

# Análise da frequência de uveítes em pacientes com espondiloartrites, suas complicações e associação com parâmetros clínicos da doença

## *Analysis of the frequency of uveitis in spondyloarthritis patients and associations with clinical parameters of the disease*

Isabela Miyazaki Solano Vale<sup>1</sup>, Ivânio Alves Pereira<sup>2</sup>, Mariana de Souza Mastella<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** A uveíte anterior aguda é a principal manifestação extra-articular na espondiloartrite. O objetivo deste estudo foi analisar se a presença da uveíte se associa com diferentes manifestações clínicas, laboratoriais, radiológicas e a terapêutica nos pacientes com espondiloartrite. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo realizado com 153 pacientes portadores de espondiloartrite atendidos no período de 1997 a 2017 na Grande Florianópolis, Brasil. Foram analisados dados demográficos, laboratoriais, clínicos e do tratamento de pacientes com espondiloartrite em relação a presença ou não de uveíte. **Resultados:** A uveíte foi encontrada em 26,8% dos pacientes. A presença de complicações foi rara, ocorrendo catarata em somente quatro pacientes e glaucoma em dois deles. Foi observada uma tendência a maior frequência de uveíte anterior aguda no sexo masculino ( $p=0,06$ ), nos pacientes com história familiar ( $p=0,19$ ) e HLA-B27 positivos ( $p=0,14$ ). Pacientes com espondiloartrite e uveíte mais frequentemente usavam anti-TNF ( $p=0,04$ ) e apresentavam sacroiliite em exames de imagem ( $p=0,02$ ). Não observou-se associação entre a uveíte e o acometimento cardiovascular ( $p=0,44$ ), cutâneo ( $p=0,13$ ) ou gastrointestinal ( $p=0,10$ ). **Conclusão:** A uveíte que ocorre em pacientes com espondiloartrite é comum, tem predomínio no sexo masculino e é mais frequente em pacientes com HLA-B27 positivo. O uso de imunobiológicos como o anti-TNF é frequente nos pacientes com uveíte.

**Descritores:** Uveíte; uveíte anterior, Espondiloartrite; Espondilite anquilosante; Anti-TNF

### ABSTRACT

**Objective:** Acute anterior uveitis (AAU) is the most common extra-articular manifestation of spondyloarthritis. The aim of this study is to analyze if the presence of uveitis is associated with a different clinical manifestation, laboratorial, radiological and therapeutic among spondyloarthritis patients. **Methods:** This was a observational retrospective study with 153 patients with spondyloarthritis attended in the period from 1997 to 2017 in Florianópolis, Brazil. It was analyzed demographical, laboratorial, clinical and therapeutic data in spondyloarthritis patients with or without uveitis. **Results:** 26,8% of the patients with spondyloarthritis presented uveitis. The presence of complications was rare, with cataract occurring in only four patients and glaucoma in two of them. A higher frequency of acute anterior uveitis in males ( $p = 0.06$ ) was observed in patients with a family history ( $p = 0.19$ ) and HLA-B27 positive ( $p = 0.14$ ). Patients with spondyloarthritis and uveitis more frequently used anti-TNF ( $p = 0.04$ ) and presented sacroiliitis on imaging tests ( $p = 0.02$ ). There was no association between uveitis and cardiovascular ( $p = 0.44$ ), cutaneous ( $p = 0.13$ ) or gastrointestinal involvement ( $p = 0.10$ ). **Conclusion:** Uveitis in patients with spondyloarthritis is common, predominantly in males, and more frequently in HLA-B27 positive patients. The use of immunobiological agents such as anti-TNF is common in patients with uveitis.

**Keywords:** Uveitis; Anterior uveitis; Spondyloarthritis, ankylosing; Spondylitis; Anti-TNF

<sup>1</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 05/11/2017 - Aceito para publicação em 13/01/2018.

## INTRODUÇÃO

As Espondiloartrites (EspA) compreendem um conjunto de doenças como a Espondilite Anquilosante (EA), as EspA não radiográficas, a artrite reativa, a artrite psoriásica e as artrites enteropáticas. O termo proposto em 1974 por Moll e Wright visava demonstrar a forte associação entre desordens não reumatoides que até então haviam sido descritas separadamente.<sup>(1)</sup>

Desse grupo heterogêneo, a EA é o principal subtipo e o protótipo das EspA, podendo levar à prejuízos funcionais, estruturais, além de diminuir significativamente a qualidade de vida do paciente.<sup>(2,3)</sup>

O início da doença geralmente ocorre entre a 2ª e 3ª décadas de vida e os homens são mais afetados que mulheres, na proporção de 2-3:1.<sup>(4)</sup> O padrão da doença varia de acordo com o gênero, sendo mais grave nos homens e apresenta início mais tardio nas mulheres.<sup>(5)</sup>

A prevalência global de EspA varia de 0,20%-1,61% e sabe-se que esta diferença decorre da maior frequência em alguns grupos étnicos e determinadas regiões geográficas, e parte disso, ocorre pela diferença da prevalência do HLA-B27.<sup>(6,7)</sup>

O principal sintoma das EspA é a dor lombar de padrão inflamatório, que geralmente tem início insidioso e é relatada na parte inferior das costas ou dos glúteos.<sup>(8)</sup> Além disso, podem estar presentes as entesopatias periféricas, a oligoartrite periférica assimétrica (principalmente em grandes articulações de membros inferiores) e o envolvimento extra-articular como a uveíte anterior, psoríase e a doença intestinal inflamatória crônica.<sup>(9)</sup> Os exames laboratoriais mais relevantes para o diagnóstico de EspA são o HLA B27 e a Proteína C Reativa (PCR), sendo o primeiro importante na detecção precoce da EspA.<sup>(9)</sup>

Por décadas, o tratamento de pacientes com EA consistiu principalmente no uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES), drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) e fisioterapia.<sup>(10)</sup> O uso de DMARD sintético, como o metotrexate, a leflunomida e a sulfassalazina, no tratamento das EspA se mostrou ineficaz, principalmente nos pacientes com doença axial.<sup>(3)</sup>

Nos últimos anos, a maior revolução no tratamento das EspA se deu através do uso dos Inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF), uma vez que estes melhoraram exponencialmente o tratamento das manifestações clínicas da doença. Diferentes estudos demonstraram melhora representativa na dor, na função e nos marcadores inflamatórios com o uso de biológicos, em particular os anti-TNF, como adalimumabe, etanercepte e infliximabe.<sup>(11-15)</sup>

Diversas doenças reumáticas apresentam envolvimento ocular, e estas se apresentam em prevalências variadas, os principais tipos são a uveíte, conjuntivite, esclerite, vasculite na retina, síndrome do olho seco, inflamação da órbita e manifestações neuro-oftalmológicas.<sup>(16)</sup>

Dentre as manifestações extra-oculares dos pacientes com EspA, a mais comum é a Uveíte Anterior Aguda (UAA). A prevalência de UAA em pacientes com EA é de 30 a 40%.<sup>(17,18)</sup> A inflamação ocular na EspA é restrita à úvea e normalmente unilateral, podendo alternar de um olho para o outro. Os ataques oculares típicos são abruptos e apresentam dor intensa, hiperemia limbal, deficiência visual e fotofobia.<sup>(19)</sup>

Embora a elevada ocorrência de uveítes entre pacientes com EspA seja conhecida, o entendimento dos fatores preditores na evolução das mesmas é limitado. Fatores como a idade de início, gênero, duração da doença e a positividade do HLA-B27 já se mostraram fortemente associados ao curso clínico das EspA.<sup>(20-22)</sup> Um aspecto que necessita ser melhor esclarecido é se a presença da UAA em pacientes com espondiloartrite está associada à diferente expressão clínica da doença em relação as manifestações clínicas, laboratoriais e a terapêutica utilizada.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em dois centros de atendimento de pacientes com doenças reumáticas da Grande Florianópolis no período de 1997 a 2017, que incluiu pacientes com espondiloartrite axial e/ou periférica ou espondilite anquilosante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – UNISUL sob o número 49299415.7.2006.5369.

O diagnóstico de EA foi estabelecido a partir dos critérios de Nova York modificados e o de EspA axial e periférica a partir dos critérios de classificação do grupo ASAS para espondiloartrites. O diagnóstico de uveíte baseou-se na avaliação oftalmológica prévia.

Foram excluídos todos os pacientes que apresentavam outras patologias associadas que determinavam o aparecimento de uveítes, como a doença de Behcet, a sarcoidose, a toxoplasmose e a artrite idiopática juvenil.

Os prontuários dos pacientes foram revisados a fim de coletar dados como a presença de uveíte e outras complicações oculares (glaucoma, catarata, perda visual, cirurgia ocular), a presença de artrite e entesite e seus respectivos locais de acometimento, o acometimento gastrointestinal (doença inflamatória intestinal), cutâneo (psoríase, eritema nodoso, pioderma gangrenoso), cardiovascular (aortite, arritmias, insuficiência valvar) e o tipo de tratamento utilizado pelos pacientes.

O teste do qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), a prova exata de Fischer e o teste t de Student foram utilizados para verificar a associação das variáveis de interesse e os valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Entre os 153 pacientes com espondiloartrites, 71 (46,4%) eram do sexo feminino e 82 (53,6%) do sexo masculino. No grupo de pacientes com uveíte, a prevalência de homens foi de 65,8%. A idade média ao diagnóstico foi aos 36 anos e o tempo médio de doença de 26 anos. A história familiar positiva estava presente em 15,7% dos casos. Dos 108 pacientes que realizaram o HLA-B27, 71,2% apresentaram positividade no teste. Os valores médios do VHS e PCR na primeira consulta foram respectivamente, 33 mm/h e 21,2 mg/l.

O acometimento periférico foi observado em 68% dos pacientes, sendo que na artrite o joelho foi o local mais acometido e na entesite, a fascíte plantar. A sacroiliite foi detectada em 84,3% dos exames de imagem realizados (RX, TC e RNM). A presença da uveíte se associou aos achados de sacroiliite nos exames de imagem (95,1%), com significância estatística ( $p=0,02$ ).

A tabela 1 demonstra os aspectos clínicos, demográficos, laboratoriais e radiográficos dos pacientes com espondiloartrite em relação a presença da uveíte.

**Tabela 1**  
Aspectos clínicos, demográficos, laboratoriais e radiográficos em 153 pacientes com espondiloartrite na presença ou não de uveíte

Variáveis	Com uveíte n=41 n (%)	Sem uveíte n=112 n (%)	Valor de p
<b>Idade</b>	49	47	0,63
<b>Sexo</b>			
Feminino	14 (34,1)	57 (50,8)	
Masculino	27 (65,8)	55 (49,1)	0,06
<b>História familiar</b>	9 (21,9)	15 (13,3)	0,19
<b>HLA B27 positivo</b>	29 (78,3)	48 (67,6)	0,14
<b>Tabagismo atual</b>	2 (4,8)	8 (7,1)	0,61
<b>Sacroiliíte em imagem (RX,TC ou RNM)</b>	39 (95,1)	90 (80,3)	0,02
<b>Acometimento periférico</b>	33 (80,4)	71 (63,3)	0,07
Artrite periférica	22 (53,6)	64 (57,1)	0,70
Entesite	18 (43,9)	39 (34,8)	0,30
<b>Acometimento gástrico</b>	17 (17,07)	30 (26,7)	0,10
<b>Acometimento cutâneo</b>	3 (7,3)	20 (17,8)	0,13
<b>Acometimento cardiovascular</b>	3 (7,3)	5 (4,4)	0,44

Ao analisar as manifestações extra-articulares em pacientes com uveíte, o envolvimento gastrointestinal foi observado em 17,0% dos pacientes, seguido do envolvimento cutâneo e cardiovascular em 7,3%. A uveíte estava presente em 26,8% dos casos. Todos os pacientes deste estudo apresentavam uveíte anterior, aguda e unilateral. A associação entre a presença da uveíte e as manifestações extra-articulares não demonstrou significância estatística.

Quanto as complicações oculares de pacientes com espondiloartrite na presença da uveíte, a catarata foi a mais frequente (9,7%) seguida do glaucoma (4,8%), e estes resultados estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2**  
Complicações oculares em 41 pacientes com uveíte e espondiloartrite

Variáveis	Frequência n (%)
Catarata	4 (9,7)
Glaucoma	2 (4,8)
Perda visual	1 (2,4)
Cirurgia ocular	2 (4,8)

Em relação a terapia medicamentosa, 96,1% dos pacientes fizeram o uso AINES e 78,4% utilizaram DMARD. O anti-TNF foi utilizado por 68% dos pacientes com espondiloartrite e no grupo com uveíte a porcentagem foi maior (80,4%), conferindo uma diferença significativa ( $p=0,04$ ). Dentre os biológicos, os anticorpos monoclonais como o adalimumabe e o infliximabe foram mais utilizados quando comparados com o receptor solúvel do TNF, o etanercepte. A terapia biológica mais utilizada foi o adalimumabe (49%), seguida do infliximabe (24,8%). Quanto ao número de anti-TNF utilizado desde o diagnóstico verificou-se que 56,7% dos pacientes utilizaram apenas um tipo de droga, enquanto 40% utilizaram duas ou mais sequencialmente. A tabela 3 apresenta a frequência e o tipo de tratamento utilizado

**Tabela 3**  
Frequência e tipo de tratamento utilizado em 153 pacientes com espondiloartrite

Variáveis	Com uveíte n=41 n (%)	Sem uveíte n=112 n (%)	Valor de p
Uso de AINES	41 (100)	106 (94,6)	0,13
Uso de DMARD	31 (75,6)	89 (79,4)	0,60
Metotrexate	27 (65,8)	78 (69,6)	0,65
SSZ	16 (39)	39 (34,8)	0,55
Leflunomida	1 (2,4)	6 (5,3)	0,67
Uso de anti-TNF	33 (80,4)	71 (63,3)	0,04

## DISCUSSÃO

Para melhor compreensão do curso das espondiloartrites, um maior entendimento do papel das manifestações extra-articulares é necessário. Nesse contexto, a avaliação das uveítes é de extrema importância pela sua maior frequência quando comparado com outras manifestações como o envolvimento cutâneo, intestinal e cardiovascular.<sup>(23)</sup> Inicialmente, é importante relatar que o estudo atual foi realizado em uma população de pacientes com espondiloartrites com características clínicas e epidemiológicas concordantes em relação a descrição clássica da espondiloartrite: predominância do sexo masculino, HLA-B27 positivo,<sup>(24)</sup> e a UAA como principal manifestação extra-articular.<sup>(23,25)</sup>

A frequência do HLA B27 positivo nesse estudo foi mais elevada na população com uveíte ainda que sem significância estatística. A predominância do sexo masculino nos pacientes com uveíte também foi observada, assim como encontraram Braakenburg et al. e Mitulescu et al, entretanto não houve significância estatística.<sup>(26,27)</sup> Alguns fatores podem justificar essa diferença, como a maior frequência do HLA-B27,<sup>(28)</sup> em homens e uma expressão clínica mais grave da doença no sexo masculino.<sup>(5)</sup>

As uveítes decorrentes das espondiloartrites costumam ser anteriores, agudas, recorrentes, unilaterais, alternantes e com baixo grau de complicação.<sup>(29)</sup> Confirmando esses dados, todos os pacientes deste estudo que apresentavam uveíte tiveram apresentação unilateral, aguda e recorrente, sendo que apenas quatro deles evoluíram com catarata e somente dois pacientes tiveram complicações como aumento da pressão intraocular. Ao analisar dados da literatura a respeito da taxa de complicação das uveítes não associadas a espondiloartrite, vemos que a chance de complicações nesse grupo é mais elevada.<sup>(30,31)</sup>

O acometimento periférico das EspA caracterizado pela presença de artrite periférica e/ou entesite foi mais frequente na subpopulação de pacientes com uveíte, com tendência a significância estatística. Muñoz-Fernández e colaboradores, em estudo transversal realizado na Espanha com 100 pacientes, encontraram associação entre o achado de entesite em pacientes com UAA e a presença do gene HLA-B27, mesmo na ausência de um diagnóstico de espondiloartrite.<sup>(32)</sup> Os autores sugeriram a existência de uma forma abortiva ou incompleta da espondiloartrite que se expressa pelo achado da manifestação extra-articular em pacientes com predisposição genética, mesmo na ausência de sacroiliíte ou outro envolvimento do esqueleto axial. Semelhante a este achado, o nosso estudo demonstrou uma prevalência aumentada de entesite nos pacientes com uveíte, porém esta associação não demonstrou significância estatística.



Ao analisar a presença da sacroiliite nos exames de imagem, houve maior frequência desse achado nos pacientes com uveíte. Tal fato pode estar associado ao maior envolvimento axial nos pacientes com uveíte.<sup>(33)</sup> Quando verificamos a frequência de uveíte nas diferentes espondiloartrites, sabe-se que a EA, a qual se caracteriza pela presença de envolvimento axial radiográfico, está mais associada a presença de uveíte.<sup>(18,34)</sup> Em nosso estudo não houve separação dos casos de EA e EspA não radiográfica, entretanto, uma metanálise recente ao comparar EA versus EspA axial não radiográfica não encontrou diferenças na expressão clínica, exceto pelo fato de que os pacientes com EA apresentavam maior frequência de uveíte.<sup>(35)</sup>

No estudo atual não se encontrou associação da presença da uveíte em pacientes com espondiloartrite e outras manifestações extra-articulares como o envolvimento gastrointestinal, cutâneo e cardiovascular. Cantini e colaboradores, em estudo caso-controle realizado na Itália, encontraram menor frequência de uveíte em pacientes com doença inflamatória intestinal quando comparados a outras formas de EspA.<sup>(36)</sup> Da mesma forma, a incidência de uveíte em EspA associada a artrite reativa e a psoríase é menor quando comparada com a espondilite anquilosante.<sup>(18,33)</sup>

Sobre a terapêutica no manejo das uveítes, os corticosteroides tópicos tem papel importante na fase aguda da manifestação ocular, porém o seu uso crônico está associado a maior chance de complicações.<sup>(37)</sup> Durante longos anos as terapêuticas utilizadas para as espondiloartrites incluíram a utilização de AINES e DMARD sintéticos. Naquela ocasião, um estudo com a sulfassalazina demonstrou eficácia em relação a diminuição de recorrência da uveíte.<sup>(38)</sup> Sobre a utilização do metotrexate no tratamento da uveíte, alguns estudos demonstraram a sua eficácia em uveítes idiopáticas ou associadas a outras condições.<sup>(39)</sup>, porém na população com espondiloartrite não existem estudos que demonstrem a efetividade desse medicamento, principalmente pelos seus efeitos colaterais.<sup>(37)</sup> Em nosso estudo, não houve diferença na prescrição de DMARD sintéticos entre pacientes com ou sem uveíte, confirmando o dado de que estes não devem ser utilizados como terapia de primeira escolha.

Em pacientes com uveíte associada a diversas condições existe uma produção aumentada de diferentes citocinas pró-inflamatórias no vítreo secundárias a ativação de células T, e dentre elas especialmente o fator de necrose tumoral.<sup>(29)</sup> Estudos realizados desde 2004, demonstram que o bloqueio do TNF determina melhora clínica em uveítes em diversas condições não infecciosas como na doença de Behcet e na sarcoidose.<sup>(40)</sup> Nas espondiloartrites, inúmeros estudos confirmam o bom desempenho do anti-TNF em relação a redução de complicações relacionadas a uveíte e na prevenção de recorrências.<sup>(12,15)</sup> Em nosso estudo, observamos que a presença da uveíte se associou a uma frequência maior do uso de DMARD biológico, em particular o anti-TNF, quando comparado ao grupo sem uveíte, sendo que os anticorpos monoclonais como o adalimumabe e o infliximabe foram os mais utilizados. Diversos estudos demonstram que os dois últimos se apresentam como terapia de primeira linha no tratamento da recorrência de uveítes, em preferência ao uso de etanercepte, um receptor solúvel do TNF, que apresenta menor eficácia na UAA por razões ainda desconhecidas.<sup>(13,29)</sup>

Recentemente, obtivemos em nosso meio a aprovação de outros anti-TNF nas espondiloartrites como o golimumabe e o certolizumabe pegol, porém, nenhum paciente nesse estudo fez o uso destas medicações. Um estudo espanhol com certolizumabe pegol demonstrou a eficácia e a tolerabilidade desta medicação em pacientes com uveíte associada a espondiloartrite.<sup>(41)</sup> Assim

como o golimumabe demonstrou ser eficaz na refratariedade dos episódios de uveíte.<sup>(29)</sup> Também não tivemos em nosso estudo pacientes utilizando secukinumab (inibidor da IL-17) e ustekinumab (inibidor da IL-23). Ainda que novos estudos devam ser realizados, o uso dessas drogas não demonstrou redução na recorrência de uveíte em pacientes com espondiloartrites.<sup>(42)</sup>

## CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados pode-se concluir que a UAA é a principal manifestação extra-articular da espondiloartrite e em muitos casos apresenta-se como a manifestação inicial. Além disso, está associada a presença do HLA-B27 e é encontrada com maior frequência no sexo masculino. A uveíte relacionada a espondiloartrite apresenta bom prognóstico com baixo risco de complicação a longo prazo. Os imunobiológicos, em particular os da classe anti-TNF, surgiram recentemente como uma boa opção de tratamento, principalmente na prevenção da recorrência de uveítes.

## REFERÊNCIAS

1. Moll J, Haslock I, MacRae I, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-64.
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
4. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewe R, Van Der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: Long-term results from the outcome in ankylosing spondylitis international study. *Rheumatol*. 2016;55(3):419-28.
5. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco J, Citera G, Arturi P, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):441-76.
6. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille J. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
7. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. The global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68(9):1320-31.
8. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):535-43.
10. Report E. International ASAS consensus statement for the use of 2003;817-25.
11. Van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1210-9.
12. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;4(4):CD005468.
13. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):700-6.

14. Dougados M, Tsai W-C, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, et al. Evaluation of health outcomes with etanercept treatment in patients with early nonradiographic axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1835–41.
15. Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor( ) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2013;346(6):455–61.
16. Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthritis: more than meets the eye. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(9):59.
17. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):999–1002.
18. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Niccoli L, Cassara E, et al. Uveitis in spondyloarthritis: an overview. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:27–9.
19. Keck KM, Choi D, Savage LM, Rosenbaum JT. Insights into uveitis in association with spondyloarthritis from a large patient survey. *JCR J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):141–5.
20. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;75(5):874–8.
21. Arends S, Maas F, Wink F, Efte M, Bootsma H, van der Veer E, et al. Male and female patients with axial spondyloarthritis experience disease activity, physical function and quality of life differently: results from the Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis Cohort. *Rheumatology*. 2015;54(7):1333–5.
22. Chung H, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino M, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1930–6.
23. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;74(1):65–73.
24. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de A. Espondilite anquilosante e uveíte: Revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):749–56.
25. Gameiro Filho AR, Albuquerque AF de, Martins DG dos S, Costa DS da. Epidemiological analysis of cases of uveitis in a tertiary Hospital. *Rev Bras Oftalmol*. 2017;76(4):181–5.
26. Braakenburg AMD, de Valk HW, de Boer J, Rothova A. Human leukocyte antigen-B27-Associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):472–9.
27. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Prede eanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319–25.
28. Xiong J, Chen J, Tu J, Ye W, Zhang Z, Liu Q, et al. Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):22–7.
29. Rosenbaum JT. New developments in uveitis associated with HLA B27. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):298–303.
30. Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):534–42.
31. Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A. Clinical spectrum of HLA-B27-associated ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 ;25(4):569-76.
32. Muñoz-Fernández S, De Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Madero R, Ferreira A, Hidalgo MV, et al. Entesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1985–90.
33. Sampaio Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, Berman A, Burgos-Vargas R, Gutierrez M, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort: the RESPONDIA Group. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):484–9.
34. Teixeira LP, Abrahão MM, Dália ER, Campos LM, Junior JJ, Da Fonseca VC. Study of the prevalence of uveitis in a tertiary ophthalmology hospital in Teresina, Piauí, Brazil. *Rev Bras Oftalmol*. 2016;75(3):174–80.
35. de Winter J, van Mens L, van der Heijde D, Landewé R, Baeten D. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):1–11.
36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Rizzello F, et al. Case-control Study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: role of coexistent psoriasis. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1341–6.
37. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biol Targets Ther*. 2014;8:67–81.
38. Muñoz-Fernández S, Hidalgo MV, Fernández-Melón J, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1277–9.
39. Oray M, Tu al-Tutkun . Treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Turk Oftalmoloji Derg*. 2016;46(2):77–82.
40. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67–74.
41. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a new Anti-TNF- in the armamentarium against ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;24(2):167-72.
42. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120(4):777–87.

---

#### Autor correspondente:

Isabela Miyazaki Solano Vale  
 Avenida Pedra Branca, 363 – Palhoça, Santa Catarina  
 E-mail: miyazakisabela@gmail.com