

Espondiloartropatias: outras artropatias

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Elaboração Final: 21 de junho de 2004

Participantes: Sampaio-Barros PD, Carvalho MAP, Azevedo VF,
Campos WR, Carneiro SCS, Giorgi RDN,
Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW,
Leite NH, Pereira IA, Vieira WP, Vilela EG,
Xavier RM, Ximenes AC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas, numa colaboração de reumatologistas com as especialidades de reumatologia pediátrica, dermatologia, gastroenterologia e oftalmologia. Foram convidados 12 reumatologistas responsáveis pelo ambulatório de espondiloartropatias em suas instituições (ou seus representantes); cada participante foi convidado a fazer uma análise crítica, utilizando o conceito da medicina baseada em evidências, de um aspecto diferente dentro do espectro do tratamento das espondiloartropatias. Foi convidado um especialista de cada área para fazer a mesma análise crítica nos tópicos espondiloartropatias juvenis (reumatologista pediátrico), psoríase (dermatologista), doenças inflamatórias intestinais (gastroenterologista) e uveíte anterior (oftalmologista). Após a elaboração de um texto-base de apoio para as discussões, todos os especialistas se reuniram, no período entre 22 e 24 de abril de 2004, a fim de discutir individualmente cada um dos 16 tópicos elaborados e estabelecer um consenso baseado em evidências, a partir do qual os coordenadores redigiram o texto do consenso, submetido à apreciação de todos os participantes para a realização dos ajustes finais.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos, estudos não controlados.
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Oferecer informações sobre a otimização do tratamento das diferentes espondiloartropatias.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão na página 116.

INTRODUÇÃO

O conceito das espondiloartropatias soronegativas foi estabelecido em 1974, quando os pesquisadores ingleses Moll e Wright propuseram que se englobasse dentro de um mesmo conjunto algumas doenças até então consideradas completamente distintas entre si, mas que na verdade apresentavam diversas características comuns. Estas características englobavam aspectos clínicos (dor axial inflamatória, associada à artrite, predominante em grandes articulações de membros inferiores, e entesopatias periféricas), radiológicos (sacroilíte) e laboratoriais (soronegatividade para o fator reumatóide, pois, até a década de 70, alguns pesquisadores consideravam a espondilite anquilosante como o componente axial da artrite reumatóide), em indivíduos com predisposição genética (ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27). Este conjunto incluiu a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a artrite reativa e a síndrome de Reiter, e as artropatias enteropáticas (associadas às doenças inflamatórias intestinais)¹(C). Nos últimos 20 anos, devido ao crescente número de pacientes que apresentam um diagnóstico provável, mas que não conseguem preencher os critérios diagnósticos para uma doença definida dentro do grupo, foi criado o conceito das espondiloartropatias indiferenciadas. Recentemente, especialistas internacionais propuseram a mudança de nome para espondiloartropatias, suprimindo o termo soronegativas²(C).

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM ESPONDILOARTROPATIAS

As doenças crônicas, como as espondiloartropatias, na maioria das vezes causam um sentimento de desamparo e inutilidade mais assustador do que a doença em si. Por isso, o paciente sempre deve ser informado de forma realista sobre as perspectivas prognósticas de sua doença, perspectivas essas que são freqüentemente otimistas, desde que haja uma abordagem global de atendimento. O paciente deve estar absolutamente ciente de que sua participação – especialmente no estar bem consigo mesmo, apesar da doença – será um ponto de partida fundamental para o sucesso terapêutico. O seguimento dos pacientes e o tratamento devem ser realizados de forma individual, caso a caso, já que a história natural da doença pode passar por flutuações

durante seu curso evolutivo. O médico deve considerar o impacto da doença para o indivíduo dentro de sua comunidade, com as devidas implicações no seu ambiente familiar e de trabalho, além dos aspectos sociais e financeiros. Apesar de inexistir, até o momento, um tratamento específico para a cura, deve-se ressaltar que os recursos terapêuticos disponíveis possibilitam, de um modo geral, um adequado controle da doença. Um ponto fundamental para tais conquistas está centrado numa boa relação médico-paciente; quando necessário, o médico assistente deve indicar auxílio psicoterápico ou uso de drogas antidepressivas.

SÍNDROME DE REITER / ARTRITE REATIVA

O termo Síndrome de Reiter, proposto em 1942 por Bauer e Engleman, atualmente está restrito aos casos caracterizados pela tríade uretrite, artrite e conjuntivite, que ocorre após infecção gênito-urinária ou gastrointestinal; está incluído no grupo das artrites reativas. O moderno conceito de artrite reativa dentro do grupo das espondiloartropatias requer a presença de uma oligoartrite associada à evidência de infecção precedente³(D).

O agente infeccioso representa, no indivíduo geneticamente predisposto, o “fator gatilho” para o desenvolvimento da doença. Na etiologia pós-disentérica, predominam as bactérias enteropatogênicas, como *Shigella* (*flexneri*, *sonnei*), *Salmonella* (*typhimurium*, *enteritidis*), *Yersinia* (*enterocolitica*, *pseudotuberculosis*) e *Campylobacter* (*jejuni*); já nos casos de etiologia gênito-urinária, predomina a *Chlamydia trachomatis*⁴(D). Numerosos fatores imunológicos concorrerão para o desencadeamento da doença. Com relação à interação agente infeccioso-hospedeiro, ocorre invasão das

células mucosas, com replicação intracelular do agente infeccioso; existe uma eliminação antigênica deficiente, permitindo que antígenos bacterianos se liguem a macrófagos e monócitos (com função de células apresentadoras de antígenos) e atinjam a circulação, ativando as imunidades humoral e celular. Em muitos casos, é observada uma diminuição dos níveis de citocinas Th1, indispensáveis para a eliminação de inúmeros microrganismos. Em alguns casos de doença crônica, podem ser detectados determinantes antigênicos (geralmente lipopolissacarídes de membrana, de *Chlamydia*, *Shigella* ou *Salmonella*) na biópsia de membrana sinovial; a persistência destes determinantes antigênicos, mesmo na ausência do microrganismo vivo, poderia ser responsável pela perpetuação da doença⁵(D).

Os sintomas clínicos costumam se iniciar de uma a quatro semanas após infecção (na etiologia entérica é comum quadro diarréico autolimitado, por vezes disentérico, enquanto que, na etiologia gênito-urinária, ocorre uretrite com sintomatologia leve). Dentro da tríade característica da doença, a primeira manifestação costuma ser a uretrite, freqüentemente serosa, com descarga matinal, oligosintomática; seu diagnóstico é difícil nas mulheres, e pode evoluir com prostatite (muitas vezes assintomática) nos homens acometidos. A conjuntivite costuma ser leve, de resolução espontânea, durando sete a dez dias, sem deixar seqüelas. O quadro articular costuma ser caracterizado por uma oligoartrite assimétrica, recorrente, de predomínio em grandes articulações de membros inferiores, sendo comum a presença de volumosos derrames articulares recorrentes em joelhos, em pacientes com doença ativa. Na evolução do quadro articular, é bastante freqüente a presença de entesites na inserção do tendão de Aquiles e da fásia plantar,

também cursando com tenossinovites em dedos de pés e mãos (os chamados “dedos em salsicha”). Acometimento axial (espondilite) pode aparecer em cerca de 20% dos casos. Comprometimento visceral é pouco freqüente. Pode apresentar evolução como surto único (10% a 20%), crises recorrentes (40% a 60%) ou cronicar (20% a 30%). A pesquisa do HLA-B27, positiva em 50% a 80% dos casos, é importante não como diagnóstico, mas como determinante de prognóstico da doença⁶(D).

Na infância, a maioria dos casos de artrite reativa ocorre em meninos de 8 a 12 anos, estando associada predominantemente às infecções entéricas. Já nos adolescentes, a artrite reativa posterior à infecção genital por *Chlamydia* ocorre com maior freqüência.

Tratamento. Na fase articular aguda da doença, inicia-se o tratamento com AINH, em doses convencionais; o tratamento deverá durar enquanto houver atividade articular da doença, não havendo nenhum AINH comprovadamente superior aos demais⁷(D). Os corticosteróides costumam ser utilizados em casos de oligoartrite ou entesopatia persistentes não responsivas aos AINH (prednisona, na dose de 5 a 10 mg/dia, ou equivalente) ou monoartrite persistente (triancinolona hexacetonide intra-articular)⁷(D).

Nos casos que evoluem para doença articular crônica, predominantemente periférica, podem ser utilizados a sulfasalazina⁸(A) e o metotrexato⁹(C), nas doses convencionais. Em pacientes com artrite reativa onde se considera iniciar o uso de droga imunossupressora deve-se solicitar exame de HIV, pois alguns pacientes aidséticos podem apresentar quadro clínico de Síndrome de Reiter como manifestação inicial e, se trata-

dos com imunossupressores, podem desencadear a doença em toda sua expressão.

O uso dos agentes biológicos infliximabe e etanercepte ainda não está bem definido nas artrites reativas.

A administração de antibióticos deve ser sempre considerada quando a infecção está presente, sendo a sua eficácia dependente do agente causal da moléstia. Nas infecções entéricas causadas por *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, só há indicação de tratamento quando a infecção não é autolimitada; nestes casos, pode-se usar a ciprofloxacina (500 mg, via oral, duas vezes por dia) ou sulfametoxazol-trimetoprin, durante sete a dez dias¹⁰(D). Em pacientes com infecção ativa do trato gênito-urinário por *Chlamydia*, deve-se administrar tratamento antibiótico com tetraciclina (500 mg, via oral, três vezes por dia) ou derivados (doxiciclina ou minociclina) durante 14 dias¹⁰(D); é imprescindível o tratamento dos parceiros para se evitar reinfestações. Como a infecção urogenital por *Chlamydia* é muitas vezes assintomática, ou cursa com sintomas leves (geralmente não referidos pelos pacientes), e sendo a *Chlamydia* um importante fator causal de prostatite crônica (assintomática em 50% dos casos) e salpingite crônica (causa não hormonal freqüente de infertilidade feminina), é prudente que se investigue pacientes com diagnóstico de artrite reativa sem fator causal definido. Não existem evidências de que o uso crônico de antibióticos seja eficaz nas artrites reativas, nem o uso da ciprofloxacina¹¹(A), nem da doxiciclina¹²(A).

ARTRITES ENTEROPÁTICAS

As doenças inflamatórias intestinais podem acometer de 2 a 20 indivíduos em cada 200.000

pessoas; já o acometimento articular pode afetar 2% a 26% dos pacientes com a doença. Classicamente, podemos observar manifestações articulares associadas à retocolite ulcerativa e à doença de Crohn, e, em menor proporção, à doença de Whipple, doença celíaca e cirurgia de bypass intestinal¹³(D).

Os acometimentos articulares podem ser subdivididos em oligoartrite periférica, poliartrite periférica e espondilite enteropática. A oligoartrite periférica acomete preferencialmente grandes articulações de membros inferiores, associada a entesopatias periféricas (notadamente em inserção de tendão aquilleano e fâscia plantar); não tem predomínio de sexo ou antígeno de histocompatibilidade específico, e sua evolução está invariavelmente associada à atividade da doença intestinal; lesões cutâneas, tipo eritema nodoso, podem ocorrer em 10% a 25% destes pacientes. Uma poliartrite periférica, geralmente não deformante, pode ocorrer na doença de Whipple e após cirurgia de bypass intestinal; quadro semelhante, porém potencialmente mais agressivo e deformante, pode ocorrer em pacientes com doença de Crohn; também não apresentam associação com HLA específico, e sua evolução costuma ser independente do acometimento intestinal. A espondilite enteropática pode acometer 2% a 12% dos pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn; predomina no sexo masculino (2-3:1), sendo que 50% a 75% destes pacientes apresentam HLA-B27 positivo; o quadro clínico e radiológico da espondilite enteropática é semelhante ao observado na espondilite anquilosante, e sua evolução costuma ser independente do quadro intestinal¹⁴(D).

Tratamento. Devido à possibilidade de causarem ulceração ou sangramento intestinais,

confundindo o médico sobre a atividade intestinal da doença, os antiinflamatórios não hormonais não são prescritos de rotina em pacientes com artrite enteropática¹³(D). É preferível o uso de corticosteróides em baixas doses (prednisona 5-10 mg/dia, ou equivalente) para o alívio da artrite ou entesopatia periféricas; o uso de doses elevadas (até 1mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente) somente é indicado nos casos de inflamação intestinal importante¹⁵(D). As drogas de base mais utilizadas para o tratamento dos surtos de atividade são os derivados da 5-ASA, a mesalazina e a sulfasalazina; é importante salientar que a sulfasalazina e o derivado asacol ou asalit da mesalazina têm ação somente sobre o intestino grosso, enquanto que o derivado pentasa tem ação sobre os intestinos delgado e grosso¹⁶(C). Nos casos mais graves de recorrência da doença de Crohn ou doença intestinal extensa ou formação de múltiplas fístulas, o uso do metotrexato¹⁷(A), da azatioprina¹⁸(B) e do infliximabe¹⁹(A) pode ser indicado.

ESPONDILIOARTROPATIAS INDIFERENCIADAS

As espondiloartropatias indiferenciadas englobam um grupo de pacientes que apresentam características clínicas e/ou radiológicas sugestivas de uma espondiloartropatia, mas que não preenchem os critérios diagnósticos de nenhuma das doenças definidas dentro do grupo. Muitas vezes representa um diagnóstico provisório, englobando um conjunto bastante heterogêneo de pacientes, que pode variar de um estágio precoce ou uma forma abortiva ou frustrada de uma espondiloartropatia definida²⁰(D). Estudos controlados de longo prazo indicaram que um paciente com dor inflamatória em sacroilíacas pode demorar até 14 anos para desenvolver uma sacroilíte

radiológica, permitindo então ser feito o diagnóstico de espondilite²¹(C). A presença do HLA-B27 representa um fator prognóstico de evolução para uma doença definida²²(C). Nos pacientes que preenchem os critérios de classificação para espondiloartropatias do Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias²³(B) e não preenchem os critérios diagnósticos para uma doença definida, esta pode ser considerada indiferenciada.

Tratamento. O tratamento é o mesmo das doenças definidas dentro do grupo, enfatizando-se que as formas indiferenciadas costumam ter curso evolutivo mais leve e com menos complicações que as outras doenças do grupo. O uso do infliximabe²⁴(C) e do etanercepte²⁵(C) apresenta resultados promissores.

UVEÍTE ANTERIOR

As uveítes anteriores, não granulomatosas, com crises agudas geralmente unilaterais e recorrentes, são encontradas com frequência dentro do grupo das espondiloartropatias. Podem ocorrer em até 40% dos pacientes com espondilite, sendo menos frequentes nas outras doenças do grupo²⁶(D). Podem representar o primeiro sintoma clínico de uma espondiloartropatia indiferenciada²⁷(C). Nas formas crônicas, recidivantes, podem ser encontradas alterações no segmento posterior, tais como vitreíte, edema de mácula e edema do disco óptico²⁸(D). A presença do HLA-B27 geralmente não indica pior prognóstico oftalmológico, e sim maior possibilidade de desenvolver sintomas articulares²⁹(B) e evoluir para espondilite³⁰(C); as uveítes anteriores associadas ao HLA-B27 são mais frequentes em homens e tendem a aparecer em indivíduos mais jovens³¹(C).

Tratamento. Quando um paciente com espondiloartropatia apresenta uma crise aguda de uveíte anterior, deve-se encaminhá-lo a um oftalmologista para confirmar o diagnóstico. Na confirmação da crise de uveíte anterior, o oftalmologista indicará o uso de corticosteróide tópico (para diminuir a inflamação) e midriáticos (para dilatar a pupila); o uso de corticoterapia sistêmica deve ser reservado aos casos graves e naqueles com recorrência das crises²⁶(D).

O uso da sulfasalazina parece diminuir o número e a intensidade das crises de uveíte anterior nos pacientes com espondilite³²(A), embora esta afirmação seja controversa entre os oftalmologistas. Nas formas recidivantes, o uso de corticosteróides por via oral está indicado para o controle da uveíte²⁸(D). Nos raros casos de uveíte crônica, o uso de drogas imunossupressoras como a azatioprina, o metotrexato e a ciclosporina, em doses convencionais, isoladas ou associadas, pode ser indicado em algumas situações (necessidade de dose de manutenção de corticosteróide elevada por tempo prolongado, contra-indicação ao uso do corticosteróide, inflamação crônica refratária, acometimento de pólo posterior)²⁸(D). O uso dos antibióticos por longo prazo nas uveítes anteriores não mostrou resultados satisfatórios³³(A). Estudos iniciais (abertos e com pequena casuística) analisando o uso dos agentes biológicos etanercepte³⁴(C) e infliximabe³⁵(C) no tratamento das uveítes têm demonstrado resultados interessantes no controle da inflamação a curto prazo; estudos controles a longo prazo são necessários para se estabelecer sua real eficácia.

ESPONDILIOARTROPATIAS JUVENIS

As espondiloartropatias juvenis (que se iniciam em indivíduos menores de 16 anos)

costumam ter características clínicas que permitem diferenciá-las da doença que se inicia no adulto. Primordialmente, apresentam franco predomínio de acometimento de articulações periféricas, geralmente como uma oligoartrite de articulações de membros inferiores, associada à entesopatia periférica; o acometimento axial costuma ser tardio, muitas vezes já na fase adulta³⁶(D). É comum o diagnóstico de espondiloartropatia indiferenciada, como a Síndrome SEA, caracterizada por uma artrite com entesopatia periférica, soronegativa para o FAN e fator reumatóide, que, em número significativo de casos, costuma evoluir para espondilite³⁷(B).

Tratamento. O uso de AINH é recomendado no início do tratamento, em doses habituais, enquanto houver atividade de doença; não existe um AINH específico que seja comprovadamente mais eficaz que os outros³⁶(D). O uso de corticosteróides somente costuma ser indica-

do nos casos potencialmente incapacitantes e não responsivos ao AINH, podendo ser utilizado por via oral ou intra-articular (nos casos de monoartrite persistente)³⁸(B).

A sulfasalazina, na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, apresenta bons resultados no componente periférico da doença³⁹(B). O metotrexato e a ciclosporina (isolados ou associados) apresentam bons resultados na artrite reumatóide juvenil, mas ainda carecem de estudos controle nas espondiloartropatias juvenis³⁸(D).

Quanto aos agentes biológicos, infliximabe e etanercepte, estudos abertos e com casuísticas pequenas mostram resultados favoráveis em uma proporção significativa dos pacientes⁴⁰(D). É importante lembrar que as vacinas de vírus vivos são contra-indicadas em pacientes em tratamento com imunossupressores ou agentes biológicos.

CONFLITO DE INTERESSE

Sampaio-Barros PD: recebeu reembolso por comparecimento em simpósios, jornadas ou congressos dos Laboratórios Abbott, Actelion, Merck Sharp & Dohme, Roche e Schering-Plough. Recebeu honorários por participar de conferência ou palestra dos Laboratórios Abbott, Actelion, Merck Sharp & Dohme, Schering-Plough. Recebeu honorários via Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas, por ter participado de Ensaio Clínico dos Laboratórios Abbott, Bristol Meyers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche e Sintofarma.

Carneiro SCS: recebeu reembolso das despesas para participação no Congresso Brasileiro de Dermatologia-2004 pela Schering-Plough e recebeu honorários por palestras sobre artrite psoriásica em dois momentos, um em 2003 da Wyeth e outro em 2004 da Schering-Plough.

Hilário MOE: participou do estudo sobre eficácia e tolerabilidade do CELECOXIB em crianças com artrite reumatóide juvenil, conduzido pelo Laboratório Pfizer, pelo qual a Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia da UNIFESP foi remunerada.

Xavier RM: foi remunerado por conferências em simpósios pela indústria farmacêutica (Merck Sharp & Dohme, Abbott e Schering-Plough). Participação como investigador em ensaios clínicos randomizados patrocinados pela indústria farmacêutica (Merck Sharp & Dohme, Novartis, Ely-Lily).

Ximenes AC: recebeu honorários por apresentar palestras, conferência e realização de pesquisas. É membro do Advisory Board sobre inibidores COX2 da Merck Sharp & Dohme e membro do Advisory Board sobre terapia biológica da Abbott desde 2001.

REFERÊNCIAS

1. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 1974; 53:343-64.
2. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 3):61-7.
3. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis, 23-26 September 1995, Berlin, Germany. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 564-84.
4. Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58:737-41.
5. Granfors K. Do bacterial antigens cause reactive arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:37-48.
6. Amor B. Reiter's syndrome: diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:677-95.
7. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 51:61-70.
8. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2021-7.
9. Lally EV, Ho G Jr. A review of methotrexate therapy in Reiter syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15: 139-45.
10. Sieper J, Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *Br J Rheumatol* 1998; 37:717-20.
11. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1386-96.
12. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, et al. Randomised, blinded, placebo-controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1088-94.
13. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:513-30.
14. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel

- disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2728-36.
15. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
 16. Hanauer SB, Krawitt EL, Robinson M, Rick GG, Safdi MA. Long-term management of Crohn's disease with mesalamine capsules (Pentasa). Pentasa Crohn's Disease Compassionate Use Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1343-51.
 17. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine J, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332:292-7.
 18. Bouhnik Y, Lemman M, Mary JY, Scemana G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347:215-9.
 19. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
 20. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:187-202.
 21. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyshmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988; 15:1109-14.
 22. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression. *J Rheumatol* 2003; 30:2632-7.
 23. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27.
 24. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 2002; 29:118-22.
 25. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwakteit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31:531-8.
 26. Bañares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:771-84.
 27. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Godoy F, Morado C, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000; 27:2198-202.

28. Oréfice F, Carvalho MAP, Moreira C. Espondiloartropatias. In: Oréfice F, editor. Uveíte clínica e cirúrgica, Texto e Atlas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2004.
29. Linssen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:351-61.
30. Carvalho MAP, Campos WR, Araújo CAA, Lacerda RR, Oréfice F. Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA-B27. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:195-202.
31. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004; 111:802-9.
32. Benitez-Del-Castilho JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000; 14:340-3.
33. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1894-7.
34. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of TNF inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45:252-7.
35. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109:2342-6.
36. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:569-98.
37. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol* 1992; 19:1282-5.
38. Huang F, Zhang J, Zhu J, Guo J, Yang C. Juvenile spondyloarthropathies: the Chinese experience. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:531-47.
39. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week, randomised, double-blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile-onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:941-2.
40. Reiff AHM. Prolonged efficacy of etanercept in refractory juvenile ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:S292.