

## *Espondilite anquilosante e uveíte: revisão*

Enéias Bezerra Gouveia<sup>1</sup>, Dório Elmann<sup>2</sup>, Maira Saad de Ávila Morales<sup>3</sup>

### RESUMO

O presente trabalho propõe uma revisão de epidemiologia, patogênese, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante e sua associação com alteração ocular com a devida condução da doença e suas manifestações. Os autores utilizaram em sua pesquisa os bancos de dados PubMed (MEDLINE), LILACS e Biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia. A espondilite anquilosante é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente o esqueleto axial, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva. Seu início costuma ocorrer por volta da segunda à terceira década de vida, preferencialmente em indivíduos do gênero masculino, caucasianos e HLA-B27-positivos. Sua etiologia e patogênese não são completamente elucidadas, e seu diagnóstico costuma ser tardio. O controle clínico e o tratamento são frequentemente satisfatórios. A uveíte anterior aguda é a manifestação extra-articular mais comum, ocorrendo em cerca de 20%–30% dos pacientes com espondilite anquilosante. Aproximadamente metade dos casos de uveíte anterior aguda está associada à presença do antígeno HLA-B27, podendo ser a primeira manifestação de uma doença reumatológica não diagnosticada, geralmente com boa resposta terapêutica e bom prognóstico. Concluímos que, para melhor avaliação e tratamento dos pacientes com uveíte, é importante maior integração entre oftalmologistas e reumatologistas.

**Palavras-chave:** espondilite anquilosante, uveíte anterior, HLA-B27, fator de necrose tumoral alfa.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) representa o protótipo de um grupo de doenças inflamatórias outrora conhecidas como espondiloartropatias, hoje denominadas espondiloartrites, que apresentam peculiaridades epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiológicas e imunogenéticas comuns. As espondiloartrites compreendem a EA, a artrite reativa (antigamente denominada Síndrome de Reiter), a artrite psoriásica, a espondiloartrite relacionada à doença inflamatória intestinal e a espondiloartrite indiferenciada.<sup>1</sup>

A EA é uma doença de caráter inflamatório, crônico e progressivo que afeta primariamente as articulações sacroilíacas e o esqueleto axial (coluna vertebral), e, com menor frequência, as articulações periféricas e outros órgãos extra-articulares, como olho, pele e sistema cardiovascular. As principais perdas funcionais ocorrem durante os primeiros 10 anos da doença.

Geralmente tem início na segunda à terceira década da vida, preferencialmente em indivíduos do gênero masculino, caucasianos e HLA-B27-positivos.<sup>1</sup>

Sua etiologia e patogênese não são completamente compreendidas, mas a hipótese prevalente envolve mediadores imunes como mecanismo principal, incluindo várias citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), interação entre a resposta das células T, fatores genéticos, fatores ambientais e antígenos bacterianos. Existe uma forte associação dessa doença com o HLA-B27. Aproximadamente 92% dos pacientes caucasianos portadores de EA são HLA-B27-positivos. Essa prevalência é menor em outros grupos étnicos.<sup>2,3</sup>

O uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e a prática de atividades físicas são o tratamento de escolha, embora sejam consideradas medidas paliativas, não alterando o curso da doença nem prevenindo dano estrutural. Nos sintomas refratários aos AINH, os corticoides são eventualmente usados em

Recebido em 29/08/2011. Aprovado, após revisão, em 27/06/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Sociedade Médica de Mossoró – SOMMOS.

1. Oftalmologista, Especialista em Uveítes, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP

2. Reumatologista, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Especialista em Reumatologia Geral, Faculdade de Medicina Paris – Lariboisiere – Saint Louis Université Paris VII

3. Mestre em Oftalmologia, Universidade de São Paulo – USP; Médica Colaboradora, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/Unifesp

Correspondência para: Enéias Bezerra Gouveia. Av. Rio Branco, 1456 – Centro. Mossoró, RN, Brasil. CEP: 59621-400. Email: ewazowzky@uol.com.br

casos específicos, assim como várias drogas antirreumáticas, entre elas a sulfassalazina, o metotrexato e, mais recentemente, os anti-TNF, que parecem ter papel modificador na evolução da doença.

Quanto às manifestações extra-articulares, a mais frequente é a uveíte anterior, observada em até 40% dos pacientes em um seguimento prolongado, geralmente associada à positividade do HLA-B27 e raramente cursando com sequelas.<sup>2-5</sup> As uveítes anteriores incluem termos conhecidos, como irite (inflamação relacionada à íris, com células inflamatórias na câmara anterior e sem acometimento do vítreo anterior), iridociclite (inflamação primária da íris, com inflamação secundária do corpo ciliar; as células inflamatórias estarão presentes tanto na câmara anterior quanto no vítreo anterior) e ciclite (inflamação presente principalmente no corpo ciliar).

As uveítes relacionadas ao HLA-B27 são caracterizadas como iridociclite unilateral, aguda, com início súbito, recorrente (afeta um olho de cada vez), com fibrina moderada a grave e células na câmara anterior. Geralmente respondem bem ao tratamento com corticosteroides tópicos e ao uso de midríaticos prescritos na prevenção de sinéquias posteriores.

O presente texto propõe uma revisão de epidemiologia, patogênese, quadro clínico, diagnóstico e tratamento dessa importante associação entre EA e acometimento ocular, demonstrando a necessidade de uma estreita colaboração entre reumatologistas e oftalmologistas na condução da doença. Os autores utilizaram em sua pesquisa os bancos de dados PubMed (MEDLINE), LILACS e Biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia.

## EPIDEMIOLOGIA

A EA geralmente tem início na segunda ou terceira década de vida, acometendo principalmente indivíduos do gênero masculino, na razão de 3:1.<sup>5,6</sup> O padrão da doença varia com o gênero – é mais grave nos homens<sup>7</sup> e tem início mais tardio em mulheres,<sup>7</sup> que apresentam maior comprometimento extraespinal.<sup>8,9</sup>

A prevalência da EA é de 0,1%–1,4%, apresentando grande variação tanto geográfica quanto em relação aos grupos étnicos; no entanto, há forte correlação entre prevalência de HLA-B27 e prevalência das espondiloartrites em uma dada população.<sup>10</sup> A positividade do HLA-B27 nos pacientes espondilíticos pode variar entre 80% e 98%, sendo mais elevada em populações caucasianas não miscigenadas do norte da Europa.<sup>11</sup> Em virtude da extrema raridade da presença do HLA-B27 em populações negras africanas, a EA é muito pouco frequente nessa etnia; no Brasil, país de intensa miscigenação étnica, a EA, bem como

outras espondiloartrites, costuma ser encontrada em mulatos (devido à influência da ascendência genética caucasiana), mas é bastante rara em negros não miscigenados.<sup>12</sup>

Os pacientes com EA grave e de longo curso desenvolvem manifestações extra-articulares, como defeito na condução cardíaca e regurgitação aórtica, fibrose pulmonar, sequelas neurológicas ou amiloidoses.<sup>1,3</sup> A uveíte anterior aguda (UAA) ocorre em cerca de 20%–30% dos pacientes com EA e é considerada a manifestação extra-articular mais comum.<sup>2,5</sup> Não há relação com exacerbações da doença articular ou sua gravidade.<sup>13</sup>

## PATOGÊNESE

A causa exata da EA permanece desconhecida, mas a combinação de fatores genéticos e ambientais parece ser importante na patogênese.

### Predisposição genética e mecanismo imunológico

Estudos têm demonstrado o envolvimento imune na história inflamatória, com aumento do nível sérico de IgA e relação com HLA-B27. Existe uma forte associação de EA com a molécula de HLA-B27 do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex* – MHC) classe I e a resposta das células T como a chave da patogênese. Embora nenhum agente específico e único tenha sido identificado como causador da doença, a inter-relação entre EA e doença intestinal sugere que a enterite bacteriana (*Klebsiella*, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Shigella* e *K. pneumoniae*) possa funcionar como “gatilho” na patogênese, por desencadear uma resposta imune contra a exposição prolongada à bactéria intestinal. Essa resposta citolítica levaria a uma lesão tecidual e à difusão da inflamação.<sup>14-16</sup>

A partir de dados histopatológicos, temos evidência de que a fibrocartilagem entesal (inserção dos tendões aos ossos) é o primeiro e principal alvo na resposta imune. Teoricamente, células imunocompetentes poderiam ter acesso aos antígenos derivados da fibrocartilagem oriundos dos vasos sanguíneos da medula óssea.<sup>17</sup> Acredita-se ainda que outros genes, além do HLA, possam estar envolvidos, entre eles HLA-B60, HLA-B61, HLA-DR8, HLA-DRB1 e MICA.<sup>11</sup> Além da localização do HLA-B27 no braço curto do cromossomo 6, foram identificadas regiões suscetíveis nos cromossomos 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q e 19q.<sup>16,18-20</sup>

A positividade do antígeno HLA-B27 também parece implicar em maiores níveis de TNF no humor aquoso de pacientes com uveíte ativa.<sup>19</sup> Um estudo recente tem demonstrado um fator protetor feminino atribuído aos estrógenos, por induzir a

síntese constitutiva do óxido nítrico, a diminuição na expressão de moléculas de adesão (seletina E) e a modulação nos genes que promovem o aparecimento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ .<sup>21</sup>

### Fatores ambientais

O fato de apenas uma pequena proporção de pacientes HLA-B27-positivos desenvolverem a doença pode ser explicado pela existência de diferentes tipos de alelos, demonstrando a importância dos fatores ambientais.<sup>19</sup>

Estudos realizados mostram que ratos transgênicos HLA-B27-positivos desenvolvem doença similar a espondiloartrites, com manifestações que incluem sacroileíte, entesite, artrite, inflamação ocular e inflamação do trato intestinal. Os ratos não expostos a germes do ambiente não desenvolvem a doença. Uma vez introduzidos em ambientes regulares e expostos a bactérias, passam a desenvolver quadro de espondiloartrites.

### ASSOCIAÇÃO HLA-B27 E UAA

O MHC é responsável pela codificação das moléculas responsáveis pela apresentação de antígenos ao sistema imune. Em seres humanos, o MHC é denominado sistema HLA (*human leukocyte antigens*). Devido à facilidade de acesso, os leucócitos são as células mais utilizadas no estudo do HLA e estão presentes na superfície da maioria das células nucleadas. Foi determinado que algumas doenças humanas estão associadas à presença ou ausência de certos antígenos HLA. Cinco séries de HLA foram identificadas. Os *loci* A, B, C, D ou DR (relacionado ao D) foram localizados no cromossomo 6.<sup>18</sup>

Embora o mecanismo pelo qual o HLA-B27 predispõe ao aparecimento de doenças não esteja totalmente elucidado, acredita-se que as infecções estão entre os fatores desencadeantes da uveíte nos pacientes HLA-B27-positivos.<sup>13</sup>

O antígeno HLA-B27 é considerado um marcador genético associado às espondiloartrites. Sua incidência varia de acordo com a metodologia empregada (microcitotoxicidade, citometria de fluxo ou proteína C-reativa), com a população estudada,<sup>11,22</sup> com o tipo de doença (p. ex., 95% em caucasianos com EA)<sup>23</sup> e, eventualmente, com agentes microbianos.<sup>23</sup>

A associação de HLA-B27 e UAA foi registrada pela primeira vez por Brewerton *et al.* em 1973,<sup>24</sup> e hoje já está bem estabelecida como entidade nosológica distinta com características peculiares, apresentando início mais precoce, comprometimento unilateral e maior frequência de recidiva, de diversidade, de gravidade, de complicações e ameaça de baixa acuidade visual<sup>19</sup> quando comparada a pacientes

HLA-B27-negativos. Aproximadamente 30%–50% dos casos de UAA estão associados à presença do antígeno HLA-B27,<sup>25,26</sup> e em aproximadamente 90% desses casos é possível o diagnóstico de EA.

Carvalho *et al.*,<sup>27</sup> estudando 100 pacientes com uveíte não granulomatosa, observaram que 38 pacientes apresentavam alguma doença do grupo das espondiloartrites como doença de base, e que os indivíduos HLA-B27-positivos apresentavam chance 3,8 vezes maior de cursar com uveíte que os HLA-B27-negativos. No Brasil, Moraes, em 1996, encontrou correlação entre uveíte anterior e HLA-B27 na ordem de 66,6%, comparada a 3,5% do grupo-controle.<sup>28</sup>

### DIAGNÓSTICO E QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico é feito pela combinação dos achados clínicos e das evidências radiológicas de sacroileíte definidos pelos critérios modificados de New York de 1984.<sup>29</sup>

No entanto, o quadro insidioso e as provas radiográficas da sacroileíte eram tardias ao raio-X simples; o diagnóstico da EA raramente era precoce, de modo que o intervalo entre os sintomas iniciais e seu diagnóstico poderia levar em média de 5–10 anos. Atualmente, o diagnóstico é mais precoce devido à consideração de alguns fatores de risco, como fator reumatoide negativo, HLA-B27-soropositivo, história familiar, gênero masculino, idade de início inferior a 40 anos e frequente gastroenterite.<sup>30</sup> Além desses fatores de probabilidade, soma-se o exame de ressonância magnética (RM) para fixar a natureza axial e periférica da doença; no entanto, devido à questão do custo da RM, esta não se tornou rotina.

Os critérios clínicos modificados de New York de 1984 são: dor na coluna lombar e rigidez matinal por mais de três meses, de início insidioso, que melhora com exercícios e não alivia com o repouso; limitação do movimento da coluna lombar em ambos planos sagitais e frontais; limitação relativa da expansão torácica para os valores normais correspondentes a idade e gênero; e critério radiológico de sacroileíte graus 2–4 bilateral ou graus 3–4 unilateral.<sup>29</sup>

Define-se EA quando um critério radiológico estiver associado a pelo menos um critério clínico. Na ausência de achados radiológicos, pode-se realizar um cálculo de probabilidade individual na dependência das manifestações típicas da EA. Assim, considera-se EA provável quando o paciente apresenta três critérios clínicos ou se há critério radiológico sem sinais ou sintomas clínicos.<sup>29</sup>

Segundo o Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias,<sup>30</sup> os critérios modificados de Nova York e o Grupo Europeu de

**Tabela 1**  
Critérios

Critérios Nova York (1984)	Critérios ESSG (1991)
- Dor inflamatória na coluna	- Dor axial inflamatória OU sinovite (assimétrica em membros inferiores)
- Limitação de movimento lombar nos planos sagital e frontal	E pelo menos um dos critérios abaixo:
- Diminuição da expansão torácica	- História familiar positiva (EA, psoríase, uveíte anterior, doença inflamatória intestinal)
- Sacroileíte bilateral graus 2–4	- Psoríase cutânea
- Sacroileíte unilateral graus 3–4	- Uretrite ou diarreia aguda até quatro semanas precedendo a artrite
	- Dor alternante nas nádegas
	- Entesopatia (inserção do tendão de Aquiles ou fáschia plantar)
	- Sacroileíte (bilateral graus 2–4 ou unilateral graus 3–4)

ESSG: Estudo Europeu das Espondiloartropatias; EA: espondilite anquilosante. Critérios Nova York: define-se EA quando o quarto ou quinto critério mencionado está presente com alguns critérios clínicos.<sup>30</sup> Critérios ESSG: diagnóstico de EA quando preenche pelo menos um critério maior e um menor.<sup>31</sup>

Estudo das Espondiloartropatias (ESSG) (Tabela 1) continuam a ser amplamente utilizados. Devemos salientar que, como ocorre na maioria das classificações, tais critérios são úteis para estudos populacionais e para avaliar pacientes individuais, mas não se deve omitir o diagnóstico de uma espondiloartrite se os critérios não são preenchidos.<sup>31</sup>

Os novos critérios foram debatidos no 73º Encontro Científico Anual do *American College of Rheumatology*, em 2009, e são os primeiros a incluir a RM para auxílio no diagnóstico das espondiloartrites axiais – permitindo maior análise do processo inflamatório antes de se tornar uma lesão anatomicamente visível à radiografia convencional –, também usada no seguimento dos pacientes. No entanto, os reumatologistas devem aprofundar seus conhecimentos das diferentes lesões observadas na RM de esqueleto axial e sacroilíaca e saber diferenciá-las de causas não inflamatórias.<sup>31</sup>

Os achados laboratoriais são inespecíficos e consistem em alterações comuns às doenças crônicas. Podem ocorrer anemia normocrômica e normocítica, leucocitose leve, aumento de velocidade de hemossedimentação (VHS) e de proteína C-reativa e elevações de fosfatase alcalina e de IgA.<sup>30</sup>

O teste de HLA-B27 é útil somente como adjuvante diagnóstico. Sua presença não é necessária nem suficiente para estabelecer o diagnóstico, mas é útil para apoiar os cálculos de probabilidade de se desenvolver EA. Devido a isso, o teste para HLA-B27 deve ser considerado especialmente nos pacientes que apresentem dor inflamatória na coluna, pois esses pacientes apresentam maior probabilidade de definição de um diagnóstico.<sup>32</sup>

A doença apresenta manifestações:

#### 1) Sistêmicas

A apresentação clássica tem início com dor inflamatória na coluna, de forma insidiosa, com rigidez matinal e melhora com exercício, piorando com repouso ou inatividade. Outras manifestações das espondiloartrites soronegativas incluem astenia, fadiga, emagrecimento leve, febrícula.<sup>1–3,30</sup>

A doença na coluna vertebral inicia na articulação sacroilíaca (região lombossacra bilateral). A maioria dos pacientes tem doença crônica leve ou intermediária com períodos de remissão. A dor na coluna raramente persiste ativa. A progressão da doença na coluna vertebral ocorre de forma ascendente. Pacientes com EA podem apresentar artrite periférica e entesite (inflamação da inserção dos tendões nos ossos) periférica; estas ocorrem em 33% dos pacientes, são dolorosas e comumente envolvem a inserção do tendão de Aquiles e da fáschia plantar no calcâneo. Todos esses sintomas podem ocorrer isoladamente. Tardiamente, temos redução e até mesmo retificação da lordose lombar, atrofia da nádega, aumento da cifose torácica, artropatia destrutiva do quadril ou ombros, resultando em limitações e deformidades flexoras, e retificação da coluna cervical, projetando a cabeça para frente.<sup>1–3,30</sup>

Os acometimentos extra-articulares geralmente ocorrem em fases evolutivas subsequentes, e o controle da doença articular não tem relação com o aparecimento ou a gravidade das alterações viscerais. Quanto mais longo for o tempo de evolução da doença, maiores serão as chances do envolvimento visceral.<sup>13</sup>

As principais manifestações cardiopulmonares são os distúrbios de condução do ritmo cardíaco, insuficiência aórtica, pericardite e fibrose pulmonar apical. Pode haver envolvimento renal, representado pela nefropatia por depósitos de IgA e amiloidose. Quanto ao acometimento gastrointestinal, pode-se ter inflamação assintomática do cólon proximal e do íleo terminal. No nível neurológico, temos a neuropatia periférica; a síndrome de cauda equina pode ocorrer em pacientes com doença grave de longo curso e mielopatia cervical decorrente da subluxação da articulação atlantoaxial, além de lesões mucocutâneas.<sup>1–3,30</sup>

Os estudos radiológicos são importantes para estabelecer o diagnóstico; suas mudanças refletem a progressão da doença. As alterações radiológicas mais frequentes ocorrem no esqueleto axial; no entanto, as que acontecem nas articulações sacroilíacas são características para o diagnóstico. Na forma progressiva, podemos encontrar perda da nitidez dos contornos da articulação, pseudoalargamento, esclerose óssea subcondral, erosões nas bordas articulares, formação de traves ósseas, redução do espaço articular e fusão das articulações. Podemos encontrar na coluna vertebral, especialmente na lombar, erosões nos ângulos vertebrais, osteíte, quadratura dos



**Figura 1**

Estágio final de paciente com EA apresenta pontes de sindesmófitos na coluna lombar, resultando em coluna de bambu.

Fonte: <http://quemdividemultiplica.blogspot.com/2010/02/espondilite-anquilosante.html>

corpos vertebrais, formações de sindesmófitos, calcificações de discos intervertebrais e redução de espaço até fusão das articulações interapofisárias, produzindo o aspecto de coluna em “bambu” (Figura 1).

As melhores incidências para se radiografar as articulações sacroilíacas são a de Ferguson e as oblíquas. Tomografia computadorizada e RM podem detectar lesões da EA precoce e com maior consistência que a radiografia, pois detectam sacroileíteis precoces, erosões e entesites, além de serem úteis para monitorar a progressão da esclerose da articulação sacroilíaca.<sup>1-3,31</sup> Desse modo, a RM foi introduzida como ferramenta de detecção precoce de inflamação osteoarticular (fase “pré- radiográfica”) e no seguimento como forma de prevenção da progressão radiológica, especialmente de seu componente de neoformação óssea, assim determinando o melhor tratamento para a supressão da inflamação em fases bem precoces, antes da ocorrência de dano da cartilagem e de erosões ósseas.<sup>31</sup>

## 2) Oculares

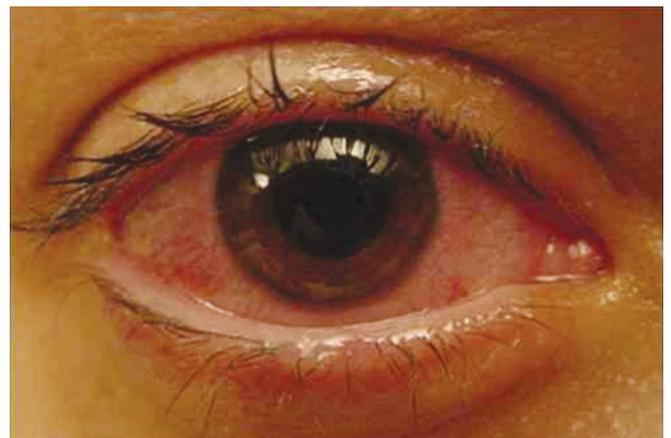
A maioria dos pacientes com quadros de uveítes agudas é atendida em serviço de urgência, onde inicialmente se classifica a uveíte, sua localização, curso clínico e lateralidade com base na classificação do *International Uveitis Study Group*, afastando a possibilidade de doença oftalmológica primária.

Segue-se então um protocolo padrão para pacientes com primeiro episódio de uveíte, que inclui hemograma, bioquímica, VHS, exame de urina I, sorologia para sífilis e raios-X de tórax – os dois últimos devido à ausência de padrão característico para sífilis e sarcoidose.<sup>33</sup>

Nos casos de uveítes não granulomatosas recorrentes, que são as mais frequentes nos pacientes com EA, devemos solicitar RM da região sacroilíaca e, se possível, HLA-B27. Todos os pacientes com UAA recorrente e de etiologia não oftalmológica deveriam ser encaminhados ao reumatologista para uma investigação complementar com fins diagnósticos.

A UAA é tanto a forma mais comum de manifestação extra-articular como a forma mais frequente de acometimento ocular. A prevalência acumulada de UAA na população é de aproximadamente 0,1%, representando 30%–70% de todas as uveítes.<sup>19,23,24</sup> Aproximadamente 25% das uveítes anteriores não podem evidenciar qualquer doença sistêmica associada; dessas, 50% apresentam alelo de histocompatibilidade HLA-B27.<sup>34</sup>

Manifesta-se por inflamação aguda do segmento anterior do olho, definida como irite ou iridociclite não granulomatosa, de início repentino, recorrente, com duração limitada de menos de três meses, podendo tornar-se crônica com numerosas sequelas.<sup>35</sup> O paciente queixa-se de hiperemia ocular, dor, fotofobia, lacrimejamento e embaçamento visual. Observam-se precipitados ceráticos na córnea, nunca do tipo *mutton fat*; *flare* e células em grande quantidade na câmara anterior. A íris pode apresentar-se edemaciada com sinéquias posteriores se não for instituído tratamento (Figura 2). Outra característica da UAA associada à EA é a não ocorrência do acometimento simultâneo de ambos os olhos, embora possa ser alternado.<sup>34</sup>



**Figura 2**

Uveíte anterior.

Em casos de ataques de uveítes anteriores graves, mesmo já tratada a inflamação, pode haver quebra da barreira hematoaquosa irreversível e crônica, com elevação dos níveis de proteínas,<sup>36</sup> não devendo ser considerada como parâmetro para recidiva ou falha terapêutica.

Quando existe uma evolução crônica poderemos ter altas taxas de complicações, como seclusão e oclusão pupilar, baixa acuidade visual, catarata, glaucoma secundário, edema macular cistoide (EMC), buraco macular e preguçamento da membrana limitante interna da retina na área macular, principalmente nos pacientes com HLA-B27.<sup>37</sup> As uveítes anteriores de curso prolongado e incontrolável são fatores de risco para extensão da inflamação ao segmento posterior do olho, com casos já descritos na literatura de vitreíte, papilite, vasculite de retina, EMC, membrana epirretiniana e exsudato na pars plana.<sup>38</sup>

Ptose mecânica, ceratite superficial, episclerite, esclerite e úlcera corneana são outras manifestações oculares possíveis.<sup>37,38</sup>

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da EA tem como objetivo o alívio da dor e da inflamação e a manutenção da postura e da função articular, a fim de que as sequelas sejam evitadas ou minimizadas, com consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes. Envolve medidas educacionais, farmacológicas, físicas ou reabilitacionais, radioterápicas e cirúrgicas, devendo ser multidisciplinar e multiprofissional.

O tratamento de escolha utilizado atualmente para pacientes sintomáticos consiste no uso de AINH e terapia física, embora estas sejam medidas paliativas, sem alterar o curso da doença. A maioria dos pacientes faz uso de AINH na maior parte do tempo de seu tratamento, e mais de um terço necessita de outra geração de AINH.<sup>1-3</sup> Nos casos refratários ou intolerantes ao tratamento com AINH, devemos instituir corticoide oral, sulfassalazina, metotrexato ou agentes biológicos.

Os corticosteroides são ocasionalmente úteis no controle dos sintomas se usados por um período curto, já que não alteram o curso da doença e aumentam a tendência à osteoporose.

O uso de fármacos de ação lenta, indutores de remissão, para o tratamento da doença axial na EA tem sido desanimador, embora se obtenham alguns resultados com a doença periférica. A sulfassalazina é muito usada no tratamento da EA, especialmente quando ocorre envolvimento articular periférico, bem como na prevenção de surtos recorrentes de uveíte.<sup>39</sup> O metotrexato tem sido empregado nos casos graves

de EA ativa não responsivos ao uso de AINH e sulfassalazina, e apresenta melhor resultado nos pacientes com comprometimento periférico.<sup>40</sup>

Os agentes modificadores da resposta biológica com propriedades anti-TNF-alfa, ao se acoplarem ao TNF, previnem sua ligação aos receptores Fc dos linfócitos e suas consequentes alterações na imunidade celular. São eles o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe. Estudos demonstram que esses agentes apresentam eficácia sustentada a curto, médio e longo prazo e devem ser usados como monoterapia. Eles apresentam rápido início de ação e mostraram reduzir a atividade inflamatória da coluna vertebral.<sup>41-43</sup>

A escolha terapêutica vai depender da gravidade do quadro inflamatório e da resposta aos medicamentos. As uveítes costumam responder bem ao uso do corticosteroide tópico, que controla a inflamação – deve ser associado a um midriático para a prevenção de sinéquias posteriores – e diminuir o espasmo do músculo ciliar, reduzindo assim a dor. A falta de resposta ao tratamento com corticoide tópico e a progressão para inflamação crônica são registradas em apenas 13%–19% dos casos de uveítes HLA-B27-positivas. Nesses casos, é preferível o uso de injeções de corticoides periculares ao uso de corticoide sistêmico.<sup>44</sup>

A sulfassalazina possui ação anti-inflamatória local, com inibição da síntese de prostaglandinas; consiste em sulfapiridina ligada a 5-aminossalicilato e representa uma boa indicação nos casos de UAA recorrente na EA, já que a maioria das crises ocorre durante o período de atividade da doença e a sulfassalazina é uma boa droga no tratamento da EA, principalmente nos pacientes com componente periférico.<sup>39</sup> O metotrexato é um agente antimetabólico que tem como principal mecanismo de ação a inibição competitiva da enzima diidrofolato redutase, que exerce papel central na redução do ácido fólico, interferindo assim na reprodução celular. É outra droga de base comumente utilizada na EA, mas não está associada à diminuição do número de crises de uveíte e não modifica o curso da doença.<sup>40</sup>

Apesar de uveítes anteriores HLA-B27-positivas serem a forma mais comum de inflamação intraocular, não foi possível estabelecer estratégias terapêuticas satisfatórias para a prevenção de sua recorrência.

A grande perspectiva no tratamento da EA são os agentes biológicos, que estão surgindo como a droga que pela primeira vez fornecerá mais que apenas alívio da dor. O tratamento com drogas inibidoras do TNF, como infliximabe, etanercepte e adalimumabe, age de modo específico no processo inflamatório da doença, devendo influenciar em sua progressão. Há resultados promissores demonstrados nos casos de uveíte refratária,

principalmente nos casos de inflamação no segmento posterior, contribuindo para recuperação visual.<sup>41,43</sup>

Em um estudo recente foi demonstrada incidência de uveíte anterior em pacientes com EA de 6,8 por 100 pacientes ao ano no grupo tratado com inibidores da TNF, comparado com 15,6 por 100 pacientes ao ano em um grupo-controle tratado com placebo. Conclui-se que os pacientes portadores de EA tratados com anti-TNF apresentaram redução significativa no número de uveítes anteriores com *flare*;<sup>42</sup> no entanto, os registros de efeitos colaterais sérios podem limitar sua indicação, já que incluem exacerbação de doenças desmielinizantes, neuropatia anterior bilateral, tuberculose, histoplasmosse e morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

As complicações da EA ocorrem como consequência de doença articular e da coluna vertebral ou manifestações extra-articulares. Uma minoria dos pacientes desenvolve fusão vertebral, que resulta em grave cifose e limitação da mobilidade espinal, incluindo a região cervical. A fusão aumenta a suscetibilidade à fratura, mesmo aos pequenos traumas. Ocasionalmente, as articulações dos quadris e dos ombros desenvolvem artropatia, necessitando de total substituição articular.<sup>1-3,30</sup>

De acordo com a maioria dos estudos, o prognóstico da UAA em paciente com EA é geralmente excelente apenas com o tratamento tópico, e somente os pacientes com acometimento do polo posterior ou com alta tendência de recorrência ou cronicidade seriam beneficiados com imunossupressor.<sup>30,31</sup> Devemos frisar que o EMC não é um sinal de envolvimento do polo posterior e, portanto, não necessariamente implica na necessidade de uso de imunossupressor.

A EA sistêmica também apresenta bom prognóstico, desde que haja uma abordagem global de atendimento. Frequentemente é necessário um longo período de tratamento com anti-inflamatórios. Temos alguns indicadores de prognóstico pobre da doença, que consistem em envolvimento das articulações periféricas, início na juventude e resposta pobre aos AINH.<sup>1-3,30</sup>

## CONCLUSÃO

Como a uveíte pode ser a manifestação inicial de uma espondiloartrite e, em particular, um sintoma-chave no diagnóstico da EA, é fundamental a contribuição mútua entre os oftalmologistas e reumatologistas para diagnóstico e tratamento mais precoces e efetivos desses pacientes, bem como para o manejo dos casos de prescrição dos imunossupressores.

Reforçamos a necessidade de uma investigação reumatológica apurada em pacientes do gênero masculino, jovens, com UAA idiopática e recorrente e HLA-B27-soropositivos, que deve ser periodicamente repetida, uma vez que é frequente a

instalação do quadro clínico sistêmico de EA em um segundo momento – às vezes até mesmo após alguns anos.<sup>44</sup>

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1):1-276.
2. Rosebaum JT. Acute uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1):143-52.
3. Khan MA. *The Spondylarthritides*. 4.ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.
4. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(4):337-41.
5. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci* 2011; 341(4):287-8.
6. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol* 2000; 27(3):613-22.
7. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A *et al*. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1):58-67.
8. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993; 20(12):2069-72.
9. McBryde AM, McCollum DE. Ankylosing spondylitis in women. The disease and its prognosis. *N C Med J* 1973; 34(1):34-71.
10. Khan MA, Van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3):551-79.
11. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(4):265-72.
12. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28(3):560-5.
13. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D *et al*. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol* 2001; 28(12):2667-73.
14. Rudwaleit M, Höhler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(4):250-4.
15. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondyloarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity or both? *Arthritis Rheum* 1995; 38(11):1547-54.
16. Chou CT. Factors affecting the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114(2):211-2.
17. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis – at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol* 2000; 27(10):2295-301.
18. Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. Genetic factors predisposing to spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):485-92.
19. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68(4):918-26.

20. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 1):i44–50.
21. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 1999; 163(1):374–9.
22. Koh WH, Boey ML. Ankylosing spondylitis in Singapore: a study of 150 patients and a local update. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27(1):3–6.
23. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22(5):319–34.
24. Brewerton DA, Hart FD, Nicholis, Caffrey M, James DC. Ankylosing spondilitis and HLA-27. *Lancet* 1973; 1(7809):904–7.
25. Saari KM, Häkli J, Solja J, Kaakinen A, Seppänen S, Kallio S *et al.* HLA-B27 frequency and MLC reactions in acute anterior uveitis. *Albrecht von Graefes. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1981; 216(1):23–9.
26. Banãres A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JJ. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(4):771–84.
27. Carvalho MA, Campos WR, Araújo CA, Lacerda RR, Oréfice F. Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartrites e HLA-B27. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:195–202.
28. Moraes H, Carvalho MAP. Uveíte anterior aguda e HLA-B27. Valor diagnóstico e prognóstico. *Rev Bras Oftalmol* 1996; 55(5):53–62.
29. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4):361–8.
30. Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA. Consenso Brasileiro de Espondiloartrites: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – primeira revisão. *Rev Brav Reumatol* 2007; 47:232–43.
31. Sampaio-Barros PD. Destaques do Colégio Americano de Reumatologia 2009. Congress Update 2009. Available from: <http://www.congressupdate.com.br/acr2009/artigo05.htm>. [Accessed in October 21, 2009]
32. Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 96(1):70–6.
33. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(2): 234–5.
34. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(1):35–46.
35. Connor GR. Uveitis update. Amsterdam: Excerpta Medica; 1984.
36. Ladas JG. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(1):27–47.
37. Chang JH. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(4):364–88.
38. Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster CS. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994; 101(7):1267–74.
39. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2325–9.
40. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(5):255–9.
41. Greiner K, Murphy CC, Willermain F, Duncan L, Plskova J, Hale G *et al.* Anti-TNF-alpha therapy modulates the phenotype of peripheral blood CD4<sup>+</sup> T cells in patients with posterior segment intraocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1):170–6.
42. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2447–51.
43. Neri P, Zucchi M, Allegri P, Lettieri M, Mariotti C, Giovannini A. Adalimumab (Humira<sup>TM</sup>): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2011; 31(2):165–73.
44. Trevisani VF, Mattos KT, Esteves RF, Olialves SM, Andrade LE. Autoantibodies specificity in acute anterior uveitis according to the presence of the HLA-B27 allele. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9(4):231–42.