0,0503$) e o HLA-DRB1*15 (Frequência=5,3%, $p=0,0376$). Os alelos HLA-B*51 e o A*26 aparecem, mas em frequências baixas, sendo o primeiro quando comparados aos controles ($F=14,6\%$), os pacientes com DB sem TVP (26,3%) e os com trombose venosa profunda ($F=13,3\%$), e o segundo com os respectivos resultados (controles, $F=4,3\%$, DB sem TVP=12,3% e DB com TVP=13,3%).

Quadro 16 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento articular (EA)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com				
	n	freq	n	freq	n	freq		p	P	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95
A*02	64	39,0%	14	46,7%	22	52,4%	0,2589	0,2783				0,0827				0,4057				
A*03	21	12,8%	1	3,3%	3	7,1%	0,2182	0,1100				0,2325				0,4436				
A*23	23	14,0%	8	26,7%	5	11,9%	0,1671	0,0762				0,4729				0,0984				
A*24	24	14,6%	4	13,3%	9	21,4%	0,5193	0,5568				0,1990				0,2879				
A*26	7	4,3%	2	6,7%	7	16,7%	0,0171	0,4187				0,0060	4,44	1,41	14,05	0,1847				
A*33	19	11,6%	3	10,0%	5	11,9%	0,9638	0,5472				0,5677				0,5567				
B*15	34	20,7%	17	56,7%	14	33,3%	0,0002	0,0001	4,95	2,18	11,43	0,0672				0,0418	0,39	0,14	1,02	
B*27	9	5,5%	0	0,0%	8	19,1%	0,0027	0,2129				0,0055	4,02	1,39	11,44	0,0099	Undefined	1,77	Undefined	
B*35	27	16,5%	5	16,7%	6	14,3%	0,9392	0,5786				0,3796				0,5166				
B*44	32	19,5%	0	0,0%	5	11,9%	0,0197	0,0027	0,00	0,00	0,46	0,1798				0,0608				
B*51	24	14,6%	6	20,0%	11	26,2%	0,1944	0,2297				0,0646				0,2809				
B*57	6	3,7%	1	3,3%	3	7,1%	0,5858	0,6977				0,2696				0,4436				
C*02	22	13,4%	14	46,7%	13	31,0%	0,0000	0,0001	5,58	2,37	13,19	0,0091	2,88	1,27	6,38	0,1334				
C*14	5	3,1%	3	10,0%	4	9,5%	0,0990	0,1089				0,0862				0,6237				
C*15	13	7,9%	2	6,7%	5	11,9%	0,6613	0,5821				0,2930				0,3763				
C*18	6	3,7%	1	3,3%	2	4,8%	0,9359	0,6977				0,5111				0,6256				
DQB1*03	75	45,7%	15	50,0%	26	61,9%	0,1730	0,4072				0,0445	1,92	0,96	3,92	0,2222				
DQB1*04	22	13,4%	4	13,3%	7	16,7%	0,8581	0,6006				0,3729				0,4834				

Quadro 16 – Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem envolvimento articular (EA) (conclusão)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
	n	freq	n	freq	n	freq		p	P	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%
DQB1*06	74	45,1%	16	53,3%	10	23,8%	0,0192	0,2639				0,0087	0,38	0,17	0,81	0,0101	0,28	0,10	0,76
DRB1*09	2	1,2%	2	6,7%	2	4,8%	0,1318	0,1137				0,1853				0,5564			
DRB1*15	32	19,5%	4	13,3%	1	2,4%	0,0228	0,3029				0,0029	0,10	0,00	0,56	0,0924			

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

Quadro 17 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem manifestação neurológica (MN)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2		Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
	n	freq	n	freq	n	freq	p	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	
A*02	64	39,0%	26	49,1%	10	52,6%	0,2806	0,1298				0,1843				0,5000				
A*03	21	12,8%	3	5,7%	1	5,3%	0,2493	0,1134				0,2999				0,7154				
A*23	23	14,0%	10	18,9%	3	15,8%	0,6937	0,2582				0,5275				0,5336				
A*24	24	14,6%	9	17,0%	4	21,1%	0,7340	0,4134				0,3261				0,4664				
A*26	7	4,3%	7	13,2%	2	10,5%	0,0632	0,0181	3,39	1,09	10,60	0,2367				0,5596				
A*33	19	11,6%	6	11,3%	2	10,5%	0,9901	0,4919				0,6244				0,6467				
B*15	34	20,7%	22	41,5%	9	47,4%	0,0017	0,0030	2,70	1,38	5,27	0,0141	3,41	1,25	9,26	0,4294				
B*27	9	5,5%	8	15,1%	0	0,0%	0,0282	0,0187	3,04	1,07	8,55	0,3642				0,0741				
B*35	27	16,5%	7	13,2%	4	21,1%	0,7085	0,3723				0,4063				0,3173				
B*44	32	19,5%	4	7,6%	1	5,3%	0,0490	0,0286	0,34	0,10	0,94	0,1053				0,6027				
B*51	24	14,6%	14	26,4%	3	15,8%	0,1416	0,0430	2,09	0,97	4,41	0,5560				0,2738				
B*57	6	3,7%	1	1,9%	3	15,8%	0,0286	0,4566				0,0536				0,0537				
C*02	22	13,4%	18	34,0%	9	47,4%	0,0001	0,0013	3,30	1,58	6,85	0,0010	5,73	2,04	16,04	0,2226				
C*14	5	3,1%	5	9,4%	2	10,5%	0,0977	0,0669				0,1565				0,5993				
C*15	13	7,9%	5	9,4%	2	10,5%	0,8916	0,4598				0,4780				0,5993				
C*18	6	3,7%	0	0,0%	3	15,8%	0,0085	0,1821				0,0536				0,0162	Undefined	1,73	Undefined	
DQB1*03	75	45,7%	33	62,3%	8	42,1%	0,0911	0,0262	1,95	1,04	3,73	0,4797				0,1055				
DQB1*04	22	13,4%	7	13,2%	4	21,1%	0,6505	0,5877				0,2740				0,3173				
DQB1*06	74	45,1%	19	35,9%	7	36,8%	0,4340	0,1523				0,3313				0,5747				
DRB1*09	2	1,2%	3	5,7%	1	5,3%	0,1492	0,0951				0,2816				0,7154				
DRB1*15	32	19,5%	1	1,9%	4	21,1%	0,0072	0,0006	0,08	0,00	0,44	0,5374				0,0155	13,25	1,54	348,62	

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

Quadro 18 - Distribuição dos grupos alélicos HLA com diferença entre pacientes com ou sem trombose venosa profunda (TVP)

Alelo	Controle		Behcet sem		Behcet com		x2	Controle x Behcet sem				Controle x Behcet com				Behcet sem x Behcet com			
	n	freq	n	freq	n	freq		p	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%	0,95	p	OR	5%
A*02	64	39,0%	33	57,9%	3	20,0%	0,0089	0,0104	2,14	1,16	3,99	0,1172				0,0091	0,19	0,04	0,70
A*03	21	12,8%	3	5,3%	1	6,7%	0,2465	0,0866				0,4240				0,6160			
A*23	23	14,0%	12	21,1%	1	6,7%	0,2822	0,1490				0,3723				0,1841			
A*24	24	14,6%	11	19,3%	2	13,3%	0,6830	0,2630				0,6247				0,4574			
A*26	7	4,3%	7	12,3%	2	13,3%	0,0677	0,0248	3,12	1,00	9,73	0,1674				0,6031			
A*33	19	11,6%	7	12,3%	1	6,7%	0,8267	0,5271				0,4799				0,4694			
B*15	34	20,7%	25	43,9%	6	40,0%	0,0019	0,0008	2,97	1,55	5,70	0,0869				0,4013			
B*27	9	5,5%	6	10,5%	2	13,3%	0,2855	0,1089				0,2319				0,5306			
B*35	27	16,5%	8	14,0%	3	20,0%	0,8333	0,4212				0,4760				0,4121			
B*44	32	19,5%	4	7,0%	1	6,7%	0,0503	0,0183	0,31	0,09	0,87	0,1940				0,7007			
B*51	24	14,6%	15	26,3%	2	13,3%	0,1223	0,0396	2,08	0,98	4,32	0,6247				0,2452			
B*57	6	3,7%	3	5,3%	1	6,7%	0,7783	0,4219				0,4640				0,6160			
C*02	22	13,4%	21	36,8%	6	40,0%	0,0001	0,0002	3,74	1,84	7,60	0,0093	4,25	1,29	13,32	0,4102			
C*14	5	3,1%	6	10,5%	1	6,7%	0,0828	0,0358	3,71	1,04	13,74	0,4131				0,5490			
C*15	13	7,9%	5	8,8%	2	13,3%	0,7686	0,5162				0,3645				0,4510			
C*18	6	3,7%	2	3,5%	1	6,7%	0,8361	0,6568				0,4640				0,5094			
DQB1*03	75	45,7%	34	59,7%	7	46,7%	0,1904	0,0486	1,75	0,95	3,26	0,5769				0,2696			
DQB1*04	22	13,4%	9	15,8%	2	13,3%	0,9030	0,4022				0,6277				0,5879			
DQB1*06	74	45,1%	18	31,6%	8	53,3%	0,1377	0,0504				0,3653				0,1052			
DRB1*09	2	1,2%	2	3,5%	2	13,3%	0,0148	0,2743				0,0358	12,06	1,18	123,78	0,1894			
DRB1*15	32	19,5%	3	5,3%	2	13,3%	0,0376	0,0064	0,23	0,05	0,71	0,4291				0,2773			

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

No Quadro 19 apresentam-se os resultados obtidos em relação a distribuição dos grupos alélicos HLA de acordo com início da doença (ID), número de manifestações sistêmicas (NMS) e tempo de doença (TD) de Behçet. São divididas em alelos de risco (R) e de proteção (P), sendo que todos apresentaram ambos os alelos (R e P).

Quadro 19 - Alelos HLA e início da doença (ID), número de manifestações sistêmicas (NMS) e tempo de Doença (TD) de Behçet

Manifestação	HLA	R/P	Sem		Com		Fisher		Bonferoni
			n	%	n	%	OR (5 -95%)	P	
Idade Início	B*18	Proteção	5	13,5	0	0,0	-	0,031	0,748
	C*07	Proteção	15	40,5	7	20,0	0,37 (0,13-1,05)	0,050	0,603
	DQB1*06	Risco	9	24,3	17	48,6	2,94 (1,08-8,00)	0,029	0,143
	DRB1*15	Risco	0	0,0	5	14,3	-	0,023	0,302
NMS	A*23	Proteção	9	30,0	4	9,5	0,25 (0,07-0,90)	0,028	0,507
	B*14	Risco	0	0,0	6	14,3	-	0,034	0,806
	C*01	Risco	0	0,0	6	14,3	-	0,034	0,403
Tempo de Doença	B*35	Proteção	10	25,6	1	3,0	0,09 (0,01-0,75)	0,007	0,180
	C*04	Proteção	16	41,0	3	9,1	0,14 (0,94-0,55)	0,002	0,024
	DQA1*01	Proteção	27	69,2	15	45,5	0,37 (0,14-0,97)	0,036	0,215
	DQA1*02	Risco	5	12,8	11	33,3	3,40 (1,04-11,12)	0,036	0,214
	DQB1*03	Risco	18	46,2	23	69,7	2,68 (1,01-7,10)	0,038	0,188
	DQB1*06	Proteção	18	46,2	8	24,2	0,37 (0,13-1,03)	0,045	0,227

Legenda: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

Fonte: O autor, 2022.

4 DISCUSSÃO

DB é uma doença pouco frequente, mas de grande importância pelo seu impacto na qualidade de vida de indivíduos em idade produtiva, principalmente, quando há comprometimento neurológico e, no caso, oftalmológico pode levar a perda completa ou diminuição severa da acuidade visual^(24,84). Ao avaliar o número de casos de MO, principalmente uveíte posterior, nossos resultados foram concordantes com a frequência relatada na literatura^(46, 85).

Trata-se de uma doença onde não há um marcador sorológico conhecido para fins de classificação e/ou confirmar o diagnóstico. Também não dispomos de marcadores de risco prognóstico no de extensão e gravidade de envolvimento de órgãos específicos⁽⁸⁶⁾. Diante disso, realizamos esse estudo em uma população miscigenada brasileira do Rio de Janeiro e de São Paulo com resultados antes não relatados que acreditamos ser de grande relevância científica e de saúde pública.

Um estudo imunogenético em uma população miscigenada é um tema de grande importância, pois identifica genes de verdadeira penetrância relacionados com envolvimento específicos ou, mesmo, demonstração de proteção em relação a determinados achados⁽⁸⁷⁾.

O alelo HLA-A*26 tem sido descrito em outras populações⁽⁴⁷⁾ como sendo de risco para o desenvolvimento da DB, mas que não ocorreu em uma frequência significativa após a correção pelo teste de Bonferroni em nossa amostragem.

A descoberta original desse estudo foi que os alelos HLA-C*02, -B*15 e -DQB1*03 foram associados a um maior risco de DB com MO, e os alelos HLA-A*03 e -DRB1*15 demonstraram serem protetores. Além disso, o HLA-C*02 foi observado em nossa população relacionado a outras manifestações úlceras genitais ($p < 0,001$; OR=3,78), manifestação cutânea ($p < 0,001$; OR=3,64), envolvimento articular ($p < 0,009$; OR=2,88), manifestação neurológica ($p < 0,001$; OR=5,73) e trombose venosa profunda ($p < 0,009$; OR=4,25). No entanto há relatos na literatura sobre o HLA-C*02 e -B*15 como fatores de risco para a DB com MO. Em contraste, Choukri et al.⁽⁸⁸⁾ citaram o HLA-B*15 como fator predisponente para DB sistêmica para DB sistêmica, com 25,6% dos pacientes versus 11,7% dos controles (OR=2,59, $p = 0,014$) e Takeuchi et al.⁽⁸⁸⁾ descreveram o HLA-B*15 com fator de risco.

O alelo HLA-B*51 já era bastante conhecido como um marcador encontrado com maior frequência em pacientes com DB em diversas etnias^(2,32,64). Também observamos o HLA-B*51 e DQB1*03 em pacientes com DB e MO, de acordo com estudos anteriores⁽⁸⁹⁾. Palma et al.⁽⁹⁰⁾ relataram que o antígeno HLA-B*51 foi o mais frequentemente observado em homens com MO e que o HLA-DQB1*03:03 foi associado a uveíte de má evolução. Mizuki et al.⁽⁵¹⁾ observaram uma alta frequência alélica do HLA-DQB1*03:03 em pacientes com DB. Em um estudo egípcio, o HLA-B*51:08 foi o alelo de suscetibilidade mais comum e teve um prognóstico quando os pacientes tinham MO⁽⁸⁶⁾. Em um estudo brasileiro, o HLA-B*51:01 foi observado com mais frequência nos pacientes com MO (93.3% vs. 60.3%, $p=0.014$)⁽⁷⁶⁾. Horie et al.⁽³²⁾ descreveram que a positividade do HLA-B*51 estava associada com uveítes e neuro-Behçet. Os genes HLA têm sido associados algumas formas de uveítes, incluindo a pars planite (HLA-DR15), como sendo um fator de risco⁽⁹¹⁾; entretanto, em nosso estudo, o HLA-DRB1*15 foi protetor da MO. Por outro lado, Takeuchi et al.⁽⁸⁹⁾ citou o alelo HLA-A*03 como sendo protetor da DB, e Ombrello et al.⁽⁷⁴⁾ realizaram uma análise minuciosa dos tipos de HLA de classe I em controles e pacientes com DB na população turca e revelaram a associação do HLA-A*03 como sendo protetor. O alelo HLA-A*26 já foi descrito em outras populações^(47,66,67) como de risco para o desenvolvimento da DB, mas não ocorreu com frequência significativa após a correção pelo teste de Bonferroni em nossa população estudada. No mesmo estudo⁽⁸⁹⁾, foi relatado que os portadores do HLA-A*26 apresentaram maior risco de iridociclite e retinocoroidite. Entretanto, esta MO foi mais frequente em homens. Kuroyanagi et al.⁽⁹²⁾ demonstraram a associação entre o HLA-A*26 e a resposta clínica a terapia com infliximabe em pacientes japoneses com uveíte e concluíram que os portadores do HLA-A*26:01 tiveram a melhor acuidade visual após esse tratamento. Recentemente, Su et al.⁽⁹³⁾ identificaram o HLA-A*26 como um novo alelo de risco para o desenvolvimento de uveíte na população chinesa.

Porém, um estudo avaliando o painel completo do HLA e sua correlação com achados clínicos em um número aceitável de pacientes com DB bem caracterizados, como o nosso, não havia ainda sido realizado. Encontramos diferenças na distribuição alélica baseado em influência cor/raça e que são comprovadas pelo teste da ancestralidade em livros e artigos de genética populacional^(83,94). Foi incluído o teste para diferenciar a possível influência da autodeclaração da cor/raça, uma vez que, no grupo controle foi evidenciada uma distribuição alélica distinta entre

os subgrupos classificados quanto a autodeclaração e que não foi observada no grupo com DB. Esse fato, nos fez refletir que a miscigenação genética da população estudada revelou a penetrância dos marcadores alélicos, pois mesmo sendo descrito em alta frequência nas populações mais estudadas (asiáticas, caucasianas, turca e do oriente médio), na nossa amostragem esse alelo mostrou-se presente, mas com baixa frequência nos pacientes com DB (23,6%) contra os controles (19,6%). Esse fato, leva-nos a crer que a miscigenação racial brasileira influenciou no resultado obtido. Antes descrita como vinculada a “Rota da Seda, a DB sofreu, provavelmente, as alterações nos grupos alélicos no Brasil devido seu processo de miscigenação com os Ameríndios, Afrodescendentes e a colonização por Caucasianos, como também , os imigrantes Turcos/Oriente Médio⁽⁷⁶⁾.

Muito provavelmente, a nossa característica de uma população mestiça influenciou nos achados obtidos, demonstrado com a realização pela primeira vez para os loci C, DQB1 e DRB1. Trata-se do primeiro estudo desenvolvido com a população brasileira/mundial e mestiça para a análise da tipagem do HLA de classes I e II da DB e que revelou resultados estatisticamente significantes para determinados alelos de risco e outros protetores, tanto para a manifestação sistêmica, quanto para a oftalmológica. Obtivemos resultados da classe I e classe II que antes não foram relatados em outros estudos, conforme as referências bibliográficas. Os alelos encontrados foram iguais para ambos os grupos dos pacientes com DB com e sem MO. Nós achamos como de risco para DB com MO o HLA-B*15, o -C*02 e o -DQB1*03 e como protetores o HLA-A*03 e o -DRB1*15.

Com esses achados e mais estudos que comprovem, poderemos usar essas informações como um potencial marcador de risco da doença e/ou provável prognóstico para acompanhar com maior frequência, objetivando a melhor qualidade de vida e prevenção da baixa visual irreversível até a cegueira dos nossos pacientes.

CONCLUSÃO

Neste primeiro estudo realizado com a população multiétnica brasileira, os alelos encontrados em ambos os grupos de pacientes com DB com e sem OM foram os mesmos. Descrevemos como de risco para OM, os HLA-B*15, -C*02, e -DQB1*03 e como protetores foram -C*03 e -DRB1*15.

REFERÊNCIAS

1. Bulur I, Onder M. Behcet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):421-34.
2. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):567-75.
3. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19.
4. Alpsoy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620-32.
5. Rosenbaum JT, Dick AD. *The Eyes Have It: A Rheumatologist's View of Uveitis*. Arthritis Rheumatol. 2018.
6. Uygunoglu U, Siva A. Behcet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):35.
7. Muhammad JS, Ishaq M, Ahmed K. Genetics and Epigenetics Mechanism in the Pathogenesis of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(1):7-13.
8. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:137-48.
9. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome*. 2018;6(1):135.
10. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Methods in molecular biology*. 2018;1802:11-29.
11. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential Infectious Etiology of Behcet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:595380.
12. Zhao C, Yang P, He H, Lin X, Du L, Zhou H, et al. Retinal S-antigen Th1 cell epitope mapping in patients with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(4):555-60.
13. Zhao C, Yang P, He H, Lin X, Li B, Zhou H, et al. S-antigen specific T helper type 1 response is present in Behcet's disease. *Mol Vis*. 2008;14:1456-64.
14. Yamamoto JH, Fujino Y, Lin C, Nieda M, Juji T, Masuda K. S-antigen specific T cell clones from a patient with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(12):927-32.
15. Accorinti M, Pesci FR, Pirraglia MP, Abicca I, Pivetti-Pezzi P. Ocular Behcet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):29-36.

16. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Duzgun N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behcet's disease. *Nat Genet.* 2013;45(3):319-24.
17. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.
18. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 2007;48(4):573-85.
19. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452-64.
20. Blake T, Pickup L, Carruthers D, Damato EM, Denniston A, Hamburger J, et al. Birmingham Behcet's service: classification of disease and application of the 2014 International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) to a UK cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):101.
21. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, Shahram F, Shams H, Nadji A, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(6):594-605.
22. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-47.
23. Cunningham ET, Jr., Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Okada AA, Bodaghi B, Zierhut M. Behcet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):2-6.
24. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):373-80.
25. Snell GD. The major histocompatibility complex: its evolution and involvement in cellular immunity. *Harvey Lect.* 1980;74:49-80.
26. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Ninth edition. Amsterdam:Elsevier; 2017.
27. Dausset J. Biologic role of the HLA system. HLA complex in human biology in the light of associations with disease. *Transplant Proc.* 1977;9(1):523-9.
28. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(9):558-70.
29. Moll JM. Pathogenetic mechanisms in B27 associated diseases. *Br J Rheumatol.* 1983;22(4):93-103.
30. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther.* 2018;5(1):5-20.
31. Houman MH, Bel Feki N. [Pathophysiology of Behcet's disease]. *Rev Med Interne.* 2014;35(2):90-6.

32. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, et al. HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behcet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):37-40.
33. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2016: Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):10-22.
34. Gul A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-8.
35. Ortiz-Fernandez L, Garcia-Lozano JR, Montes-Cano MA, Conde-Jaldon M, Ortego-Centeno N, Garcia-Hernandez FJ, et al. Lack of association of TNFAIP3 and JAK1 with Behcet's disease in the European population. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):S36-9.
36. Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behcet's disease in HLA-B*51 carriers. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2208-11.
37. Zhou Y, Yu H, Hou S, Fang J, Qin J, Yuan G, et al. Association of a NOS3 gene polymorphism with Behcet's disease but not with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Han Chinese. *Mol Vis*. 2016;22:311-8.
38. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens*. 1999;54(3):264-72.
39. Lee YH, Song GG. Associations between major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease. A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015;74(8):714-21.
40. Zhang J, Liao D, Yang L, Hou S. Association between Functional MICA-TM and Behcet's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:21033.
41. Wei F, Zhang YU, Li W. A meta-analysis of the association between Behcet's disease and MICA-A6. *Biomed Rep*. 2016;4(6):741-5.
42. Yue Y, Zhang J, Yang L, Liu S, Qi J, Cao Q, et al. Association of Long Noncoding RNAs Polymorphisms With Ankylosing Spondylitis, Vogt-Koyanagi-Harada Disease, and Behcet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):1158-66.
43. Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, Chen MS, Wen MS, Tsai HY, et al. [Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmological departments]. *J Formos Med Assoc*. 1990;89(5):413-7.
44. Itoh Y, Inoko H, Kulski JK, Sasaki S, Meguro A, Takiyama N, et al. Four-digit allele genotyping of the HLA-A and HLA-B genes in Japanese patients with Behcet's disease by a PCR-SSOP-Luminex method. *Tissue Antigens*. 2006;67(5):390-4.

45. Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, et al. Genetic association of HLA-A*2601 with ocular Behcet's disease in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):S39-44.
46. Hou S, Kijlstra A, Yang P. Molecular Genetic Advances in Uveitis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:283-98.
47. Kang EH, Park JW, Park C, Yu HG, Lee EB, Park MH, et al. Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of ocular Behcet's disease. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1363-7.
48. Visscher PM. Challenges in understanding common disease. *Genome Med*. 2017;9(1):112.
49. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):5-22.
50. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet*. 2010;42(8):698-702.
51. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(8):703-6.
52. Carapito R, Shahram F, Michel S, Le Gentil M, Radosavljevic M, Meguro A, et al. On the genetics of the Silk Route: association analysis of HLA, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions with Behcet's disease in an Iranian population. *Immunogenetics*. 2015;67(5):289-93.
53. Kang EH, Kim S, Park MY, Choi JY, Choi IA, Kim MJ, et al. Behcet's disease risk association fine-mapped on the IL23R-IL12RB2 intergenic region in Koreans. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):227.
54. Qin X, Xu J, Wu Z, Sun F, Chen H, Zheng W, et al. Association study of rs924080 and rs11209032 polymorphisms of IL23R-IL12RB2 in a Northern Chinese Han population with Behcet's disease. *Human immunology*. 2016;77(12):1284-90.
55. Yu H, Zheng M, Zhang L, Li H, Zhu Y, Cheng L, et al. Identification of susceptibility SNPs in IL10 and IL23R-IL12RB2 for Behcet's disease in Han Chinese. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):621-7.
56. Montes-Cano MA, Conde-Jaldon M, Garcia-Lozano JR, Ortiz-Fernandez L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, et al. HLA and non-HLA genes in Behcet's disease: a multicentric study in the Spanish population. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):145.
57. Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):614-7.

58. Lee YH, Song GG. Associations between eNOS polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(10):1266-71.
59. Gul A. Genetics of Behcet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):56-63.
60. Song YW, Kang EH. Behcet's disease and genes within the major histocompatibility complex region. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):178-85.
61. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3):178-88.
62. Desbois AC, Terrada C, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. [Ocular manifestations in Behcet's disease]. *Rev Med Interne.* 2018;39(9):738-45.
63. Taylor SR, Singh J, Menezo V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behcet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(6):1059-66.
64. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:42.
65. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, Ben Salem T, Khanfir MS, Ben Ghorbel I, et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):347-9.
66. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, et al. HLA-A26 is a risk factor for Behcet's disease ocular lesions. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):214-8.
67. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kuwata S, Nishi A, et al. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behcet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-55.
68. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):49.
69. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):747-54.
70. Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E, et al. A strong association between HLA-B*5101 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens.* 1997;50(1):57-60.
71. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, et al. Significant associations of HLA-B*5101 and B*5108, and lack of association of class II alleles with Behcet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens.* 1999;54(6):565-71.
72. Kilmartin DJ, Finch A, Acheson RW. Primary association of HLA-B51 with Behcet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(8):649-53.

73. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Yoshida M, et al. HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens*. 2001;57(5):457-62.
74. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(24):8867-72.
75. Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJ, Jones J, Takeshita LY, Ortega-Rivera ND, Del Cid-Pavon GM. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acid Research*. 2020;48:D783-8.
76. Belem J, Fraga AM, Andrade LEC, de Souza AWS. HLA-B*51 and its main subtypes in Brazilian patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):53-9.
77. Oliveira AC, Buosi AL, Dutra LA, de Souza AW. Behcet disease: clinical features and management in a Brazilian tertiary hospital. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(8):416-20.
78. Neves FS, Fylyk SN, Lage LV, Ishioka S, Goldenstein-Schainberg C, Sakai P, et al. Behcet's disease: clinical value of the video capsule endoscopy for small intestine examination. *Rheumatol Int*. 2009;29(5):601-3.
79. Sachetto Z, Mahayri N, Ferraz RH, Costallat LT, Bertolo MB. Behcet's disease in Brazilian patients: demographic and clinical features. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):2063-7.
80. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(5):474-83.
81. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
82. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010;10(3):564-7.
83. Halagan M, Oliveira DC, Maiers M, Fabreti-Oliveira RA, Moraes MEH, Visentainer JEL, et al. The distribution of HLA haplotypes in the ethnic groups that make up the Brazilian Bone Marrow Volunteer Donor Registry (REDOME). *Immunogenetics*. 2018;70(8):511-22.
84. Banerjee M, Saluja G, Phuljhere S, Samdani A. Surprise of Behçet's disease in a patient with bilateral disc oedema and the role of OCT. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(5):e234693. DOI:10.1136/bcr-2020-234693.
85. Huang XF, Brown MA. Progress in the genetics of uveitis. *Genes Immun* 2022; 23:57-65.

86. Elfishawi M, Mossalam G, Augusto DG, Montero-Martin G, de Bruin H, Van de Pasch L, et al. Behçet disease, new insights in the disease associations and manifestations: a next-generation sequencing study. *Clin Exp Immunol.* 2021;204:144-51.
87. Hurley CK, Kempenich J, Wadsworth K, Sauter J, Hofmann JA, Schefzyk D, et al. Common, intermediate and well-documented HLA alleles in world populations: CIWD version 3.0.0. *HLA* 2020; 95:516-31.
88. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hue S, Caillat-Zucman S. HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol.* 2021 62:180-5. DOI:10. 1016/s0198-8859(00)00249-4.
89. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:137-48. DOI:10.1016/j.jaut.2015.08.013.
90. Castillo Palma MJ, Sanchez Roman J, Ocana Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López-Checa F. Serologic and molecular HLA typing in patients from Andalucía with Behcet's disease. Genetic and clinical correlations. *Med Clin (Barc).* 1996;106(4):121-5.
91. Du L, Kijlstra A, Yang P. Immune response genes in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:249-56. DOI:10.1080/09273940902999356.
92. Kuroyanagi K, Sakai T, Kohno H, Okano K, Akiyama G, Aoyagi R, et al. Association between the major histocompatibility complex and clinical response to infliximab therapy in patients with Behcet uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59(6):401-8.
93. Su G, Zhong Z, Zhou Q, Du L, Ye Z, Li F, et al. Identification of Novel Risk Loci for Behcet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):671-81.
94. Capittini C, Rebuffi C, Lenti MV, Di Sabatino A, Tinelli C, Martinetti M, et al. Global Meta-Analysis on the Association between Behcet Syndrome and Polymorphisms from the HLA Class I (A, B, and C) and Class II (DRB1, DQB1, and DPB1) Genes. *Dis Markers* 2021;2021: 9348697. doi:10.1155/2021/9348697.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – HUPE

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – HUPE

DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estou sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: **ANÁLISE DO PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET COM E SEM MANIFESTAÇÕES OCULARES.**

A Doença de Behçet é uma vasculite de causa desconhecida. A lesão do endotélio (camada de células interna dos vasos sanguíneos) é característica desta doença, o que pode estar relacionado a risco cardiovascular aumentado. Você é portador da Doença de Behçet e recebe tratamento para ela no HUPE. Este estudo objetiva correlacionar um marcador genético da Doença de Behçet com e sem as manifestações oculares, comparando-o com os resultados obtidos em trabalhos já realizados. Assim sendo, os pacientes e médicos estarão mais esclarecidos sobre o diagnóstico, permitindo um tratamento mais adequado e precoce evitando assim, complicações da Doença de Behçet. Os procedimentos para este estudo serão realizados da seguinte forma: 1) Consulta com a equipe da reumatologia com entrevista, anotação dos dados clínicos do paciente (como a medida da pressão arterial, peso, altura e idade) e avaliação do estágio atual da Doença de Behçet, através de questionários e exame físico. 2) Coleta de sangue para avaliar o perfil do tipo do marcador genético da Doença de Behçet e esta pode ter leve sensação de dor no local da punção venosa e, raramente, discreto hematoma local que desaparece em poucos dias. 3) Consulta oftalmológica com entrevista e exames oftalmológicos (medida da visão, medida da pressão ocular com colírio anestésico, avaliação e fotografia da parte anterior do olho, fundo de olho com dilatação da pupila e retinoangiografia com corante de fluoresceína sódica através de punção venosa no braço a ser realizada no HUPE em dia agendado previamente.

O exame de fundo de olho com dilatação pupilar pode causar e você será orientado sobre:

a) Ficar com a visão embaçada por poucas horas,

- b) Dificuldade na claridade (fotofobia),
- c) Deve estar acompanhado,
- d) Não deve dirigir após o exame e
- e) Não realizar atividades que necessitem de uma visão boa até que a sua pupila volte ao normal.

A retinoangiografia com o corante de fluoresceína sódica será realizada pelo Dr. Francisco Assis de Andrade que é capacitado para realizá-lo e consta da punção venosa no braço, injeção do corante e fotos do fundo do olho.

As reações e riscos desse exame são:

- a) Náuseas e vômitos leves,
- b) Dor no local da punção venosa,
- c) Alergia ao corante de fluoresceína, que ocorre raramente, mas que será rapidamente solucionada com as medidas adequadas. Você será informado dos riscos, mesmo que mínimos, dos procedimentos oftalmológicos que serão realizados e terá a oportunidade de pensar e voltar em outro dia para realizá-lo ou não.

Rubrica

Caso você apresente algum problema em seus exames clínicos ou laboratoriais durante este estudo, você será acompanhado pela equipe de Reumatologia do HUPE, que tomará as atitudes necessárias para ajudá-lo (a).

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou perda de benefícios para você.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e do exame oftalmológico e da retinoangiografia com fluoresceína sódica estarão disponíveis para você no seu prontuário do HUPE e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será divulgado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Reumatologia do HUPE e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

A assinatura deste termo inclui a sua autorização para o armazenamento do seu sangue coletado neste estudo para possíveis outros projetos de pesquisa a serem realizados na instituição, onde serão observados todos os preceitos éticos e de sigilo exigidos por lei e fiscalizados pelo Conselho de Ética em Pesquisa do HUPE e/ou Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Sendo assim, afirmo que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. O pesquisador Francisco Assis de Andrade certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisador Francisco Assis de Andrade ou o professor orientador Roger Abramino Levy no telefone (21) 2587-6183 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, sito à Av. 28 de Setembro, 77 - térreo. Tel.: (21) 2587-6353.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura do (a) Participante	Data
ou Representante Legal		

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – UNIFESP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL SÃO PAULO – UNIFESP - EPM

Nome do paciente:

Registro hospitalar: _____

Estou sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: **ANÁLISE DO PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET COM E SEM MANIFESTAÇÕES OCULARES.**

A Doença de Behçet é uma vasculite de causa desconhecida. A lesão do endotélio (camada de células interna dos vasos sanguíneos) é característica desta doença, o que pode estar relacionado a risco cardiovascular aumentado. Você é portador da Doença de Behçet e recebe tratamento para ela no Hospital São Paulo. Este estudo objetiva correlacionar um marcador genético da Doença de Behçet com e sem as manifestações oculares, comparando-o com os resultados obtidos em trabalhos já realizados. Assim sendo, os pacientes e médicos estarão mais esclarecidos sobre o diagnóstico, permitindo um tratamento mais adequado e precoce evitando assim, complicações da Doença de Behçet. Os procedimentos para este estudo serão realizados da seguinte forma: 1) Consulta com a equipe da reumatologia com entrevista, anotação dos dados clínicos do paciente (como a medida da pressão arterial, peso, altura e idade) e avaliação do estágio atual da Doença de Behçet, através de questionários e exame físico. 2) Coleta de sangue para avaliar o perfil do tipo do marcador genético da Doença de Behçet e esta pode ter leve sensação de dor no local da punção venosa e, raramente, discreto hematoma local que desaparece em poucos dias. 3) Consulta oftalmológica com entrevista e exames oftalmológicos (medida da visão, medida da pressão ocular com colírio anestésico, avaliação e fotografia da parte anterior do olho, fundo de olho

com dilatação da pupila e retinoangiografia com corante de fluoresceína sódica através de punção venosa no braço a ser realizada no Hospital São Paulo em dia agendado previamente.

O exame de fundo de olho com dilatação pupilar pode causar e você será orientado sobre:

- f) Ficar com a visão embaçada por poucas horas,
- g) Dificuldade na claridade (fotofobia),
- h) Deve estar acompanhado,
- i) Não deve dirigir após o exame e
- j) Não realizar atividades que necessitem de uma visão boa até que a sua pupila volte ao normal.

A retinoangiografia com o corante de fluoresceína sódica será realizada pelo Dr. Kimble Matos que é capacitado para realizá-lo e consta da punção venosa no braço, injeção do corante e fotos do fundo do olho.

As reações e riscos desse exame são:

- d) Náuseas e vômitos leves,
- e) Dor no local da punção venosa,
- f) Alergia ao corante de fluoresceína, que ocorre raramente, mas que será rapidamente solucionada com as medidas adequadas. Você será informado dos riscos, mesmo que mínimos, dos procedimentos oftalmológicos que serão realizados e terá a oportunidade de pensar e voltar em outro dia para realizá-lo ou não.

Caso você apresente algum problema em seus exames clínicos ou laboratoriais durante este estudo, você será acompanhado pela equipe de Reumatologia do Hospital São Paulo, que tomará as atitudes necessárias para ajudá-lo (a).

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou perda de benefícios para você.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e do exame oftalmológico e da retinoangiografia com fluoresceína sódica estarão disponíveis para você no seu prontuário do Hospital São Paulo e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será divulgado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma

publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Reumatologia do Hospital São Paulo e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

A assinatura deste termo inclui a sua autorização para o armazenamento do seu sangue coletado neste estudo para possíveis outros projetos de pesquisa a serem realizados na instituição, onde serão observados todos os preceitos éticos e de sigilo exigidos por lei e fiscalizados pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Unifesp-EPM.

Sendo assim, afirmo que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. O pesquisador Francisco Assis de Andrade certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza que pode ser encontrado na Rua Botucatu, 740 – 3º andar. Telefone: (11) 5576-4239. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

Nome	Assinatura do (a) Participante	Data
ou Representante Legal		