

## Melhora da uveíte anterior em paciente com espondilite anquilosante tratado com secuquinumabe por 2 anos

### *Improvement of anterior uveitis in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab for 2 years*

Edson Pedroza dos Santos Junior, Ricardo Finamore, Elmara Oliveira Barros,  
Amanda Regina Roewer, Frederico Barra de Moraes

#### RESUMO

Espondilite Anquilosante (EA) é uma das principais doenças inflamatórias enquadradas nas espondiloartrites, afeta primariamente as articulações sacroilíacas e o esqueleto axial, a uveíte anterior aguda é a característica extra-articular mais comum. Altera a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes níveis de dor e comprometimento articular levando a incapacidade física, social, econômica ou psicológica. Objetivo desse artigo é relatar resultado de acompanhamento médico durante 2 anos de paciente portador EA e uveíte anterior em uso de biológico. As terapias biológicas são uma modalidade mais recente de tratamento no campo da uveíte. As evidências atuais sobre eficácia e segurança de secuquinumabe para tratamento espondilite anquilosante se baseiam em estudos de alta confiança. A utilização de secuquinumabe 150mg como primeira escolha de biológico no tratamento apresentou efeito rápido e sustentado durante 2 anos de acompanhamento, demonstrado através de métodos de mensuração da atividade de doença bem como a resposta ao tratamento.

**DESCRITORES:** Espondilite anquilosante; uveíte anterior; terapia biológica.

#### ABSTRACT

*Ankylosing Spondylitis (AS) is one of the main inflammatory diseases framed in spondyloarthritis, it primarily affects the sacroiliac joints and the axial skeleton. Acute anterior uveitis is the most common extra-articular feature. It alters the patient's quality of life, causing different levels of pain and joint impairment, leading to physical, social, economic, or psychological disability. The objective of this article is to report the results of medical follow-up during 2 years of a patient with AS and anterior uveitis using biological. Biological therapies are a newer treatment modality in the field of uveitis. Current evidence on the efficacy and safety of secukinumab for treating ankylosing spondylitis is based on high confidence studies. The use of secukinumab 150mg as the first choice of biologic in the treatment showed a rapid and sustained effect during 2 years of follow-up, demonstrated through methods of measuring disease activity as well as the response to treatment.*

**KEYWORDS:** Ankylosing spondylitis; anterior uveitis; biological therapy.

#### INTRODUÇÃO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma das principais doenças dentro do grupo de doenças inflamatórias denominadas espondiloartrites. Apresentam particularidades epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiológicas e imunogenéticas. Tem o perfil de doença crônica e progressiva 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> As características fisiopatológicas se traduzem em sintomas clínicos como dor lombar e no quadril crônica, artrites de articulações periféricas, entesopatias, fadiga, rigidez articular matinal além de transtorno do sono. Alterações clínicas apresentadas estão associadas à incapacidade funcional, diminuição da capacidade laboral e da qualidade de vida relacionada à saúde física e mental. Em longo prazo as alterações estruturais ósseas podem causar perda significativa da motilidade e deformidades permanentes nos ossos.<sup>2</sup>

Quanto às manifestações extra-articulares, a mais frequente é a uveíte anterior aguda, compreendem termos também conhecidos como: irite, iridociclite e ciclite<sup>3</sup>. Quando 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 prescritos na prevenção de sinéquias posteriores<sup>4</sup>.

Desde o início da década de 90, têm sido descritos diversos instrumentos para avaliar os diferentes problemas apresentados pelos pacientes com EA, auxiliando a quantificar a atividade da doença, o comprometimento funcional, o grau de lesão estrutural, a evolução do paciente e a qualidade de vida.<sup>5</sup>

O Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) consiste em seis perguntas, que avaliam cinco sintomas: fadiga, dor na coluna, dor e inflamação articular (excluindo-se a coluna vertebral), áreas de dor a palpação e rigidez matinal, avaliadas numa Escala Virtual Analógica (EVA) de zero a 10 cm. As respostas se dão pela palavra nenhum no início e intenso no final da linha. A 6ª questão é referente ao intervalo de tempo de rigidez matinal em minutos. O resultado deste questionário é o resultado da soma dos valores das questões um a quatro, e a média das questões cinco e seis, sendo o resultado obtido dividido por cinco.<sup>6</sup> A pontuação final varia de 0 a 10. Quanto maior a pontuação, maior é o grau de atividade de EA.

O Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) é uma medida da atividade da doença da EA com critérios de avaliação validados pela Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) e Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT). Após últimas atualizações para o tratamento da EA recomenda-se que o objetivo seja alcançar fase inativa/remissão clínica e que atividade de doença baixa/mínima pode ser um alvo de tratamento alternativo. As mesmas recomendações afirmam que a medida preferencial para definir o alvo em EA é o ASDAS.<sup>7</sup>

Recomenda-se para o início do tratamento o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) e a prática de atividades físicas, embora sejam consideradas medidas paliativas, não alterando o curso da doença nem prevenindo dano estrutural. Em casos de sintomas refratários aos AINHs, os corticoides são eventualmente usados em situações específicas, 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.<sup>4</sup>

As evidências atuais sobre eficácia e segurança de secuquinumabe para tratamento espondilite anquilosante se baseiam em

revisões sistemáticas de estudos controlados randomizados, e em estudos controlados randomizados contra placebo com baixo risco de viés. É alto o grau de confiança, que tratamentos por 16 semanas com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque (esquema aprovado no Brasil) sejam mais eficazes que placebo (grupo misto de adultos falhos a AINE ou a um curso de tratamento com agente biológico anti-TNF com espondilite anquilosante ativa), com diferença estatística, na diminuição da atividade da doença (escore BASDAI) cuja magnitude atinge relevância clínica. Com menor grau de confiança indica-se diminuição de sinais objetivos de inflamação como demonstradas em exame de imagem por ressonância magnética e na manutenção da inatividade da doença após 16 semanas de tratamento (escore ASDAS), e que as magnitudes dos efeitos nesses desfechos se mantêm por até quatro anos de tratamento com doses de 150 mg por via subcutânea.<sup>2</sup>

## RELATO DE CASO

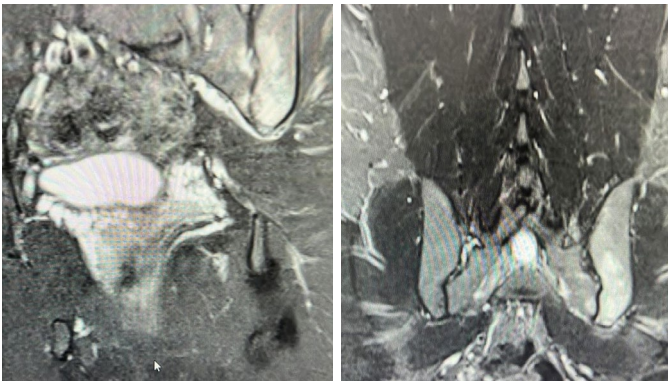
Paciente, 29 anos, masculino, caucasiano, funcionário público. Histórico de cirurgia bariátrica e internação para tratamento de alcoolismo. Possui diagnóstico de ansiedade e depressão. Nega tabagismo, sem uso de bebida alcoólica nos últimos seis meses, prática tênis de mesa. Em uso contínuo de Clonazepam 2mg e Sertralina 50mg (uma vez ao dia). Uso irregular de Nimesulida, Meloxicam, Ibuprofeno para tratamento de dores articulares e colírio a base de corticoide.

Refere que há dois anos iniciou quadros de vermelhidão e dor ocular que melhoram com uso de colírio a base de corticoide e voltam a apresentar com descontinuação do colírio. Refere ainda dor lombar baixa, principalmente em região de quadril esquerdo, e que piora em repouso, acompanhado de fadiga e rigidez matinal maior que uma hora, diminuindo ao decorrer do dia. Relata que a dor melhora cerca de 30% a 50% quando usa regularmente medicamentos supracitados, mas que descontinua as medicações sempre que sente dor epigástrica.

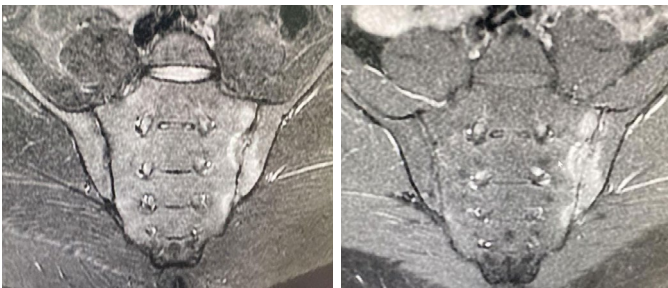
Ao exame físico foi evidenciada ausência de manchas de pele e alterações ungueais, ausência de sinovites articulares periféricas, presença de vermelhidão ocular a esquerda, teste de Patrick-Fabere positivo indicando acometimento de articulação sacro ilíaca a esquerda. Apresentava BASDAI > 5: Indiferente quanto ao quadro de dor após seis meses em uso de analgésicos e anti-inflamatório não esteroidais (AINE'S).

Avaliação oftalmológica atual confirmou quadro de Uveíte, classificada como anterior. Reintroduziu colírio a base de corticoide. Exames laboratoriais: Hemograma, função renal e hepática normal; Fator reumatoide não reagente; PCR: 5,5mg/dl; HLA B27 presente.

Devido resposta insatisfatória com AINE'S e uso de colírio a base corticoide de forma crônica foi prescrito Secuquinumabe 150mg (com dose de ataque conforme padronizado no Brasil). Exames de imagem antes do início do tratamento com biológico (figura 1 e 2). Ressonância Magnética da sacro-ilíaca evidencia presença de sinovite a esquerda, com edema da medula óssea, realce na interlinha articular – realizado após 6 meses em uso de AINE'S.



**FIGURA 1.** Ressonância Magnética do quadril esquerdo evidencia edema medular em sacro ilíaca a esquerda.



**FIGURA 1.** Ressonância Magnética do quadril esquerdo evidencia edema medular em sacro ilíaca a esquerda.

## DISCUSSÃO

Apesar da etiologia e patogênese da EA não serem completamente definidas, prevalece a hipótese do envolvimento de 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. Estima-se que aproximadamente 92% dos pacientes caucasianos portadores de EA são HLA-B27-positivos.<sup>8,9</sup>

No diagnóstico, quanto HLA-B27 presente associada à sacro leite diagnosticada na Ressonância Magnética (RM), aumenta a especificidade diagnóstica para EA desta última de 62 para 77% em relação à RSM isolada, sem alterar a sensibilidade. Um teste HLA-B27 positivo sozinho previu a doença com 48% de probabilidade, quando teste negativo excluiu a doença com 88% de probabilidade<sup>10</sup>. O valor do HLA-B27 como ferramenta diagnóstica na população brasileira permanece desconhecido devido à falta de evidências<sup>11</sup>.

A EA altera a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica<sup>6</sup>, dependendo de sua atividade e gravidade. Conseqüentemente, torna-se difícil quantificar e mensurar a doença em si, baseando-se apenas em alguns parâmetros clínicos ou laboratoriais.<sup>5</sup>

Estudos mostram que a presença de HLA-B27 em pacientes com EA está correlacionado com maior duração da doença (início precoce dos sintomas e diagnóstico), maior frequência

de ingestão de AINEs, maior frequência de terapia com agentes biológicos, maior gravidade da doença (incluindo manifestações extra-articulares) e maior funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) e escores de atividade da doença (BASDAI).<sup>12,13</sup> Com a introdução de terapia medicamentosa com biológicos, a presença de métodos mais objetivos para mensuração da atividade, como evolução da doença, e diferenciar sequelas de atividade bem como a resposta ao tratamento tornou-se necessária, dentre eles o ASDAS E BASDAI. Isso porque o custo dessas terapias torna obrigatória a demonstração de evidências para melhor direcionarmos os recursos da saúde do país<sup>5</sup>.

O tratamento inicial conforme protocolo para pacientes sintomáticos consiste no uso de AINH e terapia física, embora estas sejam medidas paliativas, sem alterar o curso da doença. Os AINhs são utilizados no tratamento na grande maioria dos pacientes, na maior parte do tempo de seu tratamento, e mais de um terço necessita de outra geração de AINH.<sup>1,8,9</sup> O uso dos anti-inflamatórios Cox-2 preferenciais e específicos (etoricoxibe e celecoxibe), em pacientes com potencial risco de toxicidade gastrointestinal ou que não toleram os AINhs convencionais, parece representar uma boa opção para casos de uso prolongado de AINH<sup>14</sup>. Nos casos refratários ou intolerantes ao tratamento com AINhs, são instituídos como opções terapêuticas os corticoide oral, sulfassalazina, metotrexato e até mesmo os agentes biológicos.<sup>4</sup>

A uveíte anterior, observada em até 40% dos pacientes em um seguimento prolongado, geralmente associada à positividade do HLA-B27. Uveíte significa inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos, e tem sua classificação baseada no segmento anatômico que é acometido, exemplo: anterior, em que o acometimento se delimita a íris, intermediária que ocorre no corpo ciliar e vítreo e posterior que acomete vítreo, retina, coroide e esclera.<sup>15</sup>

O uso de medicamentos biológicos tem sido a terapia mais recente de tratamento da uveíte. Têm como alvo componentes específicos em processos inflamatórios, permitindo um controle mais preciso nos distúrbios inflamatórios. Esses medicamentos podem ser usados como alternativas às terapias mais convencionais se estas últimas forem não toleradas ou não pode controlar a inflamação, ou pode ser combinado como adjuvante à terapia tradicional.<sup>16</sup>

“Experiências internacionais: NICE (Reino Unido) – Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. Para espondiloartrite axial-não radiográfica ainda não há recomendação e a requisição está em análise. SMC (Escócia) - Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs (atualmente em revisão). Para espondiloartrite axial-não radiográfica aprovado em adultos falhos a tratamento com AINEs (primeira etapa). CADTH (Canadá) - Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. PBS (Austrália)- Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em

primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. PHARMAC (Nova Zelândia) – Em avaliação para aprovação em segunda etapa”.<sup>2</sup>

Em trabalho de revisão, o Adalimumabe 40mg está entre os imunobiológicos Anti-TNF alfa como o mais utilizado no tratamento de uveíte anterior relacionada à espondilopatia. Questiona-se sobre falta de consensos o que leva a crer que se opta por determinada medicação não apenas por sua comprovada eficácia científica, mas por sua disponibilidade na rede pública, além experiência prática do médico<sup>17</sup>.

A utilização de secuquinumabe em primeira etapa de tratamento em relação ao cenário atual em que é utilizado após a falha de um biológico anti-TNF foi associada a economia de recursos que varia entre 1 a 3% em todos os anos em um horizonte projetado de cinco anos, o que representam economia de recursos que variam entre 3 e 12 milhões, com um total em cinco anos de 42 milhões de reais, considerando-se que pelo menos um terço dos indivíduos diagnosticados com a doença sejam tratados com secuquinumabe.<sup>2</sup>

Antes de prescrever o uso de biológicos é importante frisar que deve obedecer aos critérios de indicação e monitoração, visando diminuir os potenciais efeitos colaterais e racionalizar os custos de tratamento. Após análise das recomendações para o uso de agentes biológicos na EA, podemos ratificar os seguintes critérios: indica-se o uso dos agentes biológicos para a redução de sinais e sintomas de pacientes com EA ativa de moderada a grave intensidade em indivíduos com resposta inadequada a dois ou mais AINs num período mínimo de observação de três meses, e que não responderam à associação com metotrexato ou sulfasalazina, por período adicional de 3 meses, em casos de artrite periférica em atividade. Pode-se considerar EA em atividade quando o paciente mantém BASDAI > 4<sup>14</sup>.

A importância deste relato de caso foi apresentar quadro clínico de Uveíte anterior associada a Espondilite Anquilosante com tratamento utilizando Secuquinumabe 150 mg como primeira escolha de biológico. Foram utilizados instrumentos validados para avaliar e quantificar a atividade clínica da doença, o comprometimento funcional, o grau de lesão estrutural, a evolução do paciente e a qualidade de vida, tornando-os necessário na determinação da manutenção das condutas e futuras avaliações desse paciente. O uso desses instrumentos permitiu uma comparação entre fases de tratamento inicial entre 16 a 40 semanas de tratamento demonstrando efeito satisfatório e rápido com uso de Secuquinumabe 150mg, e em dois anos de acompanhamento do paciente onde se constata o efeito sustentado do tratamento.

Os achados contribuem com resultado satisfatório de pesquisas com indicação do uso de Secuquinumabe 150mg como primeira escolha, em paciente virgens de tratamento com biológicos. A disponibilidade da medicação na rede pública e a experiência do médico podem auxiliar na decisão da escolha do biológico.

É fundamental a contribuição mútua entre os ortopedistas, oftalmologistas e reumatologistas para diagnóstico e tratamento mais precoces e efetivos desses pacientes, bem como para o manejo dos casos de prescrição dos imunossupressores.

## REFERÊNCIAS

1. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):1-276.
2. BRASIL. Ministério de Saúde. Relatório de recomendação de medicamento (Conitec) nº 640. Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento de espondiloartrite axial em pacientes adultos. Brasília,DF, 2021.
3. CRUZ, GMB; MEDEIRO RLFM; DINIZ, JCA; COELHO, RL. Uveíte Anterior em Pacientes com Espondilite Anquilosante: Uma Revisão Integrativa da Literatura. *Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras*, 5 (4): 818-830, jul./set. 2018, ISSN: 2358-7490.
4. Gouveia EB; Elmann D; Morales, MAS. Espondilite anquilosante e uveíte: revisão. *Artigo de Revisão • Rev. Bras. Reumatol.* 52 (5) • out 2012
5. Shinjo SK, Gonçalves R, Gonçalves CR. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. *Rev. Bras. Reumatol.* 46 (5), out 2006.
6. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21: 2286-91, 1994.
7. Machado PM, Landewé R, Van der Heijde D. Avaliação da Spondyloarthritis international Society (ASAS). Escore de atividade da doença da espondilite anquilosante (ASDAS): atualização de 2018 da nomenclatura para estados de atividade da doença
8. *Anais das Doenças Reumáticas* 2018; 77: 1539-1540
9. Rosembaum JT. Acute uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):143-52.
10. Khan MA. *The Spondylarthritides*. 4.ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.
11. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.
12. Resende, GG, Meirelles, EdS, Marques, CDL et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para espondiloartrite axial – 2019. *Adv Rheumatol* 60, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0116-2>
13. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine.* 2007;74(2):140-3.
14. Popescu C, Trandafir M, Badica A, Morar F, Predeteanu D. Ankylosing spondylitis functional and activity indices in clinical practice. *J Med Life.* 2014;7(1):78-83.
15. Barros PD, Azevedo VF, Bonfilioli 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.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Uveítes Posteriores Não Infecciosas. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 498, de 23 de abril de 2010
17. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014; 8:67–81.
18. FARIAS, JM. Protocolo de condutas em uveítes não infecciosas. 2021. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto-SP. 2021.