



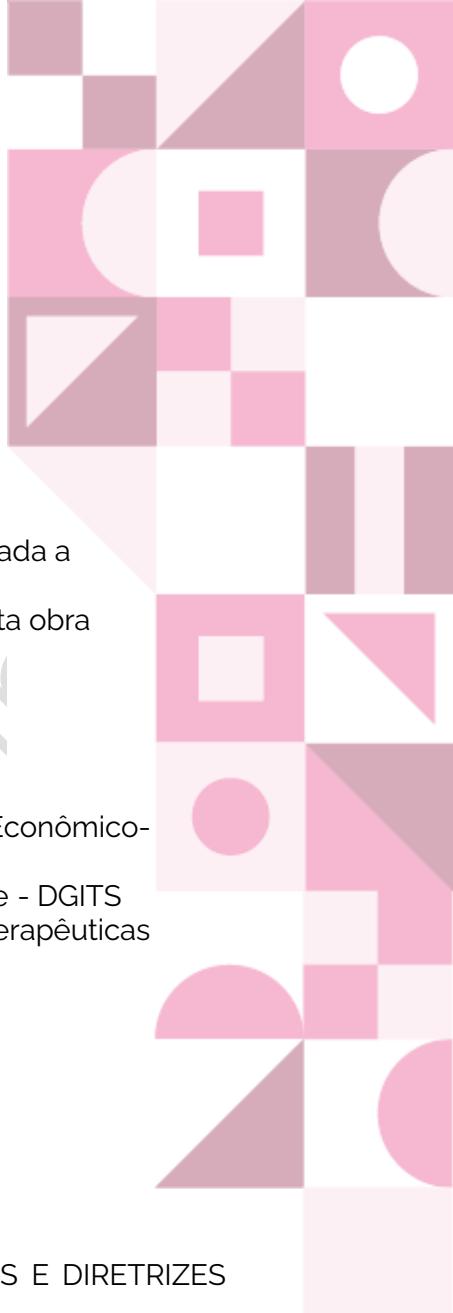
Brasília, DF | Fevereiro de 2025

# Relatório de Recomendação

---

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Espondiloartrite Axial



2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS  
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração**

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de

urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade

## Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O processo de atualização considerou a necessidade de alteração do título do PCDT de modo a melhor descrever a doença. Sendo assim, o título do presente PCDT passou para Espondiloartrite Axial. Esta versão do PCDT apresenta orientações sobre o teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, incorporado por meio da Portaria SECTICS/MS nº 18/2024, de abril de 2024.

## Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 19 de fevereiro de 2025, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS

## ESPONDILOARTRITE AXIAL

### 1 INTRODUÇÃO

A espondiloartrite axial (EpA), anteriormente conhecida como espondilite anquilosante ou anquilosante, é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. As formas iniciais de EpA podem ser classificadas como espondiloartrite axial não radiográfica, caracterizando-se principalmente pela inflamação sem sinais de dano estrutural, o qual é menor ou inexistente, em exames de imagem convencionais, como a radiografia.<sup>1</sup> Dessa forma, denomina-se espondiloartrite axial não radiográfica quando não há visualização de tais danos e inflamação na coluna e articulações. Do contrário, quando há presença dessas alterações estruturais tem-se a espondiloartrite axial radiográfica<sup>2</sup>.

A EpA acomete cerca de 0,1% a 1,5% da população, com importante variação geográfica da prevalência e das principais manifestações clínicas e fenotípicas<sup>3-6</sup>. Em geral, tem início no final da adolescência ou no início da idade adulta, entre os 20 e 45 anos de idade, com predileção pelo sexo masculino na proporção de 3:1<sup>7,8</sup>. Cerca de 20% a 25% dos indivíduos têm história familiar positiva para alguma das doenças do espectro das espondiloartrites. O antígeno HLA-B27 está fortemente correlacionado com o aparecimento da doença, e um teste positivo para esse marcador é encontrado em 80% a 98% dos casos<sup>6,9</sup>. No Brasil, os portadores do antígeno HLA-B27 representam cerca de 60% dos pacientes<sup>10-13</sup>. A artropatia também é mais comum em caucasianos<sup>14</sup>.

Um levantamento epidemiológico mostrou que as taxas de EpA nos Estados Unidos variaram de 0,2% a 0,55%<sup>14</sup>. Já um estudo chinês apontou incidência média de 0,2% a 0,3% na China<sup>15,16</sup>. Uma revisão sistemática, a partir de 36 estudos elegíveis, calculou uma prevalência média da doença de 23,8/10.000 indivíduos na Europa; 16,7/10.000 indivíduos, na Ásia; 31,9/10.000 indivíduos, na América do Norte; 10,2/10.000 indivíduos, na América Latina e 7,4/10.000 indivíduos, na África. Assim, o número estimado de casos é de 1,30 a 1,56 milhão na Europa e de 4,63 a 4,98 milhões na Ásia. Estimativas adicionais, ponderadas pelo tamanho dos estudos, foram calculadas como prevalências de 18,6, 18,0 e 12,2 a cada 10 mil indivíduos para Europa, Ásia e América Latina, respectivamente<sup>17</sup>.

As estimativas brasileiras de prevalência da doença são limitadas. Contudo, estudos realizados na América do Sul sugerem uma prevalência da espondiloartrite axial de 0,14% (IC95% 0,02-0,34%)<sup>18</sup>. Um outro estudo realizado na América Latina indicou uma prevalência da doença variando entre 0,02% e 0,8%<sup>19</sup>.

As manifestações clínicas da EpA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite (principalmente de ombros e quadris) e entesite (principalmente de calcanhares - talalgia). Os sintomas iniciais costumam ser axiais como dor nas nádegas (sacro-iliagia) e dor na coluna lombar (lombalgia), de natureza crônica (maior ou igual a 3 meses de duração) e de ritmo inflamatório caracterizado por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso, mas melhora com a prática de exercícios físicos e com início antes dos 45 anos de idade. Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes em que a EpA se iniciou antes dos 40 anos apresentavam predomínio de sintomas axiais, enquanto os pacientes, predominantemente do sexo feminino, com início de sintomas mais tardio apresentavam sintomas periféricos e formas mais leves da EpA <sup>20,21</sup>.

Além disso, podem ocorrer manifestações extra-musculoesqueléticas, tais como uveíte anterior aguda (UAA), insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa, especialmente da articulação C1-C2 da coluna cervical, nefropatia ou amiloidose renal secundária. Das manifestações extra-articulares, a UAA é a manifestação extraesquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes, especialmente os que apresentam antígeno HLA-B27 positivo <sup>22</sup>. Dados observacionais de pacientes provenientes de 10 países ibero-americanos revelam que a UAA está associada ao acometimento axial e à presença de HLA-B27<sup>23</sup>.

Pacientes em estágios iniciais da EpA apresentam sintomas clínicos da doença, porém geralmente não demonstram alterações estruturais em radiografias (RX). Em tais pacientes, sinais inflamatórios articulares, como sacroileite, podem ser detectáveis em exame de ressonância magnética (RM). Consequentemente, foi proposto que a doença inicial e sem alteração no RX da bacia ou da coluna vertebral, seja referida como espondiloartrite axial não radiográfica <sup>24</sup>.

Fatores de mau prognóstico de EpA incluem alterações estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, início da doença em paciente mais jovem, tabagismo, uveíte, dactilite, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR) persistentemente elevadas, resposta insatisfatória a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) e atividade de doença persistentemente alta (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI igual ou superior a 4) <sup>25-30</sup>.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Primária em Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, visto que apenas cerca de 5% das lombalgias em geral são causadas pela EpA <sup>31</sup>.

Este Protocolo tem por objetivo detalhar os critérios de classificação que podem ser usados para a avaliação de pacientes com EpA, revisar as evidências científicas disponíveis e prover recomendações a respeito do diagnóstico, tratamento e monitoramento no âmbito do SUS, de modo a contribuir para a qualificação do cuidado dos pacientes por esta condição, compreendendo desde as unidades básicas de saúde até os serviços especializados.

## 2 METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>32</sup>. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

## 3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M45 Espondilite anquilosante
- M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

## 4 DIAGNÓSTICO

Inexistem critérios diagnósticos para EpA. Assim, recomenda-se que o diagnóstico seja realizado por meio da identificação dos critérios de classificação para facilitar a identificação das características clínicas, laboratoriais e por imagem mais importantes<sup>33</sup>.

Os critérios de classificação das espondiloartrites têm evoluído desde as suas primeiras propostas, nas décadas de 1960 (*American Rheumatology Association*, em 1963<sup>34</sup>) e 1980 (modificados de Nova Iorque, 1984<sup>35</sup>), até a do grupo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*), em 2009<sup>36-38</sup>. Os critérios ASAS incorporaram os achados inflamatórios da ressonância magnética (RM) das articulações sacroilíacas (SI) e a pesquisa do HLA-B27 aos dados clínicos já conhecidos, incluindo as manifestações extra-musculoesqueléticas (uveíte anterior aguda recorrente, psoriase, doença inflamatória intestinal e balanite circinada). Isso permite o diagnóstico mais precoce, uma vez que os critérios não dependem dos achados radiográficos tardios de neoformação óssea nem da diminuição de mobilidade.

Neste cenário em que o estabelecimento do diagnóstico ocorre antes do dano estrutural definitivo, surgiu a definição de espondiloartrite axial não radiográfica. Esse conceito representa a mesma doença em fases diferentes de tempo e em um processo contínuo e acrescenta a ideia da heterogeneidade da evolução clínica, considerando que nem todos os pacientes apresentarão progressão radiográfica ao longo do tempo. Há similaridades e diferenças entre as duas classificações (ASAS e modificados de Nova Iorque), embora reconheçê-las como espectro da mesma doença seja a tendência atual da literatura<sup>39-41</sup>.

Os critérios de classificação foram idealizados com o propósito de homogeneizar os pacientes para pesquisas de avaliação do efeito terapêutico e avaliar as questões de segurança das intervenções medicamentosas e não medicamentosas, bem como validar instrumentos de medidas e auxiliar a busca por biomarcadores mais específicos, diante da inexistência de critérios de diagnóstico para EpA até o momento. É importante ressaltar que os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, 1984 (Material Suplementar), estão contidos nos critérios ASAS axial e são capturados por eles <sup>1,42</sup>.

Os critérios de classificação ASAS têm maior sensibilidade e especificidade do que os critérios anteriores (Nova Iorque, Amor e ESSG) e são os atualmente recomendados (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Eles permitem a inclusão de pacientes em fases iniciais da doença ou sem dano estrutural (EpA não radiológica), bem como naqueles em fases mais avançadas (com dano radiográfico em sacroilíacas ou coluna vertebral) <sup>36</sup>. No entanto, ressalta-se que eles devem ser empregados em pacientes com idade menor ou igual a 45 anos.

Indivíduos com início dos sintomas após os 45 anos de idade são definidos como tendo EpA de início tardio e inexistem critérios bem delineados para sua classificação. Contudo, os critérios classificatórios ASAS também podem ser empregados na prática clínica para estes pacientes. <sup>43-45</sup>.

Quadro 1. Critérios de classificação ASAS 2009 para espondiloartrites axiais

<b>ESPONDILOARTRITE AXIAL</b>	
Para pacientes com dor nas costas ou na coluna vertebral (axial) com mais de 3 meses de duração e idade de início menor que 45 anos:	
<b>Achado/Critério</b>	<b>Detalhamento dos achados/critérios de EpA:</b>
	<b>CRITÉRIO</b>
Sacroileite	Inflamação ativa (aguda) na RM altamente sugestiva de sacroileite associada com espondiloartrite (EpA) ou sacroileite definida radiograficamente de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados (bilateral grau maior ou igual a II ou unilateral grau maior ou igual a III)
HLA-B27 positivo	Se HLA-B27 positivo for usado como critério de entrada, não deve ser usado novamente como um dos demais "achados relacionados às EpAs"
<b>ACHADO</b>	
Artrite	Sinovite ativa passada ou presente diagnosticada por um médico (artrite ou artrite assimétrica – oligoartrite, passada ou presente);
Dor lombar inflamatória	Definida por pelo menos 4 dos 5 critérios a seguir: 1. Idade menor que 40 anos; 2. Início insidioso; 3. Melhora com exercício; 4. Não melhora com repouso; 5. Dor noturna (com melhora ao levantar-se).

Entesite (inserção tendão de Aquiles ou fáscia plantar)	-
Uveíte anterior	-
Dactilite	-
Psoriase	Diagnóstico médico de psoriase (passado ou atual).
Doença inflamatória intestinal (DII)	Diagnóstico médico de DII (atual ou pregresso): doença de Crohn ou retocolite ulcerativa (comprovação por endoscopia, imagem ou biópsia).
Boa resposta ao AINE	Melhora acima de 80% após 24 a 48 horas de uso de AINE em dose plena e piora após 24 a 48 horas de sua interrupção.
História familiar de EpA	Existência de parentes de primeiro grau (mãe, pai, irmãos, filhos) ou de segundo grau (avós, tios, sobrinhos) com espondilite anquilosante, psoriase, uveíte anterior, artrite reativa ou DII.
HLA-B27 positivo	-
PCR elevada	-

**Fonte:** Elaboração própria com base em Rudwaleit 2009<sup>36</sup>.

**Legenda:** AINE, anti-inflamatório não esteroidal; DII, doença inflamatória intestinal; EpA, espondiloartrite axial; PCR, proteína C reativa; RM, ressonância magnética.

Em 2009, os critérios de imagem de RM propuseram a presença de, pelo menos, 2 sinais de edema medular ósseo (EMO) em 1 único corte ou fatia (3 a 4 mm) nas margens subcondrais das articulações sacroiliácas ou 1 sinal de edema ósseo em 2 cortes subsequentes em sequências sensíveis a líquido (STIR - *Short-time inversion recovery* - e T2FATSAT - ponderadas em T2 com saturação de gordura) como premissa mais relevante para a definição de um exame positivo, mas também outros achados podem ser encontrados e caracterizados como inflamatórios (sinovite, capsulite e entesite). A adição do contraste paramagnético (gadolínio) não aumentou a acurácia do exame e não é recomendada como rotina, exceto se houver suspeita clínica de infecção, neoplasia ou outros diagnósticos diferenciais, na opinião do médico assistente ou radiologista. No entanto, os estudos subsequentes mostraram que cerca de 20% a 25% dos pacientes e 10% dos indivíduos saudáveis e assintomáticos poderiam apresentar esses achados devido à prática de esportes, sobrecarga mecânica, pós-parto, osteoartrite, dismetrias, entre outros. Assim, a presença do edema de medula óssea é um sinal objetivo e com grande sensibilidade, mas com menor especificidade, de modo que o diagnóstico diferencial é fundamental para se estabelecer o diagnóstico correto<sup>46-53</sup>.

A inclusão da presença de lesões crônicas avaliadas nas sequências ponderadas em T1, como erosão, esclerose subcondral, metaplasia gordurosa e anquilose, associadas ao edema ósseo, incrementa a especificidade dos critérios para as EpA, embora esses sinais possam ser menos frequentes em pacientes com menor tempo de doença<sup>36-38,54-56</sup>. Em 2019, o ASAS atualizou esses achados, editando antigos termos, como sinovite, e incluindo novas lesões, como realce no espaço articular (*joint space enhancement*), erosão com inflamação (*inflammation at the site of erosion*), líquido no espaço articular ou intra-articular (*joint space fluid*), proeminência óssea sem ponte (*non-bridging bone bud*) e metaplasia gordurosa preenchendo a erosão ou cavidade erodida (*fat metaplasia in an erosion cavity*)<sup>57</sup>. Já em 2021, foi proposta nova definição de sacroileite relacionada às EpA. Lesões ativas ou estruturais típicas de EpA na ressonância magnética tiveram valores preditivos positivos de 95% para diagnóstico clínico da doença. Os pontos de corte que melhor

refletem uma lesão ativa comum definida de EpA são a presença de quatro ou mais sinais de EMO em qualquer localização, ou três ou mais cortes na mesma localização. Essas alterações aumentam a especificidade e excluem condições que possam causar pequenos focos de EMO, mas que não são espondiloartrites. Para lesão estrutural definida, os pontos de corte ideais são erosão ( $\geq 3$  em qualquer localização ou em  $\geq 2$  cortes na mesma localização) e metaplasia gordurosa ( $\geq 5$  em qualquer localização ou presente em  $\geq 3$  cortes na mesma localização ou tenha mais de 1 cm de profundidade em 2 quadrantes ou mais)<sup>58</sup>.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São incluídos neste Protocolo indivíduos com suspeita ou diagnóstico da EpA, segundo os critérios de classificação propostos pelo ASAS e que apresentem doença axial ou periférica em atividade<sup>1,29,40,59</sup>.

Adicionalmente, devem ser observados os critérios para o uso dos seguintes medicamentos:

Sulfassalazina: o paciente deve apresentar doença periférica e um dos seguintes critérios: contraindicado ao uso de AINE **ou** falha persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por pelo menos 4 semanas.

Metotrexato: o paciente deve apresentar doença periférica, contraindicado à sulfassalazina **e** um dos seguintes critérios: contraindicado ao uso de AINE **ou** falha persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por pelo menos 4 semanas.

Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe: o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios:

- Doença axial, na falha com dois AINES diferentes em doses adequadas por pelo menos 4 semanas **ou**;
- Doença axial, na hipersensibilidade **ou** falha ao uso de um anti-TNF em dose adequada por 6 meses **ou**;
- Doença periférica, se houver falha persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por pelo menos 4 semanas **e** com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses **ou**;
- Doença periférica, se houver hipersensibilidade **ou** falha ao uso de outro anti-TNF em dose adequada por 6 meses.

Secuquinumabe: o paciente deve apresentar doença periférica **ou** axial **e** hipersensibilidade **ou** falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

São excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações aos medicamentos e às respectivas condutas preconizadas (i.e., diagnóstico, prevenção e tratamento) neste Protocolo.

## 7 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da EpA são controlar a atividade da doença, reduzir os sintomas, como dor, rigidez axial e periférica, manter a flexibilidade axial e a postura normal, reduzir as limitações funcionais, manter a habilidade laboral, reduzir as complicações associadas à doença e melhorar a qualidade de vida do paciente<sup>60</sup>.

A conduta ideal para EpA inclui a associação de tratamentos não medicamentosos e medicamentosos<sup>61-64</sup>.

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

### 7.1 Controle de atividade da doença

As estratégias de tratamento são focadas na definição das metas de tratamento (*Treat to Target* ou T2T) ou alvo a ser atingido com controle médico mais amiúde (*Tight Control*)<sup>65</sup>. Na prática clínica, recomenda-se o uso de instrumentos, como BASDAI e ASDAS, em todos os pacientes como EpA, para avaliar o efeito e a resposta terapêutica e definir a falência primária e secundária, estabelecer a meta central do tratamento, minimizar a progressão do dano e a progressão radiográfica e melhorar a qualidade de vida, a função e a mobilidade.

O BASDAI (Material Suplementar) é composto por 6 questões essencialmente clínicas e relacionadas às queixas mais comuns, tais como fadiga, dor na coluna vertebral (axial), incluindo quadris, dor ou edema nas articulações periféricas, dor no local da inserção das énteses e duas questões sobre a intensidade e duração da rigidez matinal. O escore é medido em escala visual numérica (EVN) que varia de 0 a 10 (0 = melhor; 10 = pior percepção).

A dor ou a avaliação global da rigidez matinal e fadiga, relatados pelo paciente no BASDAI, são pontos centrais e podem ter relevante repercussão no escore final, sobretudo por valores super/subestimados. Para diminuir a subjetividade, a partir das variações significativas destes desfechos devido à percepção de cada indivíduo, foi idealizado um escore combinando a opinião do paciente e os reagentes de fase aguda, como o ASDAS-VHS e ASDAS-PCR (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, respectivamente). Além disso, a presença de fatores confundidores, como síndromes miofasciais, amplificação dolorosa, fibromialgia, processos osteodegenerativos, dano estrutural permanente associado ao longo tempo da doença (anquilose), doenças discais, ganhos secundários por problemas psicossociais, litígios trabalhistas, entre outros, precisam ser ponderados para a correta interpretação do escore final.

O ASDAS (Material Suplementar) é um índice composto para avaliar a atividade de doença, que consiste na combinação de quatro perguntas sobre a dor axial e periférica (dor e edema), bem como a rigidez matinal e a avaliação global do paciente, de acordo com a EVN de 0 a 10, acrescida de duas variáveis laboratoriais, a VHS e a PCR. O escore final resultante classifica a atividade da doença (remissão e moderada, alta ou muito alta atividade, de acordo com os valores de corte de 1,3, 2,1 e 3,5) e também fornece informações sobre a evolução ou resposta clínica do paciente a qualquer intervenção em duas medidas repetidas. Ainda, valores mais elevados estão associados com progressão do dano radiográfico, pior qualidade de vida, função e mobilidade<sup>66-71</sup>.

A periodicidade de aplicação dos instrumentos é variável, mas recomenda-se usá-los a cada consulta, com intervalo médio de 3 meses, para auxiliar a mensurar de forma mais objetiva a condição do paciente e para apoiar a tomada de decisão mais apropriada.

A piora clínica (*flare*) também é definida de acordo com o ASDAS, quando ocorre aumento de, pelo menos, 0,9 ponto em relação à consulta anterior em pacientes que estavam em remissão ou baixa atividade de doença<sup>72-75</sup>.

Outras medidas de resposta ao tratamento têm sido utilizadas em estudos clínicos como o ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 e ASDAS. Todas estas medidas são feitas em um intervalo de 12 semanas. O critério ASAS20 é composto por ao menos 20% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos uma unidade (escala de 0 a 10) em ao menos três dos seguintes domínios, sem deterioração na condição inicial: avaliação global do paciente, dor em coluna, função (BASFI) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI). Da mesma forma, o ASAS40 requer 40% de melhora em ao menos três domínios, sem piora do domínio restante. Já o ASAS5/6 inclui os 4 domínios do ASAS20, além de mobilidade da coluna vertebral (BASMI) e reagentes de fase aguda (PCR). Uma resposta ASAS5/6 é definida como

uma melhora de pelo menos 20% e uma melhora de pelo menos uma unidade em, pelo menos, cinco dos seis domínios, sem agravamento do domínio restante<sup>76,77</sup>.

Novas ferramentas, como ASDAS, têm sido validadas, contemplando diversas manifestações de atividade da doença, além do resultado das provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa)<sup>78</sup>.

O escore ASDAS tem a vantagem de categorizar a atividade de doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Os três pontos de corte selecionados para diferenciar esses estados foram: 1,3, 2,1 e 3,5. Uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa uma melhora clínica relevante, enquanto uma redução maior ou igual a 2 pontos representa uma melhora significativa<sup>67</sup>.

## 7.2 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso é essencial e deve ser sempre considerado como parte do cuidado dos pacientes com EpA. A reabilitação e a atividade física parecem ter um efeito adicional ou sinérgico com a terapia biológica, conforme demonstrado em revisões sistemáticas<sup>62,79</sup>.

Deve-se considerar o encaminhamento para um terapeuta especialista (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional ou educador físico) se o paciente apresentar dor, dificuldades em atividades cotidianas ou risco cardiovascular aumentado.

O terapeuta inicialmente deve avaliar as necessidades individuais dos pacientes, podendo utilizar, um conjunto de instrumentos de avaliação propostos pela ASAS (Quadro 2). Estes instrumentos podem apoiar a elaboração de um plano de atendimento individualizado e, posteriormente, auxiliar a quantificar os resultados do programa de reabilitação<sup>77,80</sup>.

Quadro 2. Instrumentos de avaliação propostos pela *SpondyloArthritis international Society* (ASAS) para reabilitação.<sup>59</sup>

Domínio	Instrumento
Função	BASFI
Dor	ENC/EVA (última semana / coluna / à noite devido à EpA) ENC/EVA (última semana / coluna / devido à EpA)
Mobilidade	Expansão torácica Schober modificado Occipto parede Rotação cervical Flexão lateral da coluna vertebral ou BASMI
Avaliação global	ENC/EVA (atividade global da doença na semana passada)
Rigidez	ENC/EVA (duração da rigidez matinal/coluna/semana passada)
Fadiga	Questão de fadiga do BASDAI

**Fonte:** Elaboração própria com base em Sieper 2009<sup>59</sup>.

**Legenda:** EpA, espondiloartrite axial; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI, *Bath Ankylosing*

*Spondylitis Metrology Index*; ENC, escala numérica de classificação 0-10; EVA, escala visual analógica de 0-100.

Os programas de reabilitação devem incluir educação ao paciente e exercícios regulares, individuais ou em grupo, supervisionados ou não. Programas de reabilitação individual se mostram mais efetivos quando comparados com exercícios convencionais ou domiciliares e a maioria dos benefícios observados imediatamente após a intervenção não se mantém no acompanhamento<sup>62,80</sup>. Consequentemente, considerando a natureza crônica da doença, exercícios regulares e contínuos são fundamentais. Além disso, a frequência necessária para obter esses benefícios ainda não está muito bem estabelecida<sup>63</sup>.

Independentemente do comprometimento funcional ou de mobilidade, da atividade da doença e da presença de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos, é muito importante que seja realizado um teste de esforço, antes de recomendar alguma atividade física para pacientes com EpA<sup>81</sup>.

### Educação ao paciente

A educação do paciente é um aspecto essencial do tratamento, pois ajudará o paciente a entender sua doença e seu tratamento, permitindo que tome decisões compartilhadas e baseadas em tratamentos com eficácia comprovada<sup>82-84</sup>.

Durante o programa de educação, o paciente recebe informações sobre a sua doença, abordando as características clínicas, sinais e sintomas, diagnóstico e tipos de tratamento (medicamentoso e não medicamentoso). Também deve-se incentivar que o paciente abandone o hábito de fumar e pratique atividades físicas regulares, o que pode melhorar o enfrentamento da doença<sup>69,85,86</sup>.

A comparação entre a educação e o tratamento usual, foi testada em um estudo controlado randomizado (ECR) com 59 pacientes em cada grupo. A educação foi realizada de forma virtual em 4 sessões de 20 a 30 minutos num período de 12 meses em que era abordado o conhecimento básico da doença, uso de medicamentos, exercícios, controle das atividades de vida diária, suporte psicológico e autocontrole. Na comparação com o grupo controle, o grupo que recebeu a estratégia educacional apresentou melhora significante na qualidade de vida (SF-36) e menor proporção de pacientes com depressão<sup>87</sup>.

Molto e colaboradores publicaram um estudo em 2021 que comparava a educação (250 pacientes) a um grupo controle que realizava um programa de procura e controle de comorbidades (252 pacientes), acompanhado por 12 meses. A estratégia de educação era um vídeo único, que abordava o conhecimento básico da doença, medicamentos, abandono ao hábito de fumar, prática de exercício domiciliar e atividade física. O grupo educação apresentou melhora significativa na atividade da doença (BASDAI) e na prática de exercícios domiciliares (porcentagem de pacientes que realizava os exercícios, número de sessões mensais e tempo por sessão em minutos) quando comparado ao grupo controle<sup>88</sup>.

Um ECR com 41 pacientes comparou um programa de educação de curto prazo (5 dias) associado a exercício ao tratamento convencional (sem exercício) e

mostrou que houve melhoras significativas na atividade da doença (BASDAI), função (BASFI) e qualidade de vida (ASQoL) no grupo de educação associada ao exercício<sup>89</sup>.

Outro ECR com 756 pacientes avaliou uma estratégia de educação realizada por meio de uma sessão de 2 horas, na qual era abordada a doença associada a exercício não supervisionado (381 pacientes), comparado a um grupo controle sem intervenção (375 pacientes). Após 6 meses, o grupo que realizou educação associada ao exercício apresentou melhora significante na dor (EVA) e atividade da doença (BASDAI), qualidade de vida (ASQoL) e função (BASFI) quando comparado ao grupo controle<sup>90</sup>.

### Exercício

O programa de exercícios deve ser individualizado e estruturado, e pode incluir: alongamento, fortalecimento; exercícios posturais; exercícios respiratórios; exercícios de mobilidade da coluna vertebral e exercícios aeróbios, que podem ser realizados em ambiente aquático ou em solo<sup>61,62,80,91-96</sup>.

Uma revisão sistemática sobre exercícios incluiu 14 ECRs (1579 pacientes) e mostrou que os exercícios mais utilizados foram os de força, flexibilidade e respiração, sendo que a maioria dos programas de exercícios foi realizada junto com a terapia medicamentosa ou um agente biológico. Os autores mostraram evidências de qualidade moderada a baixa de que os programas de exercícios provavelmente melhoraram ligeiramente a função (BASFI) e a atividade da doença (BASDAI) e reduzem a dor (EVA), quando comparados com nenhuma intervenção e medidas após a conclusão do programa. O benefício do exercício foi comparado com os tratamentos usuais e foi encontrada evidência de qualidade moderada a baixa de que os programas de exercícios provavelmente têm pouco ou nenhum efeito na melhora da função (BASFI) ou redução da dor (EVA) e podem ter pouco ou nenhum efeito na redução da atividade da doença (BASDAI), quando medidas após a conclusão dos programas. Não ficou claro se os programas de exercícios melhoraram a mobilidade da coluna, reduzem a fadiga ou induzem eventos adversos<sup>97</sup>.

### Exercício de força e flexibilidade

Foi realizado um ECR na Suíça que comparou pacientes que realizaram exercícios de fortalecimento com pesos livres (27 pacientes) a um grupo controle de tratamento usual (28 pacientes). Foram observadas melhoras significativas na função (BASFI *and timed to up and go*) e distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6')<sup>98</sup>.

Um ECR, que comparou um programa que combina as técnicas de Pilates, McKenzie e Heckscher (48 pacientes, grupo 1) com um grupo submetido à cinesioterapia tradicional (48 pacientes, grupo 2), observou melhoras significativas em ambos os grupos na atividade da doença (BASDAI), mobilidade da coluna vertebral (BASMI) e função (BASFI). Além disso, na comparação entre os resultados dos dois grupos, observou-se um aumento significativo da melhoria naqueles que receberam o programa do grupo 1<sup>99</sup>.

Outro ECR comparou o uso da técnica de Reeducação Postural Global (RPG) por 22 pacientes com o treinamento não supervisionado (16 pacientes), durante um período de 16 semanas, e mostrou melhorias significativas nos parâmetros rigidez matinal, dor, mobilidade da coluna vertebral (BASMI), função física (HAQ-S), qualidade de vida (SF-36) e atividade da doença (BASDAI) em ambos os grupos. No grupo RPG, resultados significativamente melhores foram observados para rigidez matinal, mobilidade espinhal e o componente físico do SF-36 quando comparado ao grupo controle <sup>100</sup>.

Já um estudo avaliou 40 pacientes, em que um grupo realizava as posturas da técnica de RPG e o grupo controle, exercícios convencionais. Ambos os grupos realizavam uma sessão semanal envolvendo 6 a 8 pacientes com duração de uma hora durante 4 meses. Este ECR mostrou melhora da mobilidade, atividade da doença e função física. Ao final do tratamento (4 meses – 15 sessões), observou-se melhora significativa na função física e mobilidade, mas não na atividade da doença em ambos os grupos. O grupo controle apresentou melhora na distância tragus/parede e na flexão lateral do tronco. Após o período de acompanhamento de um ano, ainda eram observados resultados melhores no grupo que realizou RPG <sup>101,102</sup>.

### Exercício aeróbio

Sveaas e colaboradores realizaram um ECR comparando exercícios cardiovasculares de alta intensidade (48 pacientes) com o tratamento usual (49 pacientes). Os exercícios foram realizados 3 vezes por semana (2 vezes sob supervisão), durante 12 semanas. O grupo de exercícios de alta intensidade apresentou melhorias significativas na comparação com o grupo de tratamento usual, para a atividade da doença (ASDAS e BASDAI), função (BASF1) e na saúde cardiovascular <sup>103</sup>.

Um ECR avaliou a efetividade de um programa de treinamento aeróbio com duração de 60 minutos duas vezes na semana (46 pacientes), comparado com um grupo controle sem intervenção (29 pacientes) e mostrou que a atividade da doença (ASDAS-PCR) e a mobilidade (BASMI) melhoraram significativamente em ambos os grupos com melhor resultado no grupo de treinamento aeróbio quando comparado ao grupo controle <sup>104</sup>.

Um programa de exercício aeróbio composto de caminhada de 50 minutos, associada a exercícios de flexibilidade realizados 3 vezes por semana durante 3 meses, foi comparado aos alongamentos em um ECR com 70 pacientes (35 em cada grupo). Foram observadas melhorias na mobilidade (BASMI), capacidade funcional (BASF1 e HAQ-S) e atividade da doença (BASDAI e ASDAS) em ambos os grupos, sem diferença entre eles. A capacidade funcional e aeróbia foi avaliada com o teste de caminhada de 6 minutos (TC6') e teste ergoespirométrico realizado em uma esteira e ambos melhoraram somente no grupo que realizava a caminhada na esteira <sup>105</sup>.

Outro ECR, com 28 pacientes, comparou um grupo que realizava exercício aeróbio (40 a 60 minutos, 3 vezes por semana) e um grupo controle (sem intervenção). Após 12 semanas, o grupo de exercício aeróbio mostrou diferenças significativas na atividade da doença (BASDAI), função física (BASF1), aptidão

cardiorrespiratória ( $VO_2\text{Max}$ ), composição corporal (porcentagem de gordura total e abdominal) e marcadores de rigidez arterial (índice de aumento e velocidade de onda de pulso), mostrando que os fatores de risco cardiovascular foram reduzidos com este tipo de intervenção <sup>106</sup>.

Um ECR com 106 pacientes, que comparou o exercício aeróbico associado ao exercício de alongamento (3 vezes por semana) com um grupo controle que realizava somente alongamento, mostrou melhorias significantes aos 3 meses de acompanhamento no grupo que realizava os exercícios aeróbicos quando comparado ao grupo controle para o condicionamento aeróbico e a dor periférica (BASDAI) <sup>107</sup>.

### Exercício aquático

Um ECR com 69 pacientes comparou o exercício aquático composto de 20 sessões (5 vezes por semana durante 4 semanas) a um grupo controle que realizava exercícios domiciliares. Todos os parâmetros avaliados (dor, qualidade de vida, mobilidade e atividade da doença) apresentaram melhora significativa após 4 e 12 semanas em ambos os grupos. Na comparação entre grupos, diferenças significativas foram observadas na dor (EVA) e em seis domínios do SF-36, favorecendo o grupo de exercício aquático <sup>61</sup>.

Trinta pacientes foram alocados em um ECR que comparou um programa de exercícios aquáticos associado a alongamento (24 sessões realizadas 3 vezes por semana durante 8 semanas) a um grupo controle sem treinamento. O grupo de exercício aquático mostrou melhora significativa na qualidade de vida (SF-12), função física (BASFI) e atividade da doença (BASDAI) <sup>108</sup>.

### Exercício domiciliar

Estudos mostram que os exercícios domiciliares são eficazes, embora a fisioterapia pareça ser mais eficaz e também mais cara. Além disso, muitas vezes, um programa de reabilitação especializado pode ser difícil disponibilização <sup>62</sup>.

Wang e colaboradores realizaram um ECR com duração de 16 semanas, comparando o exercício domiciliar (26 pacientes) com um grupo controle de tratamento usual (28 pacientes). O grupo de exercícios domiciliares participou de uma sessão de aconselhamento em que eram abordados os benefícios dos exercícios, sua efetividade e segurança e de uma sessão de exercício aeróbico (30 minutos) e de exercício funcional (60 minutos) além de um equipamento vestível que ajudaria no monitoramento do exercício. Os pacientes deveriam realizar os exercícios em casa, sendo os aeróbios 5 vezes por semana e os funcionais, 3 vezes por semana. Foram observadas melhorias significantes para a atividade da doença (ASDAS e BASDAI), função (BASFI), mobilidade (BASMI) e qualidade de vida (SF-36) <sup>109</sup> no grupo de exercício domiciliar quando comparado ao grupo controle.

Uma revisão com metanálise incluiu seis estudos (1.098 pacientes) e mostrou que as intervenções de exercícios domiciliares melhoraram significativamente a função (BASFI) e atividade da doença (BASDAI) e reduziram depressão e dor <sup>110</sup>.

Um ECR com 66 pacientes comparou um programa exercício domiciliar, composto de aconselhamento realizado por um fisioterapeuta, realizados cinco vezes por semana, com duração de 30 minutos por sessão, a um grupo controle de pacientes que se exercitavam menos de cinco vezes por semana. Todos os parâmetros avaliados (dor, rigidez matinal, mobilidade, atividade da doença, qualidade de vida e função pulmonar) melhoraram significativamente no grupo de exercícios domiciliares aos 3 meses. Já no grupo controle foi observada piora de alguns parâmetros, como rigidez, mobilidade e qualidade de vida. No entanto, na comparação entre os grupos, somente a qualidade de vida foi significativamente melhor no grupo experimental quando comparado ao controle <sup>111</sup>.

#### Exercício no paciente internado em um centro de reabilitação

Evidências positivas para a reabilitação com o paciente internado foram observadas em outro ECR que avaliou um programa de 3 semanas, com tratamento usual (46 pacientes) comparado a um grupo que não realizou reabilitação sistemática (49 pacientes). Melhoras significativas na atividade da doença (BASDAI) e na dor, vitalidade e componentes físicos, emocionais do SF-36 foram observadas ao final do acompanhamento (4 meses), mas após 12 meses, nenhuma diferença significativa foi observada nos desfechos, indicando um efeito transitório da reabilitação <sup>112</sup>.

Um estudo incluiu 107 pacientes internados em um programa de reabilitação durante 4 semanas, que incluía avaliação personalizada da fisioterapia, exercício em grupo, terapia passiva, relaxamento e educação do paciente, com diferença em dois componentes – treinamento de resistência ou mobilidade. Após 16 semanas, todas as variáveis mensuradas, com exceção da questão 2 do BASDAI (dor espinhal), isto é, avaliação global do paciente, dor, rigidez matinal, mobilidade espinhal, BASFI, BASDAI, fadiga, expansão torácica e a velocidade de hemossedimentação (VHS), melhoraram significativamente em ambas as modalidades. Em 16 semanas, o número de pacientes que atingiram o ASAS20 (27%) e o ASAS 40 (19%) após reabilitação focada em mobilidade foi maior do que os pacientes que receberam reabilitação focada em treinamento de resistência. Essa diferença, embora não significativa, persistiu até a semana 28 <sup>113</sup>.

### 7.3 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso inclui o uso de AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCD<sub>b</sub>).

Os MMCDs recomendados são a sulfassalazina (SSZ) e o metotrexato (MTX), com papel restrito no alívio dos sintomas periféricos, que coexistem com doença axial<sup>114,115</sup>. Já os MMCD<sub>b</sub> incluem os inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF): adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, enquanto o anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A é o secuquinumabe<sup>65,116,117</sup>.

Ressalta-se que o uso de golimumabe, certolizumabe pegol e secuquinumabe é indicado apenas para tratamento de adultos. Ainda, o uso de secuquinumabe é preconizado após a falha de um ou mais biológicos, semelhante à recomendação do Reino Unido<sup>118</sup>.

O tratamento de EpA é instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante (lombalgia inflamatória e entesite ou artrite periférica).

### **Manifestações axiais - Lombalgia inflamatória e entesite**

O tratamento da lombalgia inflamatória e da entesite, especialmente aquela documentada por exame de imagem, deve respeitar os seguintes critérios:

No momento do diagnóstico, deve-se avaliar o escore ASDAS ou BASDAI do paciente para definir a conduta clínica:

- se escore ASDAS for menor que 2,1 ou BASDAI for menor que 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;
- se o escore ASDAS for maior que 2,1 ou BASDAI for maior que 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;

Já o tratamento medicamentoso é definido conforme o paciente apresente falha aos medicamentos utilizados. Em pacientes com essas manifestações, considera-se falha a ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS ou ausência de redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos na escala BASDAI.

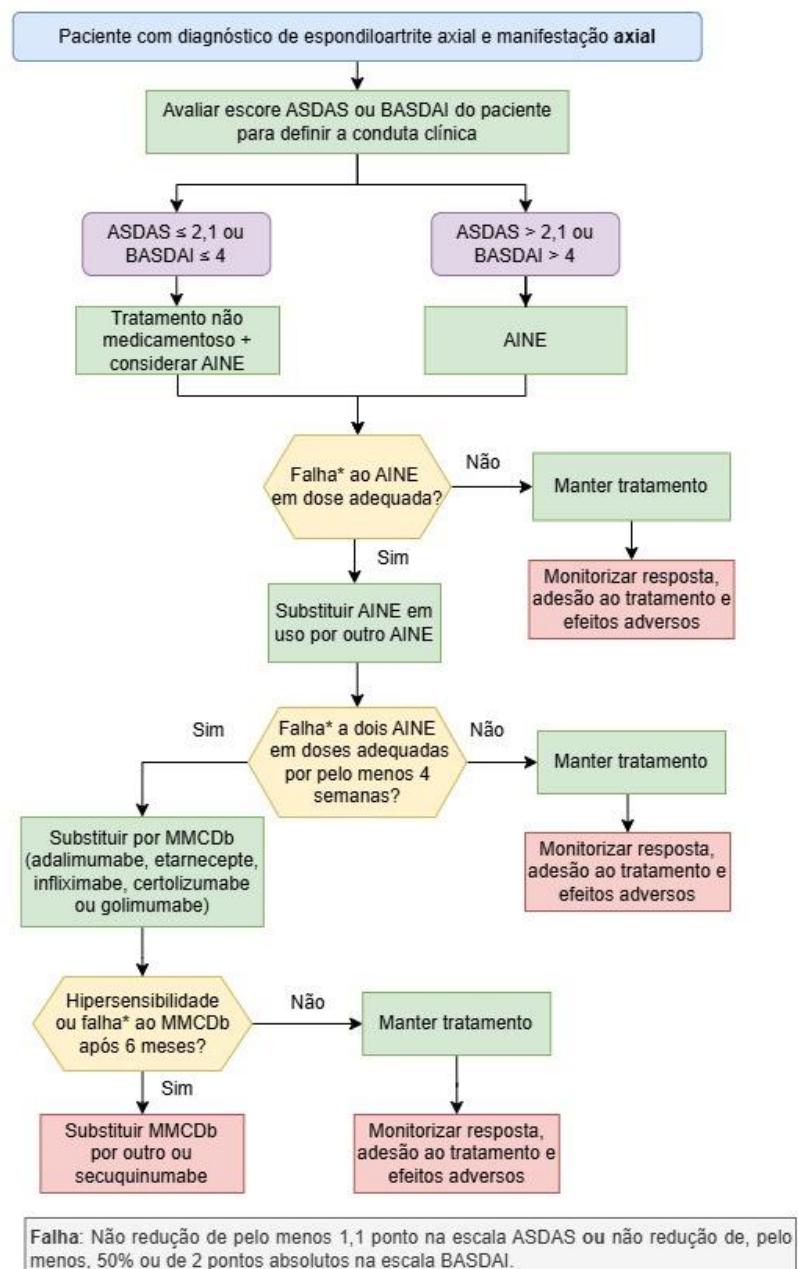
O início do tratamento medicamentoso contempla o uso de AINE em dose adequada. Caso o paciente apresente falha, deve-se substituí-lo por outro AINE.

Caso o paciente apresente falha após o uso de dois AINE diferentes em doses adequadas, por pelo menos 4 semanas<sup>119</sup>, deve-se considerar o uso de anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe) na lombalgia inflamatória ou na entesite confirmada por exame de imagem (ressonância magnética ou ultrassom).

Caso o paciente ainda apresente falha com o uso do anti-TNF em dose adequada por 6 meses ou possua hipersensibilidade ao anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por outro MMCDb, seja outro anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe) ou secuquinumabe.

Ainda, deve-se considerar a infiltração da entesite, se possível, ao longo do acompanhamento do paciente.

O tratamento de pacientes com EpA e lombalgia inflamatória ou entesite está descrito na **Figura 1**.



**Figura 1.** Fluxograma de tratamento – Manifestação axial.  
**Fonte:** Elaboração própria

**Legenda:** MMCDb: medicamento modificador da doença biológico.

### **Manifestação periférica - Artrite periférica**

O tratamento da artrite periférica deve incluir a implementação de medidas não medicamentosas.

Já o tratamento medicamentoso é definido conforme o paciente apresente falha aos medicamentos utilizados. Em pacientes com EpA e artrite periférica, considera-se falha a ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS.

A infiltração intra-articular de glicocorticoide deve ser sempre considerada ao longo do acompanhamento do paciente. Além da infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada.

Caso o paciente apresente falha persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada, deve-se substituí-lo por um outro AINE.

Deve-se considerar, preferencialmente, o uso de sulfassalazina em umas das seguintes situações: se o paciente possuir contra-indicação ao AINE ou se, mesmo com a infiltração e com o uso de 2 AINEs diferentes em doses adequadas por pelo menos 4 semanas<sup>119</sup>, o paciente apresentar falha persistente. Em ambos os casos, o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso da sulfassalazina.

Se o paciente ainda apresentar falha persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas e com o uso de sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar o uso de anti-TNF.

Por fim, se o paciente apresentar hipersensibilidade ou falha com o uso de anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF ou pelo secuquinumabe

O tratamento de pacientes com EpA e artrite periférica está descrito na Figura 2.

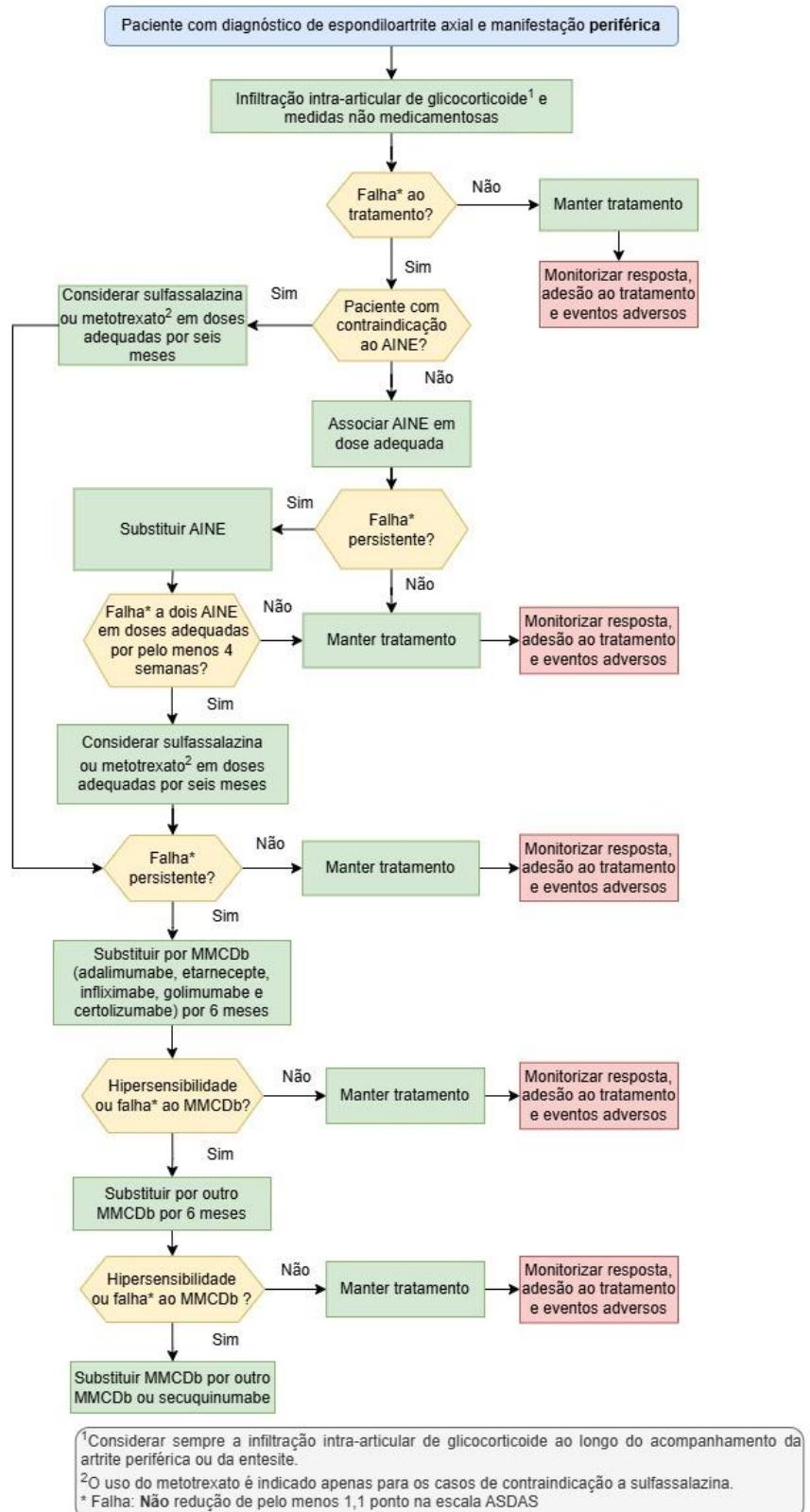


Figura 2. Fluxograma de tratamento – manifestação periférica.

**Fonte:** Elaboração própria

**Legenda:** AINE: Anti-inflamatório não esteroidal; MMCDb: medicamento modificador da doença biológico.

### 7.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs são recomendados como a primeira linha de tratamento em pacientes com EpA em atividade<sup>65,116</sup>. Uma parte dos pacientes com EpA apresentam melhora dos sintomas, incluindo melhora da dor e da rigidez axial, apenas com o uso de AINE<sup>120</sup>. Uma revisão sistemática que comparou desfechos entre AINE tradicionais e inibidores seletivos da COX-2 não observou diferença significativa em medidas de atividade de doença, provas inflamatórias, função física ou eventos adversos<sup>64</sup>.

Um estudo comparou o efeito de inibidores seletivos da COX-2, em uso contínuo ou sob demanda, na atividade de doença em pacientes com EpA. Após 2 anos, não foi observada diferença significativa em BASDAI, avaliação global e de dor do paciente ou medidas de proteína C reativa<sup>121</sup>. O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINE utilizados para o tratamento da EpA. Uma revisão sistemática com meta-análise que comparou AINE com placebo demonstrou que o ibuprofeno e o diclofenaco possuem risco relativo (RR) similares para eventos cardiovasculares (RR=1,51; IC 95%: 0,96 - 2,37 e RR = 1,63; IC 95%: 1,12 - 2,37, respectivamente). O naproxeno foi o único AINE que não aumentou o risco relativo para tal evento (RR=0,92; IC 95%: 0,67 - 1,26) devido à sua maior capacidade de inibição da agregação plaquetária<sup>122</sup>. Em revisão sistemática de estudos observacionais (caso-controle e coortes), o naproxeno foi o AINE que apresentou menor risco relativo para infarto agudo do miocárdio comparado com o ibuprofeno e diclofenaco<sup>123</sup>. Outra revisão sistemática não encontrou diferença no número de eventos adversos entre naproxeno e outros AINE, embora não tenha avaliado eventos cardiovasculares especificamente<sup>64</sup>.

Apesar de eficácia similar, pode haver respostas terapêuticas individuais e diferenciadas. Em pacientes não responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, devendo a escolha ser individualizada conforme contraindicações de cada medicamento, conveniência para o paciente, toxicidade relativa, custo e experiência de uso<sup>124</sup>.

Os estudos que avaliaram a inibição da progressão radiográfica com o uso contínuo ou sob demanda de AINE apresentaram resultados conflitantes. O estudo que avaliou o uso de inibidores da COX-2 observou progressão radiológica três vezes maior no esquema de uso por demanda (quando necessário) em comparação com o esquema de uso contínuo<sup>121</sup>. Entretanto, outro ensaio clínico, avaliando o uso de diclofenaco, com 2 anos de seguimento, não demonstrou diferença no escore radiográfico entre os grupos<sup>125</sup>. Mais estudos são necessários para investigar as diferentes classes de AINE na formação óssea de pacientes com EpA. Apesar de não existir evidência clara na literatura, as recomendações de tratamento sugerem a manutenção do uso contínuo de AINE em pacientes persistentemente sintomáticos e com doença ativa<sup>65,116</sup>.

### 7.3.2 Glicocorticoides

A injeção intra-articular de glicocorticoídes nas sacroiliácas pode trazer benefício de curto a médio prazo, sendo uma opção terapêutica para os casos não responsivos ao uso de AINE e com dor isolada nas sacroiliácas. Inexistem evidências que permitam sustentar a indicação do uso de baixas doses de prednisona (ou corticosteroide equivalente) em EpA. Doses elevadas de glicocorticoide não são recomendadas por não acrescentarem benefício superior aos malefícios oferecidos<sup>65,116</sup>.

### 7.3.3 Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs)

Uma revisão sistemática com meta-análise de 11 ECR, incluindo 895 doentes com EpA, comparou a efetividade da sulfassalazina contra placebo. Nenhum dos estudos incluídos avaliou a atividade da doença por BASDAI ou progressão radiográfica. Nessa revisão, apenas um estudo observou benefício da sulfassalazina em reduzir a velocidade de hemossedimentação e a gravidade da rigidez axial, o qual incluiu pacientes com menor tempo de doença e que apresentavam mais artrite periférica. Desta forma, pacientes com menor tempo de doença, manifestações periféricas e maiores níveis de velocidade de hemossedimentação são os que mais podem se beneficiar da sulfassalazina<sup>126</sup>.

Outra revisão sistemática com meta-análise com 3 ECR, incluindo 116 portadores de EpA pelos critérios de Nova Iorque, na sua maioria homens com mais de 5 anos de doença, concluiu que o benefício do metotrexato comparado ao placebo foi questionável, pois não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos primários estudados (por exemplo, dor, capacidade funcional, artrite, entesite, alterações radiográficas). Houve diferença estatisticamente significativa apenas em desfechos compostos, incluindo rigidez matinal, bem-estar físico, atividade de doença e capacidade funcional<sup>127</sup>. Além disso, o metotrexato não parece acrescentar benefício em pacientes com manifestações axiais em uso de anti-TNF. Três outros estudos compararam o tratamento com metotrexato e infliximabe com infliximabe em monoterapia em 142 pacientes portadores de EpA. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no desfecho primário (ASAS20)<sup>128</sup>.

### 7.3.4 Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb)

Os MMCDb preconizados neste Protocolo incluem medicamentos de duas classes terapêuticas: anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol) e o anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A (secuquinumabe).

O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS maior que 2,1 ou BASDAI maior que 4 e dor na coluna maior que 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor e se o paciente apresentar falha terapêutica com o uso de AINE (no caso de lombalgia inflamatória ou entesite) ou sulfassalazina ou metotrexato (no caso de artrite periférica)<sup>79,129</sup>. Tanto na EpA radiográfica quanto na EpA não radiográfica, os anti-TNF acarretam benefícios relevantes, como redução da atividade da doença e melhora da função física. Entretanto, a eficácia dos anti-TNF pode ser um pouco menor em pacientes com EpA não radiográfica, quando comparado com pacientes com EpA radiográfica<sup>130,131</sup>.

Em uma revisão sistemática da Cochrane sobre a resposta aos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe na EpA, observou-se que pacientes em uso desses medicamentos apresentaram uma probabilidade 3 a 4 vezes maior de atingir ASAS40 em seis meses quando comparado ao placebo. O número necessário para tratar (NNT) para atingir ASAS40 variou entre 3 e 5. A mesma revisão também demonstrou melhora na função física, com NNT para atingir uma diferença clinicamente significativa entre 2 e 4<sup>131</sup>.

Uma revisão sistemática com meta-análise incluiu dados de cinco ensaios randomizados e comparou a eficácia dos anti-TNF administrados por via subcutânea. Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol foram todos mais eficazes do que placebo em induzir resposta ASAS20 em 12 semanas. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação direta entre eles<sup>132</sup>.

Em geral, a resposta aos anti-TNF é rápida (menos de 6 semanas) e é mantida por até 10 anos<sup>130,133,134</sup>. Após 1 ano, cerca de 75% dos pacientes mantiveram boa resposta clínica e, após 2 anos, cerca de 60%<sup>130</sup>. Em estudos populacionais, os fatores associados à melhor resposta aos anti-TNF foram menor idade, sexo masculino, proteína C reativa elevada, presença de HLA-B27, menor fadiga e não ter uso prévio de anti-TNF<sup>117,135,136</sup>. Até o momento, consideram-se os anti-TNF igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência para definir a ordem de uso<sup>65</sup>.

Dois ensaios clínicos avaliaram a substituição de etanercepte ou infliximabe por adalimumabe, em pacientes intolerantes ou resistentes, com melhora na resposta ao tratamento, independentemente do motivo da troca<sup>137,138</sup>. Outros estudos retrospectivos também confirmaram esses resultados, com outros medicamentos, na prática diária<sup>139,140</sup>.

Sete ensaios clínicos forneceram resultados comparativos sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica. Quatro desses estudos evidenciaram progressão radiográfica após 2 anos em pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Outros três estudos compararam seus resultados com os de uma coorte de pacientes sem uso prévio de biológicos (OASIS - *Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study*), não encontrando diferença na taxa de progressão radiográfica<sup>130,141</sup>. No entanto, a evidência sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica ainda é limitada.

Um estudo observacional com 176 portadores de EpA em atividade avaliou um escore radiográfico, após 2, 4 e 6 anos da introdução da terapia com anti-TNF (infliximabe, adalimumabe ou etanercepte). Foi observada progressão radiográfica

lenta e linear nestes pacientes, apesar da atividade de doença e das provas inflamatórias terem se reduzido significativamente com a terapia <sup>142</sup>. Os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela, pois o acompanhamento por período relativamente curto e a baixa sensibilidade da radiografia impedem a elaboração de conclusões acuradas.

A presença de lesões inflamatórias nos cantos vertebrais, visualizadas pela ressonância magnética, parece estar relacionada ao desenvolvimento de sindesmófitos nesses locais <sup>143-145</sup>. Em revisão sistemática, os anti-TNF não demonstraram efeito significativo na neoformação óssea na EpA. Este resultado foi atribuído ao curto período de observação, ao avançado estágio de doença da população estudada, à ausência de um controle e às limitações do escore radiográfico utilizado. O uso de anti-TNF poderia retardar a progressão radiográfica em pacientes com doença inicial e com maior tempo de uso destes medicamentos. Contudo, não houve benefício em estágio mais avançado da doença, quando sindesmófitos ou infiltração gordurosa já estão presentes <sup>146</sup>.

Além disso, o uso de anti-TNF parece aumentar a massa óssea de pacientes com EpA. Uma revisão sistemática com sete estudos longitudinais e um ensaio clínico, que incluiu 568 pacientes, evidenciou aumento da massa óssea da coluna e do quadril total após dois anos de seguimento <sup>147</sup>. Esses estudos não avaliaram o risco de fratura nesta população.

Um estudo de registro nacional observou que a sobrevida dos pacientes tratados com anti-TNF é significativamente maior naqueles com EpA do que em pacientes com artrite reumatoide. Além disso, duas vezes menos pacientes com EpA interromperam o uso de anti-TNF quando comparado aos pacientes com artrite reumatoide, mesmo após ajustes para gênero e uso de corticoides. Os principais motivos para interrupção foram ineficácia e eventos adversos em ambas as doenças <sup>148</sup>.

Dados de revisões sistemáticas sugerem que, em curto prazo, os anti-TNF estão associados a maiores taxas de eventos adversos, infecções graves, reativação de tuberculose latente, câncer não melanótico de pele e suspensão da terapia em comparação ao tratamento controle. Avaliações de longo prazo são escassas, apesar de sugerir perfis de segurança semelhantes entre os anti-TNF <sup>130,149</sup>.

A evidência publicada até o momento sobre a interrupção ou a redução de uso dos anti-TNF em pacientes com EpA é escassa e fraca. Uma revisão sistemática da literatura avaliou cinco estudos sobre a interrupção e oito estudos sobre redução do uso de anti-TNF após o paciente atingir redução ou baixa atividade de doença. A interrupção da terapia com anti-TNF em pacientes com espondiloartrite axial levou à reativação na maioria dos casos. Cerca de 79% dos pacientes apresentaram agudização em tempo médio de 16 semanas. Por outro lado, a redução na terapia biológica apresentou melhores resultados. O percentual de pacientes que mantiveram remissão ou baixa atividade de doença, informado em cinco estudos, variou entre 53% e 100%. Os três estudos restantes, que relataram seus dados pela mudança média do BASDAI e da proteína C reativa, não observaram aumento significativo nesses parâmetros <sup>150</sup>.

Sobre os anti-TNF, o infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga especificamente a formas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral alfa. No estudo pivotal ASSERT foi demonstrado que o medicamento foi bem tolerado e eficaz em um grande número de pacientes com EpA durante um período de estudo de 24 semanas, estudo em que 61% dos pacientes no grupo infliximabe responderam ao ASAS20 em comparação com 19% dos pacientes no grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>151,152</sup>.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos que se liga especificamente ao fator de necrose tumoral alfa. O estudo pivotal ATLAS (*Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Safety and Efficacy for Ankylosing Spondylitis*) demonstrou a eficácia do adalimumabe em pacientes com espondiloartrite axial. Após 12 semanas, 58% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram uma resposta ASAS20, em comparação com 20% dos pacientes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). Além disso, neste estudo, o medicamento foi bem tolerado durante o período de 24 semanas de acompanhamento e foi associado a uma redução significativa e sustentada nos sinais e sintomas de EpA ativa<sup>153,154</sup>.

Já o etanercepte é uma proteína de fusão recombinante composta pelo receptor de TNF $\alpha$  p75 ligado à porção Fc da imunoglobulina G1. O estudo pivotal demonstrou a eficácia e tolerabilidade do etanercepte em pacientes com espondiloartrite axial, tendo sido alcançado ASAS20 foi alcançado por 59% dos pacientes do grupo etanercepte e por 28% dos pacientes do grupo placebo ( $p < 0,0001$ )<sup>155,156</sup>.

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que gera complexos de alta afinidade e estabilidade com as formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano. O estudo pivotal GO-RAISE demonstrou a eficácia do golimumabe em pacientes com espondiloartrite axial. Nesse estudo, 138, 140 e 78 pacientes foram designados para os grupos de golimumabe 50 mg, 100 mg e placebo, respectivamente. Após 14 semanas, 59,4%, 60,0% e 21,8% dos pacientes, respectivamente, responderam ao ASAS20 ( $p < 0,001$ )<sup>157,158</sup>.

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e conjugado com polietilenoglicol (PEG). A pegulação retarda a eliminação deste medicamento da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo a diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. O estudo RAPID-axSpA demonstrou a eficácia do certolizumabe pegol em pacientes com EA e com espondiloartrite axial não radiográfica em atividade em comparação com placebo. A melhora na atividade de doença foi observada na primeira semana e mantida até a 96<sup>a</sup> semana de tratamento<sup>159,160</sup>. Revisões sistemáticas com meta-análises não observaram diferença de eficácia entre o certolizumabe pegol e os demais anti-TNFs<sup>130,132,161,162</sup>.

Entre os anticorpos monoclonais anti-interleucina-17A, este Protocolo preconiza o secuquinumabe, que demonstrou benefício em pacientes com EpA moderada a grave em dois estudos multicêntricos de fase 3<sup>163</sup>. Na dose de 150 mg, administrada por via subcutânea, 61% dos pacientes atingiram ASAS20 em 16

semanas, contra 28% do placebo<sup>164</sup>. Nesses estudos, a terapia com secuquinumabe beneficiou tanto os pacientes que utilizaram anti-TNFs previamente quanto os pacientes sem histórico de medicamentos biológicos.

O medicamento ixequizumabe foi avaliado pela Conitec para duas indicações: 1) tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral, e 2) tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional. Para as duas indicações, a Conitec recomendou a não incorporação desta tecnologia. Desta forma, ixequizumabe não está preconizado no presente PCDT<sup>165,166</sup>.

O medicamento citrato de tofacitinibe foi avaliado pela Conitec para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). A recomendação da Conitec foi desfavorável à incorporação da tecnologia. Desta, citrato de tofacitinibe não está preconizado no presente PCDT<sup>167</sup>.

## 7.4 Medicamentos

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg;
- Certolizumabe pegol: solução injetável de 200 mg;
- Etanercepte: solução injetável de 25 mg e 50 mg;
- Golimumabe: solução injetável de 50 mg;
- Ibuprofeno: comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg; solução oral de 50 mg/mL;
- Infliximabe: pó para solução injetável de 100 mg;
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 40 mg/2 mL;
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 25 mg/mL;
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg;
- Secuquinumabe: solução injetável de 150 mg/ml;
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

**Nota:** A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Assim, seu fornecimento de responsabilidade do serviço, não sendo dispensados no âmbito da Assistência Farmacêutica

## 7.5 Esquemas de administração

- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas.
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Ibuprofeno: 600 mg a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 8 semanas.
- Metiprednisolona: 40 mg a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses.
- Metotrexato: 7,5 mg a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana.
- Naproxeno: 500 mg a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas). Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Secuquinumabe: dose de indução de 150 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2 e 3; posteriormente, 150 mg a cada 4 semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Sulfassalazina: 500 mg a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas).

## 7.6 Contraindicações

Os medicamentos preconizados neste Protocolo possuem as seguintes contraindicações:

- Naproxeno e ibuprofeno: sangramento gastrointestinal não controlado; úlcera gastroduodenal; elevação de aminotransferases ou transaminases (TGO/AST ou TGP/ALT) igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN); taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica;
- Metilprednisolona: tuberculose ativa sem tratamento;
- Metotrexato: tuberculose ativa sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zoster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de TGO/AST ou TGP/ALT igual ou três vezes superior o LSN; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);
- Sulfassalazina: porfiria, tuberculose ativa sem tratamento, hepatites B ou C agudas; artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica; elevação de TGO/AST ou TGP/ALT igual ou 3 vezes acima do LSN; obstrução urinária

ouintestinal, depressão da medula óssea; insuficiência renal moderada a grave (taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal);

- Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe certolizumabe pegol ou secuquinumabe: tuberculose ativa sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zoster ativa; hepatites B ou C agudas; doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos; insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV; doença neurológica desmielinizante.

## 7.7 Tratamento em populações específicas

De forma geral, o uso de medicamentos deve ser considerado individualmente, com uma rigorosa avaliação do risco-benefício nos seguintes casos:

- Gestantes, lactantes, crianças e adolescentes;
- Pacientes com uveíte anterior aguda (UAA) ou recorrente;
- Infecção ativa ou com alto risco para infecção (úlcera crônica de perna, tuberculose latente, artrite séptica nos últimos 12 meses ou indefinidamente no caso de prótese não removida, infecções respiratórias persistentes ou recorrentes, cateter urinário de longa permanência);
- História de lúpus eritematoso sistêmico ou esclerose múltipla;
- Doença maligna (excluindo carcinoma basocelular e malignidades tratadas há mais de 10 anos) ou estados de pré-malignidade;
- Fibromialgia: está presente em 15% dos pacientes com EpA e pode causar piora dos índices de atividade de doença, funcionalidade e qualidade de vida<sup>168</sup>. Com isso, ela deve ser identificada e tratada nos pacientes com EpA para não induzir erros no tratamento.

## 7.8 Critérios de interrupção

O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo o tratamento ser mantido enquanto houver benefício clínico. Apesar de alguns estudos observarem manutenção de remissão após a retirada dos MMCDb anti-TNF<sup>150,169-171</sup>, inexistem critérios para a interrupção do tratamento.

Após a remissão, a maioria dos pacientes apresenta recidiva com a interrupção do tratamento<sup>150,172</sup>. A redução da dose de MMCDb foi comparada à interrupção do MMCDb e verificou-se que a primeira reduziu em 75% (IC 95% 64% a 82%) os episódios de *flare* (certeza da evidência moderada), quando considerados ECR e em 60% (IC 95% 50% a 78%), quando considerados apenas estudos observacionais (certeza da

evidência baixa) (Apêndice 1). Assim, não se recomenda a interrupção do tratamento em pacientes que alcançam a remissão da doença.

Em pacientes com manifestação periférica, as evidências sobre a conduta na falha ao segundo anti-TNF ou secuquinumabe (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada) são escassas<sup>139,140</sup>.

## 8 MONITORAMENTO

A resposta ao tratamento de EpA deve ser monitorada e consiste na redução de pelo menos 1,1 ponto no escore ASDAS ou na redução mínima de 50% ou de pelo menos 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI a partir de 12 semanas do início do tratamento. Artrite periférica, entesite e dactilite são avaliadas por anamnese e exame físico. Reavaliações clínicas podem ser realizadas a cada 3 meses em doença ativa e a cada 6 a 12 meses em doença estável. Exames laboratoriais (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) devem ser feitos antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade de doença, a cada 1 a 3 meses e, quando houver menor atividade da doença, a cada 3 meses) e são úteis na avaliação de atividade de doença.

O uso contínuo de AINE por tempo prolongado requer, principalmente em idosos acima de 60 anos, monitorização frequente de função renal, função hepática, pressão arterial e toxicidade digestiva.

Quando houver ausência de resposta relacionada à falha primária, preconiza-se substituir os MMCDs ou MMCDb apenas após 3 meses de uso contínuo do medicamento. Contudo, caso o paciente apresente intolerância ou toxicidade, a substituição deve ocorrer imediatamente. Embora menos frequente do que em outras doenças reumatológicas, como a artrite reumatoide, podem ocorrer falhas secundárias após um maior tempo de tratamento, principalmente em consequência de imunogenicidade associada à formação de anticorpos anti-droga (ADA) ou mesmo pela necessidade de troca de medicamento devido à toxicidade<sup>148,173</sup>.

Radiografias simples de bacia para visualizar articulações sacroilíacas e quadris, coluna dorsal e lombossacra podem ser realizadas no início do acompanhamento e a cada 2 anos, buscando danos estruturais evolutivos, que, quando presentes, podem indicar mudança de tratamento<sup>30,174</sup>.

Exames laboratoriais, tais como hemograma, contagem de plaquetas, creatinina e dosagens séricas de AST/TGO e ALT/TGP, devem ser realizados antes do início do tratamento, constituindo o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos relacionados aos medicamentos (

Quadro 3).

Alguns medicamentos recomendados para o tratamento da EpA podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (LTB) previamente ao início do tratamento.

Antes do início do uso de MMCD e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de Tuberculose Ativa ativa (TB) e ILTB. Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax, a prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD) ou o IGRA (*Interferon-Gamma Release assays*), que podem ser solicitados para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desses exames.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT  $\geq$  5 mm ou IGRA reagente. Proceder também com o tratamento da ILTB, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB pulmonar. Os esquemas de tratamento da TB ativa e da ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de MMCD após 1 mês do início do tratamento de ILTB ou concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT ou IGRA de pacientes com PT  $\geq$  5 mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. No caso de pessoas com PT  $<$  5 mm ou IGRA não reagente recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente locais com alta carga de tuberculose. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB, exceto no caso PT  $\geq$  5 mm ou IGRA reagente nessa avaliação anual. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir em uma nova amostra. Cabe destacar que essa avaliação deva ser a rotina no seguimento da doença de base. A dispensação dos medicamentos para a doença de base não deve ser condicionada à realização dos exames para acompanhamento.

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os anti-TNF, a eficácia de algumas vacinas, tais como antipneumocócica e influenza, pode ser reduzida<sup>175</sup>. O uso de vacinas com vírus vivos (vacina oral contra poliomielite – Sabin, sarampo, varicela, febre amarela e bacilo de Calmette-Guerin – BCG) é contraindicado<sup>176</sup>.

Os principais eventos adversos que devem ser monitorados estão elencados no Quadro 3.<sup>116,177</sup>.

Quadro 3. Monitorização dos principais eventos adversos no tratamento de EpA.

Medicamento	Avaliação	Conduta diante de alterações
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP a cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> <li>- Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50 mL/minuto: administrar 50% da dose.</li> <li>- Depuração de creatinina endógena abaixo de 10 mL/minuto: evitar o uso do medicamento.</li> </ul>
Sulfassalazina	Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP a cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>
Etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe*, certolizumabe pegol* ou secuquinumabe*	Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vez o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</li> <li>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</li> </ul>

\*Medicamento aprovado apenas para pacientes adultos.

## 9 GESTÃO E CONTROLE

Pacientes com EpA devem ser atendidos por equipe em serviço especializado, que conte com reumatologista, para seu adequado diagnóstico, inclusão no tratamento e acompanhamento. Como o controle dessa doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, é recomendável que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nesse atendimento.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP - Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Recomenda-se informar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

## 11 REFERÊNCIAS

1. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford)*. outubro de 2020;59(Suppl4):iv18–24.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. RELATÓRIO PARA SOCIEDADE IXEQUIZUMABE para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial

radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). nº 464. Abril de 2024.

3. 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;27:361-8. .
4. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:137-43. .
5. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:371-8. .
6. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondiloartrites: cartilha para pacientes. Comissão de espondiloartrites. 2019..
7. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663-76, vii. .
8. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br. J. Rheumatol.* England; 1995. p. 301-3. .
9. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:265-72. .
10. Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. *Sao Paulo Med J.* 2012;130:141-4. .
11. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci.* 2011;341:287-8. .
12. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MHS, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. *J. Rheumatol.* Canada; 2003. p. 2512. .
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA CONJUNTA No 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protoc Clínico e Diretrizes Ter da Espondilite Ancilosante. 2018; .
14. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci.* 2013;345:431-6. .
15. Wang H, Yu H, Wang T, Liu N, Zhang X, Wei Q, et al. TCM nonpharmacological interventions for ankylosing spondylitis: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e24279. .
16. Zhao J, Huang C, Huang H, Pan J-K, Zeng L-F, Luo M-H, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2020;40:859-72. .
17. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:650-7. .

18. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep;68(9):1320–31.
19. Citera G, Scarafia S, Sommerfleck F. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61: .
20. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3):351–7.
21. de Carvalho HMS, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. abril de 2012;31(4):687–95.
22. Yu, David T; Tubergen A. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*. 2015.
23. Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, Berman A, Burgos-Vargas R, Gutierrez MA, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(4).
24. Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt and MHW. *Rheumatology*. 6th editio. Elsevier; 2015.
25. Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, Xu S, Hsu B. Serum C-reactive Protein Levels Demonstrate Predictive Value for Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol*. setembro de 2016;43(9):1704–12.
26. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017/01/24. 2017;390(10089):73–84.
27. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. junho de 2011;70(6):973–81.
28. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. setembro de 2008;67(9):1276–81.
29. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. março de 2020;87(2):131–6.
30. Yu D. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*. 2016.
31. Meirelles ES. Lombalgias: como diagnosticar e tratar. *Rev Bras Med*. 2000; 57:1089-1102.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas* [Internet]. Brasília - DF; 2020 [citado 23 de novembro de 2022]. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>

33. Yu, David; van Tubergen A. Diagnosis and differential diagnosis of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in adults. UpToDate. 2016.
34. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Oxford; 1: 326-327, 1963.
35. 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: 361-8.
36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. junho de 2009;68(6):777-83.
37. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. junho de 2009;68(6):770-6.
38. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. outubro de 2009;68(10):1520-7.
39. Ramiro S, van der Heijde D, Sepriano A, van Lunteren M, Moltó A, Feydy A, et al. Spinal Radiographic Progression in Early Axial Spondyloarthritis: Five-Year Results From the DESIR Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). dezembro de 2019;71(12):1678-84.
40. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open. 2015/11/12. 2015;1(Suppl 1):e000053.
41. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis. dezembro de 2012;71(12):1998-2001.
42. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). outubro de 2020;59(Suppl 4):iv6-17.
43. Toussirot É. Diagnosis and Management of Late-Onset Spondyloarthritis: Implications of Treat-to-Target Recommendations. Drugs Aging. julho de 2015;32(7):515-24.
44. Bendahan LT, Machado NP, Mendes JG, Oliveira TL, Pinheiro MM. Performance of the classification criteria in patients with late-onset axial spondyloarthritis. Mod Rheumatol. janeiro de 2018;28(1):174-81.

45. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Palazzi C. Spondyloarthritis with onset after age 45. *Curr Rheumatol Rep.* dezembro de 2013;15(12):374.
46. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:S35-42.
47. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):109-18.
48. Østergaard M. MRI of the sacroiliac joints: what is and what is not sacroiliitis? *Curr Opin Rheumatol.* julho de 2020;32(4):357-64.
49. Merjanah S, Igoe A, Magrey M. Mimics of axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* julho de 2019;31(4):335-43.
50. Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jørgensen SH, Rufibach K, et al. MRI of the sacroiliac joints in athletes: recognition of non-specific bone marrow oedema by semi-axial added to standard semi-coronal scans. *Rheumatology (Oxford).* junho de 2020;59(6):1381-90.
51. Agten CA, Zubler V, Zanetti M, Binkert CA, Kolokythas O, Prentl E, et al. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR Am J Roentgenol.* dezembro de 2018;211(6):1306-12.
52. Campos-Correia D, Sudoł-Szopińska I, Diana Afonso P. Are We Overcalling Sacroillitis on MRI? Differential diagnosis that every rheumatologist should know - Part II. *Acta Reumatol Port.* 2019;44(1):42-56.
53. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hoeven L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol.* julho de 2018;70(7):1042-8.
54. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to access spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis;* 68:ii1-ii44.
55. Østergaard M., Lambert R.G.W. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis;* 4(4): 301-311, 2012.
56. Walker B.F., Williamson O.D. Mechanical or inflammatory low back pain. What are the potential signs and symptoms? *Man Ther.*;14(3): 314-320, 2009.
57. Maksymowych W/P, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* novembro de 2019;78(11):1550-8.

58. Maksymowych WP et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the SIJ in SpA and their predictive utility. *Rheumatol (Oxford)*. 2021; 60 (10): 4778–89.
59. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. dezembro de 2021;80(12):1511–21.
60. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Erman J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. fevereiro de 2016;68(2):282–98.
61. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. novembro de 2014;34(11):1505–11.
62. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. In: Dagfinrud H, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
63. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. Germany; 2014 Jul;34(7):887–902.
64. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). In: Kroon FP, editor. *Cochrane*.
65. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for a axial spondyloarthritis – 2019. *Adv Rheumatol*. 2020; 60 (1): 19.
66. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2009;68(1):18–24.
67. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2011;70(1):47–53.
68. Machado PMMC, Landewé RBM, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. julho de 2011;38(7):1502–6.
69. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. maio de 2012;64(5):1388–98.

70. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;09; 2014;73(8):1455–61.
71. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KGA, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2010;69(8):1465–70.
72. Wendling D, Prati C. Flare in axial spondyloarthritis. The dark side of the outcome. Vol. 75, *Annals of the rheumatic diseases*. England; 2016. p. 950–1.
73. Fernández-Carballido C, Collantes-Estévez E, Gratacós J, Juanola X, Zarco P. Remission in axial spondyloarthritis: Developing a consensus definition. *Reumatol Clin.* 2021;17(7):380–7.
74. Molto A on behalf of the AsAs-FLAre study group. An Assessment in ASAS-endorsed definition of clinically important worsening in axial sSpA based on ASDAS. *Ann Rheum Dis.* 2017; 0: 1-4.
75. Gossec L et al. Preliminary definitions of "flare" in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (6): 991-6.
76. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. Sixth edit. 2015. p. 970– 85.
77. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun 1;68(Suppl 2):ii1-ii44.
78. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18–24.
79. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–91.
80. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management (NG65). NICE guideline. 2021.
81. Klemz BN, Reis-Neto ET, Jennings F, Siqueira US, Klemz FK, Pinheiro HH, et al. The relevance of performing exercise test before starting supervised physical exercise in asymptomatic cardiovascular patients with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2.
82. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:954–62.

83. Sudre A, Figuereido IT, Lukas C, Combe B, Morel J. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine* 2012;79: 99–100.
84. Candelas G, Villaverde V, García S, Guerra M, León MJ, Cañete JD. Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2016 Nov;36(11):1493–1506.
85. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000153.
86. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* junho de 2012;71(6):809–16.
87. Song Y, Xie X, Chen Y, Wang Y, Yang H, Nie A, et al. The effects of WeChat-based educational intervention in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* março de 2021;23(1):72.
88. Molto A, Gossec L, Poiraudieu S, Claudepierre P, Soubrier M, Fayet F, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of patient self-assessment and self-management in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre, randomized, controlled trial (COMEDSPA). *Rheumatology (Oxford)*. fevereiro de 2021;60(2):888–95.
89. Kasapoglu Aksoy M, Birtane M, Taştekin N, Ekuklu G. The Effectiveness of Structured Group Education on Ankylosing Spondylitis Patients. *J Clin Rheumatol.* abril de 2017;23(3):138–43.
90. Rodríguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martínez J, Peña-Arrébola A, Mulero J, Gratacós J, et al. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):739–48.
91. Ward MM, et al. 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282–98.
92. Sampaio-Barros PD, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013 May;53(3):242–57.
93. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* março de 2015;35(3):393–404.
94. Rosu OM, Ancuta C. McKenzie training in patients with early stages of ankylosing spondylitis: results of a 24-week controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* junho de 2015;51(3):261–8.

95. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. agosto de 2012;51(8):1388–96.
96. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000397.
97. Regnau JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. outubro de 2019;10(10):CD011321.
98. Souza MC de, Jennings F, Morimoto H, Natour J. Swiss ball exercises improve muscle strength and walking performance in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(1):45–55.
99. Roşu MO, Topa I, Chirieac R, Ancuta C. Effects of Pilates, McKenzie and Heckscher training on disease activity, spinal motility and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. março de 2014;34(3):367–72.
100. Silva EM, Andrade SC, Vilar MJ. Evaluation of the effects of Global Postural Reeducation in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2012; 32(7):2155–63.
101. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. junho de 2005;84(6):407–19.
102. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. julho de 2006;85(7):559–67.
103. Sveaas SH, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020 Mar;54(5):292–297.
104. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. novembro de 2016;18(1):275.
105. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, Cruz V da G, Natour J. Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. dezembro de 2015;42(12):2347–53.

106. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vøllestad N, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108688.
107. Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C, Dagfinrud H, Hermann M, Tamborrini G, et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. novembro de 2013;65(11):1844–52.
108. García R, Sánchez-Sánchez L, Lopez M, Granados G. Efectos de un programa de ejercicio físico y relajación en el medio acuático en pacientes con espondiloartritis: ensayo clínico aleatorizado. *Med Clin (Barc)*. 29 de janeiro de 2015;145.
109. Wang Y, Liu X, Wang W, Shi Y, Ji X, Hu L, et al. Adherence, Efficacy, and Safety of Wearable Technology-Assisted Combined Home-Based Exercise in Chinese Patients With Ankylosing Spondylitis: Randomized Pilot Controlled Clinical Trial. *J Med Internet Res*. janeiro de 2022;24(1):e29703.
110. Liang H, Zhang H, Ji H, Wang C. Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. outubro de 2015;34(10):1737–44.
111. Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol*. janeiro de 2012;31(1):91–7.
112. Kjeken I, Bø I, Rønningen A, Spada C, Mowinckel P, Hagen KB, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. março de 2013;45(3):260–7.
113. Staalesen Strumse YA, Nordvåg BY, Stanghelle JK, Røisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting. *J Rehabil Med*. maio de 2011;43(6):534–42.
114. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. março de 2007;66(3):419–21.
115. Wang P, Zhang S, Hu B, Liu W, Lv X, Chen S, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. agosto de 2021;40(8):3053–65.
116. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and

- Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis and Rheumatology. 2019;71(10):1599–613.
117. Yu D, van Tubergen A. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2021.
  118. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management (NG65). NICE guideline. 2021.
  119. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):19–34. .
  120. Yu D. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2016.
  121. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. junho de 2005;52(6):1756–65.
  122. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. junho de 2006;332(7553):1302–8.
  123. Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. março de 2006;98(3):266–74.
  124. Fuchs, FD; Wannmacher L. Farmacologia clínica - fundamentos da terapêutica racional. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
  125. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: Results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Ann Rheum Dis. 4 de agosto de 2015;75.
  126. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. In: Chen J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
  127. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.
  128. Lin S, He M, Chen J. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor combined with methotrexate for ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Rheumatol Reports. 2014;6(1):6–11.
  129. Yu D. General guidelines for use of anti-tumor necrosis factor alpha agents in ankylosing spondylitis and in peripheral and non-radiographic axial spondyloarthritis. UpToDate. 2015.
  130. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic

- axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* fevereiro de 2016;20(9):1–334, v–vi.
131. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. In: Maxwell LJ, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
  132. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. *Clin Drug Investig.* janeiro de 2015;35(1):23–9.
  133. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* maio de 2012;71(5):661–7.
  134. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years—early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. setembro de 2011;50(9):1690–9.
  135. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* abril de 2009;36(4):801–8.
  136. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* novembro de 2010;69(11):2002–8.
  137. Rudwaleit M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R117.
  138. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)*. junho de 2010;49(6):1107–11.
  139. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* janeiro de 2011;70(1):157–63.
  140. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):1010–3.
  141. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12

- year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* janeiro de 2015;74(1):52–9.
142. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, Bos R, Efde M, Chaudhry RN, et al. Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- $\alpha$  blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122693.
  143. Baraliakos X, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R104.
  144. Maksymowycz WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* janeiro de 2009;60(1):93–102.
  145. Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, Maksymowycz WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* agosto de 2011;63(8):2215–25.
  146. Zhang JR, Liu XJ, Xu WD, Dai SM. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors on new bone formation in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* maio de 2016;83(3):257–64.
  147. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghani N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* outubro de 2014;44(2):155–61.
  148. Fafá BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* maio de 2015;34(5):921–7.
  149. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res.* dezembro de 2015;76(8):419–27.
  150. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Balsa A, Martín-Mola E, Seoane-Mato D, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* julho de 2016;55(7):1188–94.
  151. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582–91.
  152. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Remicada (infliximabe, bula). 2024.

153. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Humira (adalimumabe, bula). 2024.
154. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136-46. .
155. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Enbrel PFS (etanercepte, bula). 2024.
156. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6. .
157. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Simponi (golimumabe, bula). 2024.
158. Inman, R. D., Davis, J. C., van der Heijde, D., Diekman, L., Sieper, J., Kim, S. I., ... & Chen, R. (2008). Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism*, 58(11), 3402-3412.
159. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* janeiro de 2014;73(1):39-47.
160. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* março de 2015;67(3):668-77.
161. Benedict A, et al. Comparative Analysis of the Effectiveness of anti-TNF Therapies in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Using Novel Statistical Techniques. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun 9;74(Suppl 2):270.3-271.
162. Callhoff J, Sieper J, Weiβ A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* junho de 2015;74(6):1241-8.
163. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* dezembro de 2015;373(26):2534-48.
164. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* março de 2017;76(3):571-92.

165. Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral. [Relatório de Recomendação nº 910/2024; Portaria SECTICS/MS nº 36/2024].
166. Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (antiinflamatórios não esteroides)[Relatório de Recomendação nº 909/2024; Portaria SECTICS/MS nº 35/2024].
167. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com antiinflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Relatório de Recomendação nº 961 (2025).
168. Azevedo VF, Paiva E dos S, Felippe LRH, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(6):646-50.
169. Song I-H, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(4 Suppl 78):S37-42.
170. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KGA, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 Year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1212-5.
171. Navarro-Compán V, Plasencia C, Miguel E de, Balsa A, Martín-Mola E, Cañete JD. AB0756 Is Anti-TNF Tapering Possible in Patients with Axial Spondyloarthritis? A Systematic Literature Review. *Ann Rheum Dis.* 1º de junho de 2015;74(Suppl 2):1151 LP – 1151.
172. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44.
173. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
174. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowich WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun 1;70(6):905-8.
175. Franca ILA, Ribeiro ACM, Aikawa NE, Saad CGS, Moraes JCB, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology.* 2012 Nov 1;51(11).

176. Viegas Brenol C, Henrique da Mota LM, Afonso Cruz B, Salviato Pileggi G, Alves Pereira I, Stange Rezende L, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2013 Jan;53(1).
177. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence- based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Feb.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

**IBUPROFENO, NAPROXENO, SULFASSALAZINA, METOTREXATO, ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, GOLIMUMABE, INFILIXIMABE, CERTOLIZUMABE PEGOL E SECUQUINUMABE**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **ibuprofeno, naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol e secuquinumabe** indicados para o tratamento da **espondiloartrite axial**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como dor e rigidez;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- eventos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; eventos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue (aumentam os riscos de sangramento), piora nos sintomas da

retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);

- ibuprofeno e naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria C quando utilizado no primeiro e segundo trimestres de gestação (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);
- ibuprofeno e naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria D quando utilizado no terceiro trimestre de gestação ou próximo ao parto (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);
- eventos adversos do ibuprofeno: tontura, urticária na pele, reações de alergia, dor de estômago, náusea, má digestão, prisão de ventre, perda de apetite, vômitos, diarreia, gases, dor de cabeça, irritabilidade, zumbido, inchaço e retenção de líquidos.
- eventos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispépsia e púrpura;
- metotrexato: medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar);
- eventos adversos do metotrexato: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioletas, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; eventos adversos mais raros e dependentes da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de áreas da pele e de mucosas (síndrome de Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele. Também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- eventos adversos do adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol e secuquinumabe: reações no local da aplicação (como dor e coceira), dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial até reações mais graves, que incluem infecções oportunistas fúngicas e bacterianas como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula. Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- |                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| ( ) Adalimumabe         | ( ) Infliximabe    |
| ( ) Certolizumabe Pegol | ( ) Metotrexato    |
| ( ) Etanercepte         | ( ) Naproxeno      |
| ( ) Golimumabe          | ( ) Secuquinumabe  |
| ( ) Ibuprofeno          | ( ) Sulfassalazina |

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura do paciente ou do responsável legal</p> <hr/>		
Médico responsável:	CRM:	UF:
<hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura e carimbo do médico</p> <p style="text-align: center;">Data: _____</p> <hr/>		

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Nota 3: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Relatório preliminar

# MATERIAL SUPLEMENTAR – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

## Critérios de classificação modificados de Nova Iorque

**Quadro S1.** Critérios de classificação modificados de Nova Iorque para espondiloartrite axial não radiográfica.

Grupos de critérios	Descrição
<b>Clínicos</b>	a) Lombalgia inflamatória <sup>a</sup> por três meses ou mais de duração b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão <sup>b</sup> inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober <sup>c</sup> inferior a 5 cm) c) Expansão torácica diminuída <sup>d</sup> (inferior a 2,5 cm).
<b>Radiográficos</b>	d) Radiografia com detecção de sacroileite bilateral graus 2-4 <sup>e</sup> e) Radiografia com detecção de sacroileite unilateral graus 3 ou 4.

<sup>a</sup> - Dor lombar que melhora com exercícios, mas não com repouso, que ocorre predominantemente à noite, cominício insidioso, antes dos 40 anos.

<sup>b</sup> - Em ortostatismo, mede-se a distância entre o terceiro quirodáctilo de cada mão e o chão na posição ereta e emflexão lateral máxima para cada lado; calcula-se a média das variações de altura.

<sup>c</sup> - Variação da distância mediana de 10 cm acima da quinta vértebra lombar (L5) à flexão do tronco com membros inferiores estendidos.

<sup>d</sup> - Variação da circunferência torácica inframamária na inspiração e expiração máximas.

<sup>e</sup> - Graus de sacroileite à radiografia simples de articulações sacroiliacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroileite moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

## BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

O BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) é composto por 6 questões essencialmente clínicas e relacionadas às queixas mais comuns, tais como fadiga, dor na coluna vertebral (axial), incluindo quadris, dor ou edema nas articulações periféricas, dor no local da inserção das enteses e duas questões sobre a intensidade e duração da rigidez matinal. O escore é medido em escala visual numérica (EVN) que varia de 0 a 10 (0 = melhor; 10 = pior percepção).

As perguntas se referem à última semana:

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

<b>0</b> <b>Nenhum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>Intenso</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à suadoença?

<b>0</b> <b>Nenhum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>Intenso</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

<b>0</b> <b>Nenhum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>Intenso</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

<b>0</b> <b>Nenhum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>Intenso</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

<b>0</b> <b>Nenhum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>Intenso</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

6. Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

<b>0</b> <b>0 hora</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b> <b>1 hora</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b> <b>2 horas</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------------	----------	----------	----------	----------	-----------------------------

0h\_30min\_\_\_\_1h\_\_\_\_\_1h 30min\_2h

Cálculo do BASDAI (cm):  $["1" + "2" + "3" + "4" + (\text{média de } "5" \text{ e } "6")]/5$

Um escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa. Uma avaliação prática que pode ser feita sobre a efetividade de alguma intervenção terapêutica é verificar se o paciente alcançou o BASDAI 50, ou seja, redução de 50% do BASDAI em duas consultas subsequentes. O paciente que obtém o BASDAI 50 em, no mínimo, 12 semanas, é classificado como bom respondedor.

## ASDAS

O ASDAS é um índice composto para avaliar atividade de doença, que consiste na combinação de quatro perguntas sobre a dor axial e periférica (dor e edema), bem como rigidez matinal e avaliação global do paciente, de acordo com a EVN de 0 a 10, acrescida de duas variáveis laboratoriais, a VHS (velocidade de hemossedimentação) e a PCR (proteína C reativa). O escore final resultante classifica a atividade da doença (remissão e moderada, alta ou muito alta atividade, de acordo com os valores de corte de 1,3; 2,1 e 3,5), assim como fornece informações sobre a evolução ou resposta clínica do paciente a qualquer intervenção em duas medidas repetidas (maior do que 1,1 é definida como resposta clínica e maior ou igual a 2,0, como máxima resposta) e valores mais elevados estão associados com progressão do dano radiográfico, pior qualidade de vida, função e mobilidade. O cálculo do ASDAS pode ser feito gratuitamente por meio da calculadora <http://www.asas-group.org/asdas>

**Quadro S2.** Fórmulas para cálculo do escore ASDAS por proteína C reativa (PCR) e por velocidade de hemossedimentação (VHS) em calculadora específica.

<b>ASDAS – PCR</b>	$0,12 \times \text{dor axial} + 0,06 \times \text{duração da rigidez matinal} + 0,11 \times \text{avaliação global do paciente} + 0,07 \times \frac{\text{dor}}{\text{edema periférico}} + 0,58 \times \ln(\text{PCR} + 1)$
<b>ASDAS - VHS</b>	$0,08 \times \text{dor axial} + 0,07 \times \text{duração da rigidez matinal} + 0,11 \times \text{avaliação global do paciente} + 0,09 \times \frac{\text{dor}}{\text{edema periférico}} + 0,29 \times \sqrt{(\text{VHS})}$

Legenda:  $\sqrt{(\text{VHS})}$ , raiz quadrada da velocidade de hemossedimentação (mm/h);  $\ln(\text{PCR} + 1)$ , logaritmo natural da proteínaC reativa mg/L+1.

Dor axial, avaliação global do paciente, duração da rigidez matinal e dor/edema periféricos são avaliados em escala analógica (de 0 a 10 cm) ou em uma escala numérica (de 0 a 10).

Dor axial (questão 2 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?"

Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASDAI): "Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?"

Avaliação do paciente: "Quão ativa esteve a sua espondilite em média na última semana?"

Dor/edema periférico (questão 3 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas, região lombar e quadril?"

**Quadro S3.** Avaliação da atividade da doença segundo escore ASDAS.

<b>Doença inativa</b>	Até 1,3
<b>Atividade de doença moderada</b>	1,4 a 2,0
<b>Atividade de doença alta</b>	2,1 a 3,5
<b>Atividade de doença muito alta</b>	Acima de 3,5

Assim, os pontos de corte das principais definições de avaliação do paciente com EpA se baseiam no ASDAS e estão ilustrados no quadro abaixo.

**Quadro S4.** Pontos de corte das principais metas de tratamento a serem alcançadas em pacientes com espondiloartrite axial, de acordo com o instrumento ASDAS.

<b>Metas de Tratamento</b>	<b>ASDAS</b>
Remissão da doença	Abaixo de 1,3
Melhora maior	Redução de, pelo menos, 2 pontos
Melhora	Redução de, pelo menos, 1,1 ponto

#### Referências:

Fuchs, FD; Wannmacher L. Farmacologia clínica - fundamentos da terapêutica racional. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song I-H, Hermann K-G, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1438-43.

Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. In: Chen J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. In: Chen J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (1): 18-24.

Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (1): 47-53.

Machado PMMC, Landewé RBM, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. J Rheumatol. 2011; 38 (7): 1502-6.

Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64 (5): 1388-98.

Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1455-61.

Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann K-GA, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (8): 1465-70.

Garrett 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. 1994; 21 (12): 2286-91. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. RMD Open. 2020; 6 (3): e001280.

# APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## 1 Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondiloartrite Axial, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondiloartrite Axial iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) e a reunião de escopo realizada em 03 de maio de 2022. A reunião teve a participação de membros do Grupo Elaborador (especialistas, metodologistas e administrativo), representante de paciente, representante de sociedade médica e representantes do MS.

Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.149, de 11 de novembro de 2015, e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo.

Foram estabelecidas as seguintes questões de pesquisa:

- Em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial e pacientes com a doença, qual é a sensibilidade, especificidade e utilidade de prognóstico

- do teste HLA-B27 em comparação aos critérios ASAS, de Nova Iorque e diagnóstico por radiologista?
- Em relação aos medicamentos biológicos disponíveis no SUS, ixekizumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondiloartrite axial, radiográfica ou não radiográfica, que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)?
  - A redução da dose do medicamento biológico é mais eficaz/segura do que a descontinuação abrupta da dose em adultos com EpA axial estável e com indicação de descontinuação do tratamento?

Ainda, durante a atualização do Protocolo, a Conitec recebeu, por demanda externa, uma solicitação de avaliação de citrato de tofacitinibe, para a seguinte indicação:

- Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

Após avaliação da tecnologia, os membros da Conitec deliberaram em:

- Recomendar a não incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato).

Esta diretriz adotou a mesma recomendação. Não foram realizadas buscas adicionais na literatura, uma vez que as buscas foram consideradas recentes, utilizando as sínteses de evidências disponíveis no Relatório de Recomendação nº 961, de janeiro de 2025.

## 2 Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

## 3 Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Espondiloartrite axial foi apresentada na 122<sup>a</sup> Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e

Diretrizes Terapêuticas, realizada em 28 de janeiro de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 137ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

## 4 Buscas da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (Figura A).

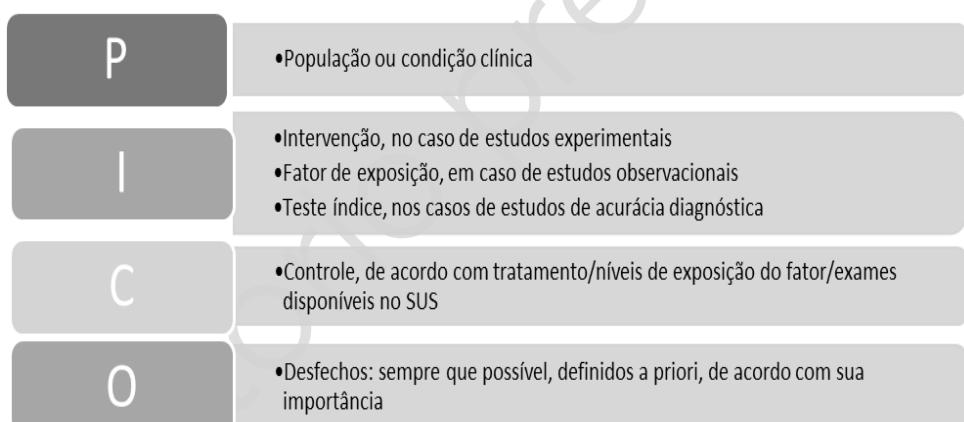


Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO / PIRO.

Durante a reunião de escopo deste PCDT, foram definidas perguntas de pesquisa.

**QUESTÃO 1: Em relação aos medicamentos biológicos disponíveis no SUS, ixequizumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondiloartrite axial, radiográfica ou não radiográfica, que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)?**

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia

62

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

convencional (anti-inflamatórios não esteroides), conforme Relatório de Recomendação nº 909/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-909-ixequizumabe>.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial (radiográfica ou não radiográfica) que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)

**Intervenção:** Ixequizumabe na dose recomendada de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.

**Comparadores:** Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Certolizumabe pegol.

#### **Desfechos (Outcomes):**

**Primários:** Resposta Clínica (ASAS20 e ASAS40), Eventos adversos grave e descontinuação por eventos adversos

**Secundários:** *Patient Reported Outcomes* – PROs (i.e., BASDAI, ASDAS, incapacidade, mobilidade, ganho de função, qualidade de vida, dor e fadiga); Artroplastia total de quadril (necessidade de prótese de quadril)

**Tipos de estudos (Study types):** Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados

### **Métodos e resultados da busca:**

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 909/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

**QUESTÃO 2: Em relação aos medicamentos biológicos disponíveis no SUS, ixequizumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral?**

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS de do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de tumoral, conforme Relatório de Recomendação nº 910/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-910-ixequizumabe-para-o-tratamento-de-adultos-com->

espondiloartrite-axial-com-resposta-previa-inadequada-ou-intolerancia-aos-inibidores-do-fator-de-necrose-tumoral

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

**Intervenção:** Ixequizumabe na dose recomendada de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.

**Comparadores:** Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Certolizumabe pegol, Secuquinumabe

**Desfechos (Outcomes):**

**Primários:** Resposta Clínica (ASAS20 e ASAS40), Eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos

**Secundários:** *Patient Reported Outcomes* – PROs (i.e., BASDAI, ASDAS, incapacidade, mobilidade, ganho de função, qualidade de vida, dor e fadiga); Artroplastia total de quadril (necessidade de prótese de quadril)

**Tipos de estudos (Study types):** Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados

## Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 910/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

**QUESTÃO 3: Em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial e pacientes com a doença, qual a sensibilidade, especificidade e utilidade de prognóstico do teste HLA-B27 em comparação aos critérios ASAS, de Nova Iorque e diagnóstico por radiologista?**

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, conforme Relatório de Recomendação nº 891/2024, disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240422\\_relatorio\\_891\\_Hlab\\_b27\\_Espondiloartrite\\_Axial\\_.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240422_relatorio_891_Hlab_b27_Espondiloartrite_Axial_.pdf)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial

**Intervenção:** Teste HLA-B27

**Comparadores:** Critérios ASAS e diagnóstico por radiologista

#### **Desfechos (Outcomes)**

**Primários** (críticos): Sensibilidade; Especificidade

**Secundários** (importantes): Valor preditivo negativo; Valor preditivo positivo; Razão de verossimilhança.

**Tipos de estudos (Study types):** Revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte, caso-controle e estudo transversal

## **Métodos e resultados da busca:**

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 891/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

**QUESTÃO 4: A redução da dose do medicamento biológico é mais eficaz/segura do que a descontinuação abrupta da dose em adultos com EpA estável e com indicação de descontinuação do tratamento?**

Recomendação: Sugere-se não interromper o uso de MMCD em pacientes com atividade da doença controlada.

## **Métodos e resultados da busca:**

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados, utilizando estratégia de busca com todos os sinônimos dos termos que englobaram a população e a intervenção. A busca nas bases de dados foi realizada em janeiro de 2023 e compreendeu o PubMed, EMBASE e Cochrane. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro A**.

**Quadro A.** Estratégias de busca de evidências em bases de dados.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
<b>MEDLINE via pubmed</b>	<p>Spondylitis, Ankylosing[MH] OR Axial Spondyloarthritis[MH] OR Bechterew's[TIAB] OR Bechterews[TIAB] OR Marie-Struempell[TIAB] OR Nr-axSpA[TIAB] OR axSpA[TIAB] OR (Spondyl*[TIAB] AND (Ankylo*[TIAB] OR Axial[TIAB] OR Rheumatoid[TIAB]))</p> <p><b>AND</b></p> <p>(etanercept[Mesh] OR infliximab[Mesh] OR etanercept[Mesh] OR adalimumab[Mesh] OR certolizumab[Mesh] OR etanercept[tiab] OR infliximab[tiab] OR etanercept[tiab] OR adalimumab[tiab] OR certolizumab[tiab] OR golimumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR "Anti-tumor necrosis factor"[tiab] OR bDMARD[tiab] OR biologic*[tiab] OR "interleukin-17A receptor"[tiab] OR IL-17A[tiab] OR Tnf[tiab] OR Tnfi[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh])</p> <p><b>AND</b></p> <p>Drug Tapering[MH] OR decreas*[tw] OR down[TIAB] OR down-titrati*[TIAB] OR "interval"[TIAB] OR reduc*[TIAB] OR spacing*[TIAB] OR Modificat*[TIAB] OR optimi*[TIAB] OR Taper*[TIAB] OR Titrati*[TIAB]</p> <p><b>AND</b></p> <p>((("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR (randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab])))</p> <p><b>OR</b></p> <p>((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR "Systematic Review"[pt] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review*[tiab] OR "systematic overview*[tiab] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR (cochranel[tiab] OR embase[tiab] OR psychlit[tiab] OR psyclit[tiab] OR psychinfol[tiab] OR psycinfo[tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhall[tiab] OR "science citation index"[tiab] OR bids[tiab] OR cancerlit[tiab] OR ("reference list"[tiab] OR bibliograph*[tiab] OR hand-search*[tiab] OR "relevant journals"[tiab] OR "manual search*[tiab] OR ("selection criteria"[tiab] OR "data extraction"[tiab] AND Review[pt])) NOT (Comment[pt] OR Letter[pt] OR Editorial[pt] OR (Animals[Mesh] NOT (Animals[Mesh] AND Humans[Mesh])))))</p> <p><b>OR</b></p> <p>("observational study"[pt] OR "cohort studies"[Mesh] OR "evaluation studies as topic"[Mesh] OR cohort[tw] OR cohorts[tw] OR follow-up[tw] OR followup[tw] OR longitudinal[tw] OR "matched pair analysis"[Mesh] OR "observational studies"[tw] OR "observational study"[tw] OR "multicenter study"[pt] OR follow-up[tiab] OR cohort[tiab] OR "evaluation studies"[pt] OR "longitudinal studies"[Mesh] OR "observational studies as topic"[Mesh] OR "observational study"[pt] OR "comparative study"[pt] OR "comparative study"[tw] OR "retrospective study"[tw] OR "prospective study"[tw] OR real-world[tw] OR "real world"[tw] OR observational[tiab]))</p> <p><b>NOT</b></p> <p>(Animal[MH] NOT (Animal[MH] AND Human [MH])))</p>	1348
<b>EMBASE</b>	<p>((bechterews:ti,ab OR 'marie struempell':ti,ab OR 'nr axspa':ti,ab OR axspa:ti,ab OR (spondyl*:ti,ab AND (ankylo*:ti,ab OR axial:ti,ab OR rheumatoid:ti,ab)))</p> <p><b>AND</b></p> <p>('infliximab'/exp OR infliximab OR 'etanercept'/exp OR etanercept OR 'adalimumab'/exp OR adalimumab OR 'certolizumab'/exp OR certolizumab OR infliximab:ti,ab OR etanercept:ti,ab OR adalimumab:ti,ab OR certolizumab:ti,ab OR golimumab:ti,ab OR secukinumab:ti,ab OR ixekizumab:ti,ab OR 'anti-tumor necrosis factor':ti,ab OR bdmard:ti,ab OR biologic*:ti,ab OR 'interleukin-17a receptor':ti,ab OR 'il 17a':ti,ab OR tnf:ti,ab OR tnf:ti,ab OR 'tumor necrosis factor-alpha'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha')</p> <p><b>AND</b></p>	25

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	('drug tapering')/exp OR 'drug tapering' OR decreas* OR down:ti,ab OR 'down titrati':ti,ab OR interval:ti,ab OR reduc*:ti,ab OR spacing*:ti,ab OR modifcat*:ti,ab OR optimi*:ti,ab OR taper*:ti,ab OR titrati*:ti,ab) AND (term:it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) OR ('meta-analysis as topic')/exp OR 'meta-analysis as topic' OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab OR term:it OR 'systematic reviews as topic')/exp OR 'systematic reviews as topic' OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'review literature as topic')/exp OR 'review literature as topic' OR cochrane:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfot:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR 'science citation index':ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab OR 'reference list*':ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR 'hand search*':ti,ab OR 'relevant journals':ti,ab OR 'manual search*':ti,ab OR ('selection criteria':ti,ab OR 'data extraction':ti,ab) AND term:it) NOT (term:it OR ('animals')/exp OR animals) NOT ('animals')/exp OR animals) AND ('humans')/exp OR humans)))) OR 'cohort studies')/exp OR 'cohort studies' OR 'evaluation studies as topic')/exp OR 'evaluation studies as topic' OR cohort OR cohorts OR 'follow up')/exp OR 'follow up' OR 'followup')/exp OR followup OR 'longitudinal')/exp OR longitudinal OR 'matched pair analysis')/exp OR 'matched pair analysis' OR 'observational studies')/exp OR 'observational studies' OR 'observational study')/exp OR 'observational study' OR 'follow up':ti,ab OR cohort:ti,ab OR 'longitudinal studies')/exp OR 'longitudinal studies' OR 'observational studies as topic')/exp OR 'observational studies as topic' OR term:it OR 'comparative study')/exp OR 'comparative study' OR 'retrospective study')/exp OR 'retrospective study' OR 'prospective study')/exp OR 'prospective study' OR 'real world' OR observational:ti,ab) NOT ('animal')/exp OR animal) NOT ('animal')/exp OR animal) AND ('human')/exp OR human))) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('Article')/it OR 'Article in Press')/it OR 'Chapter')/it OR 'Erratum')/it OR 'Letter')/it OR 'Note')/it OR 'Review')/it OR 'Short Survey')/it)	
COCHRANE	[mh "Spondylosis, Ankylosing"] OR [mh "Axial Spondyloarthritis"] OR Bechterew's:ti,ab OR Bechterews:ti,ab OR Marie-Struempell:ti,ab OR Nr-axSpA:ti,ab OR axSpA:ti,ab OR (Spondyl*:ti,ab AND (Ankylo*:ti,ab OR Axial:ti,ab OR Rheumatoid:ti,ab)) AND [mh etanercept] OR [mh infliximab] OR [mh etanercept] OR [mh adalimumab] OR [mh certolizumab] OR etanercept:ti,ab OR infliximab:ti,ab OR etanercept:ti,ab OR adalimumab:ti,ab OR certolizumab:ti,ab OR golimumab:ti,ab OR secukinumab:ti,ab OR ixekizumab:ti,ab OR "Anti-tumor necrosis factor":ti,ab OR bDMARD:ti,ab OR biologic*:ti,ab OR "interleukin-17A receptor":ti,ab OR IL-17A:ti,ab OR Tnf:ti,ab OR Tnfi:ti,ab OR "Tumor Necrosis Factor-alpha[MH ]"	3
Total		1376

Fonte: Elaboração própria.

### Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos estudos foi feita a partir da estratégia de busca, obedecendo às seguintes etapas: (i) triagem, que consistiu em leitura de título e resumo; e (ii) elegibilidade, que consistiu na leitura completa dos registros. O software Rayyan<sup>1</sup> foi

utilizado para excluir referências duplicadas e realizar a triagem dos estudos em avaliação.

Na sequência, os dados foram extraídos para uma planilha do Excel previamente preparada para recebê-los, segundo:

- I. Características dos estudos: autores, ano; desenho do estudo; características da população, país, MMCD estudado, tempo de seguimento, intervenções; local do estudo, número amostral, idade, sexo, uso concomitante de outros medicamentos (AINEs e MMCD).
- II. Os dados quantitativos extraídos foram apresentados por meio de estatística descritiva com média aritmética e desvio-padrão da média. No caso de os estudos apresentarem os resultados em mediana e intervalos interquartil (IIQI), estes foram transformados para média e desvio-padrão correspondentes.

### **Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos**

O risco de viés foi avaliado com o auxílio de ferramentas adequadas a cada tipo de delineamento de estudo. Assim, a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool - ROB 2.0*<sup>2</sup> foi utilizada para avaliação dos ensaios clínicos randomizados; a ferramenta ROBINS-I<sup>3</sup> para estudos observacionais comparativos e, finalmente, a ferramenta AMSTAR-2<sup>4</sup> para a análise da revisão sistemática.

### **Síntese e análise dos dados**

Os dados relativos às características dos estudos e dos pacientes foram apresentados de forma narrativa, bem como sumarizados em tabela. Para cada estudo, foram apresentados o autor e ano da publicação, seu delineamento, o número de participantes total e por braço do estudo (redução de dose e descontinuação do tratamento), tempo de acompanhamento após a remissão da doença, características relativas ao sexo e idade em cada grupo estudado e o uso de medicamentos (AINEs e MMCD) durante o estudo.

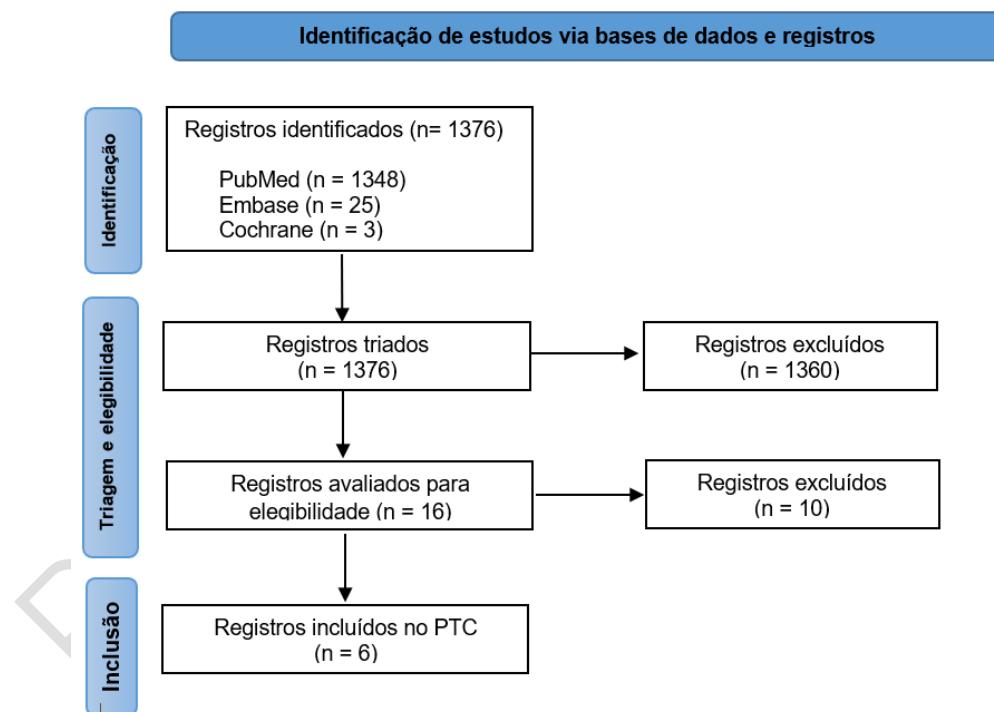
Em relação aos desfechos analisados, foram extraídos dados sobre número de pacientes, número de episódios acumulados do desfecho "flares" em cada um dos grupos (redução de dose e interrupção do tratamento). Assim, estes valores foram utilizados para o cálculo do risco do desfecho ("flares") em cada grupo e, subsequentemente, o cálculo da razão destes riscos consistiu no risco relativo (RR). Dessa forma, para cada estudo, foi obtido o RR de "flares" entre o grupo redução de dose em comparação com o grupo interrupção do tratamento. As metanálises foram realizadas no software Review Manager<sup>7</sup>, na forma de riscos relativos e os IC 95%.

### **Avaliação da qualidade da evidência**

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*<sup>5</sup>, utilizando as Diretrizes Metodológicas: sistema GRADE<sup>6</sup>.

## Resultados

A partir das estratégias de busca nas bases de dados, foram obtidas 1376 publicações. Destas, 1349 não foram consideradas relacionadas à pergunta PICO, de forma que 27 foram selecionadas para análise integral. Dentre estas publicações, no entanto, apenas seis continham intervenção e comparador relacionados à redução de dose e descontinuação do tratamento<sup>8-13</sup>, de forma que apenas estas puderam ser analisadas. É importante ressaltar, no entanto, que uma dentre estas publicações<sup>13</sup> consistiu em uma revisão sistemática que revelou ter apenas um estudo relevante, o qual também foi contemplado dentre os trabalhos primários selecionados<sup>11</sup>. O fluxograma de seleção dos estudos incluídos está descrito na **Figura B**.



**Figura B.** Fluxograma de seleção dos estudos.

**Fonte:** Modificado a partir de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas seis publicações, dentre as quais, cinco referentes a estudos primários e uma revisão sistemática. As publicações referentes aos estudos primários trataram da avaliação de eficácia de estratégias de redução de dose em pacientes com EpA axial em remissão da doença. Para tanto, estes estudos envolveram a comparação da (1) manutenção da dose padrão do MMCD biológico, (2) alguma estratégia de redução da dose e a (3) interrupção do tratamento (ou utilização de placebo). No entanto, foram considerados apenas os resultados dos estudos que envolveram os braços de interesse à pergunta de pesquisa, ou seja, os braços de redução da dose do MMCD biológico e de interrupção do tratamento.

As cinco publicações referentes aos estudos primários foram divididas em dois grupos: (1) ensaios clínicos randomizados (ECR) e (2) estudos observacionais. Foram encontrados dois ECR, ambos publicados em 2020, com o objetivo de comparar o efeito da dose padrão, da redução da dose e da interrupção de uso do MMCD na prevenção da ocorrência de episódios de "flare"<sup>8,11</sup>. Assim, em ambos os estudos, os pacientes foram tratados com o medicamento biológico avaliado e aqueles que alcançaram remissão da doença foram submetidos às intervenções.

O estudo de Landewé<sup>11</sup> avaliou o certolizumabe pegol (CZP), enquanto Zhang<sup>8</sup> avaliou um medicamento biossimilar do etanercepte. Nestes estudos, porém, as estratégias de redução da dose foram diferentes, bem como o tempo de acompanhamento após a redução. Assim, no estudo de Landewé<sup>11</sup>, a redução da dose consistiu na metade da dose padrão e o tempo de seguimento foi igual a 48 semanas. No estudo de Zhang<sup>8</sup> foram feitas reduções da dose, a cada 12 semanas, até metade da dose imediatamente anterior. O tempo de seguimento foi 36 semanas. Assim, pode-se afirmar que a redução da dose nos estudos foi de, ao menos, 50% da dose padrão.

Quanto aos três estudos observacionais, estes foram realizados entre 2018 e 2021, e consistiram em um estudo de coorte prospectivo (Li, 2019<sup>10</sup>) e dois estudos de coorte retrospectivos (Lian, 2018<sup>12</sup>; Qian, 2021<sup>9</sup>). Os três estudos de coorte avaliaram a efetividade da dose padrão, dose reduzida ou interrupção do tratamento com MMCD biológico na prevenção de episódios de "flare" em pacientes que haviam alcançado remissão clínica da doença com a utilização do medicamento estudado. Li (2019)<sup>10</sup> e Lian (2018)<sup>12</sup> estudaram o etanercepte similar, enquanto Qian (2021)<sup>9</sup> estudou etanercepte, adalimumabe, infliximabe e golimumabe. Analogamente ao que ocorreu com as publicações referentes à redução da dose nos ECR mencionados, também nos estudos observacionais houve variabilidade nas estratégias de redução de dose do medicamento biológico. Assim, enquanto no estudo de Li (2019)<sup>10</sup> a redução da dose foi única e consistiu em 50% da dose padrão, nos demais estudos, as reduções de dose foram efetuadas a cada 12 semanas. Cada redução de dose correspondeu a 50% da dose imediatamente anterior. Em todos os estudos, o acompanhamento foi de 48 semanas ou superior. Desta forma, também nos estudos observacionais, a redução da dose foi de, ao menos, 50% da dose padrão. Os **Quadros B e C** descrevem características selecionadas destes estudos e seus participantes, respectivamente.

#### **Quadro B.** Características dos ensaios clínicos e estudos observacionais.

Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população	País	Tempo de acompanhamento
Landewé <i>et al.</i> 2020 <sup>11</sup> C-OPTIMISE	ECR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 209 (105/104)</li> <li>• Pacientes em remissão alcançada com CZP em dose padrão.</li> </ul>	Países Baixos	48 semanas após as 48 semanas de indução de remissão
Li K. <i>et al.</i> , 2019 <sup>10</sup>	Coorte prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 96 (48/48)</li> <li>• Pacientes em remissão alcançada com ETA biossimilar</li> </ul>	China	48 semanas
Lian F <i>et al.</i> , 2018 <sup>12</sup>	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 151 (88/63)</li> <li>• Pacientes em remissão alcançada com ETA biossimilar</li> </ul>	China	48 semanas*
Mo Q <i>et al.</i> , 2021 <sup>9</sup>	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 108 (63/45)</li> <li>• Pacientes em remissão alcançada com algum dos anti-TNF: ADA, ETA, INF ou GOL.</li> </ul>	China	48 semanas (96 semanas)
Zhang T <i>et al.</i> , 2020 <sup>8</sup>	ECR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 142 (106/36)</li> <li>• Pacientes em remissão alcançada com ETA biossimilar.</li> </ul>	China	48 semanas (12 de indução da remissão + 36 de acompanhamento)

Fonte: Elaboração própria

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número total de participantes (número do grupo de redução de dose/número do grupo de descontinuação do tratamento (ou placebo); anti-TNF: inibidor do fator de necrose tumoral. ADA: adalimumabe, CZP: certolizumabe pegol. ETA: etanercepte. INF: infliximabe. GOL: golimumabe.

\* O estudo teve maior tempo de acompanhamento, porém apenas o seguimento de 48 semanas foi considerado nesta avaliação.

**Quadro C.** Características dos participantes incluídos nos estudos.

Estudo	Grupos comparados	Sexo Masc/Fem	Idade média (DP), anos	Uso concomitante de AINEs/DMARDs N (%)
Landewé <i>et al.</i> 2020 <sup>11</sup>	Redução única à metade da dose padrão de CZP	83/22	32,4 (6,9)	AINEs: 92 (87,6) DMARDs: 24 (22,9)
	Placebo	85/19	31,2 (6,6)	AINEs: 85 (82,5) DMARDs: 92 (23,3)
Li K. <i>et al.</i> , 2019 <sup>10</sup>	Redução única à metade da dose padrão de ETA biossimilar	35/13	30,5 (7,3)	AINEs e/ou DMARDs: 46 (95,8)
	Descontinuação	36/12	30,3 (7,3)	AINEs e/ou DMARDs: 46 (95,8)
Lian F <i>et al.</i> , 2018 <sup>12</sup>	Redução gradual de ETA biossimilar, à metade da dose anterior a cada 12 semanas	78/10	30,9 (18,5)	AINEs: 63 (71,2)
	Descontinuação	55/8	32,3 (11,6)	AINEs: 52 (92,1)
Mo Q <i>et al.</i> , 2021 <sup>9</sup>	Redução gradual da dose de anti-TNF à metade da dose anterior, a cada 12 semanas	42/21	28 (7,4)	NR

Estudo	Grupos comparados	Sexo Masc/Fem	Idade média (DP), anos	Uso concomitante de AINEs/ DMARDs N (%)
	Descontinuação	31/14	30 (7,4)	NR
Zhang T et al., 2020 <sup>8</sup>	Redução gradual de ETA biossimilar, à metade da dose anterior a cada 12 semanas	68/38	30,1 (10,4)	AINEs/DMARDs: 15 (28,3)
	Descontinuação	26/10	29,7 (10,7)	AINEs/DMARDs: 11 (52,4)

Fonte: Elaboração própria.

Nota: anti-TNF: inibidor do fator de necrose tumoral, ADA: adalimumabe, CZP: certolizumabe pegol, ETA: etanercepte, INF: infliximabe, GOL: golimumabe.

Em relação à revisão sistemática incluída (Webers, 2023<sup>13</sup>), esta consistiu em uma análise de estudos compreendidos entre 2016 e 2021, em que os autores consideraram elegíveis ECR e estudos observacionais. Os estudos observacionais foram incluídos apenas para obter informações relativas às manifestações extra musculoesqueléticas. O objetivo desta revisão<sup>13</sup> foi amplo e visou a embasar as recomendações da ASAS-EULAR (2022) com respeito ao controle de pacientes com EpA axial. Assim, das 148 publicações avaliadas nesta revisão, cinco registros trataram da interrupção do uso de MMCD biológico ou da redução da dose em pacientes com EpA axial, em remissão da doença. Assim, dentre os cinco registros, um trabalho envolveu a interrupção do medicamento em um estudo de fase IV, aberto, e sem comparador<sup>14</sup>; outro ECR, os efeitos da interrupção do tratamento, comparando-os com os efeitos do uso de dose padrão<sup>15</sup>; ainda, dois estudos compreenderam a comparação dos efeitos de redução de dose com a manutenção da dose padrão<sup>16-17</sup>. E, finalmente, uma publicação<sup>11</sup> envolveu três braços, a saber: manutenção da dose padrão, redução única à metade da dose e interrupção do tratamento. Por essa razão, apenas esta publicação<sup>11</sup> contemplou os braços compatíveis com a pergunta de pesquisa, ou seja, redução da dose do MMCD e interrupção do tratamento. Contudo, o estudo incluído na revisão também já havia sido contemplado entre os estudos primários selecionados pelo Grupo Elaborador.

#### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A única revisão sistemática incluída, avaliada pela ferramenta AMSTAR2, foi classificada como de baixa qualidade, por não ter fornecido uma lista de estudos excluídos (com as respectivas justificativas), e por não ter fornecido explicação/discussão satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão (Quadro D).

**Quadro D.** Avaliação do risco de viés da revisão sistemática pela ferramenta AMSTAR2.

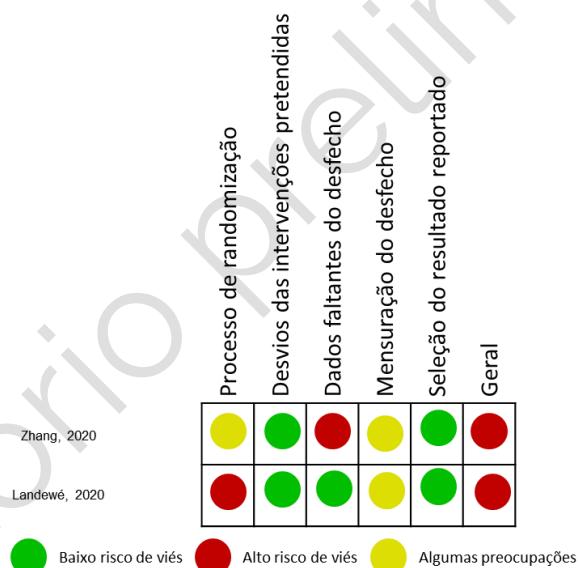
Critérios AMSTAR2																
Estudo	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16

Weber s, 2022	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Não	SIM	SIM	NA	NA	SIM	Não	NA	SIM
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	-----	-----	----	-----

Nota: NA, não se aplica.

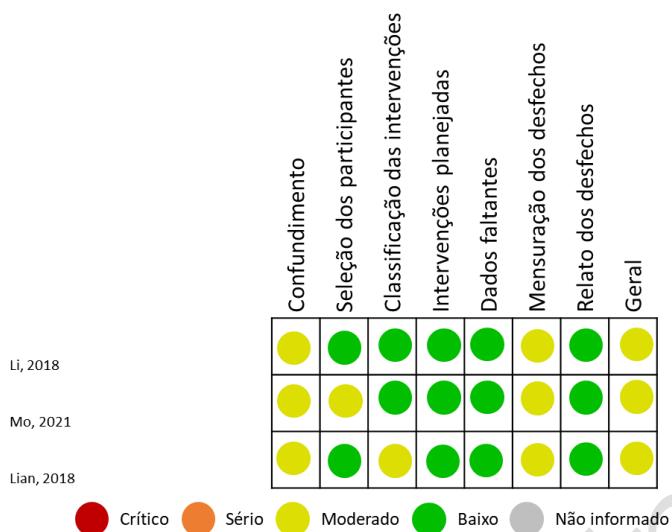
Ambos os ECR, avaliados pela ferramenta ROB 2.0 foram classificados com risco de viés alto. O estudo de Zhang (2020) foi classificado como alto risco de viés para o domínio “dados faltantes do desfecho” pois os resultados para o desfecho *flare* não estava disponível para todos os participantes do grupo controle (mais de 10%). O estudo de Landewe (2020) foi classificado como alto risco de viés para o domínio “processo de randomização” devido à ausência de informação sobre o processo de randomização e alocação dos pacientes, e desbalanceamento de determinadas variáveis entre os grupos.

A **Figura C** descreve a avaliação de risco de viés para os ECR.



**Figura C.** Avaliação de risco de viés dos ECR pela ferramenta ROB 2.0

Além disso, os estudos observacionais incluídos foram classificados como risco de viés moderado, em razão da ausência de informações/critérios de seleção dos pacientes e método de análise para ajuste e controle dos domínios de confundimento importantes. A **Figura D** descreve a avaliação de risco de viés para os estudos observacionais.



**Figura D.** Avaliação de risco de viés dos estudos observacionais pela ferramenta ROBINS-I

Para esta comparação, o desfecho flare apresentou a confiança na evidência classificada como “moderada”. A evidência foi rebaixada devido à presença de risco de viés nos estudos incluídos.

### Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Os resultados referentes às seis publicações utilizadas para responder a Questão 3 são apresentados a seguir. Inicialmente, são apresentados os resultados referentes aos estudos primários e, em seguida, os resultados da revisão sistemática.

Todos os estudos avaliaram episódios de “flare” (ou de ausência de “flare”). Outros desfechos mencionados na pergunta PICOS não foram relatados consistentemente nos trabalhos estudados. Ainda, em relação às informações sobre a segurança das intervenções, no que tange aos eventos adversos dos MMCD biológicos, os estudos que mencionaram este aspecto não estabeleceram comparação sistemática entre os eventos adversos nos grupos. Assim, também não foi possível responder aspectos sobre a segurança da redução da dose dos medicamentos biológicos em relação à interrupção do tratamento.

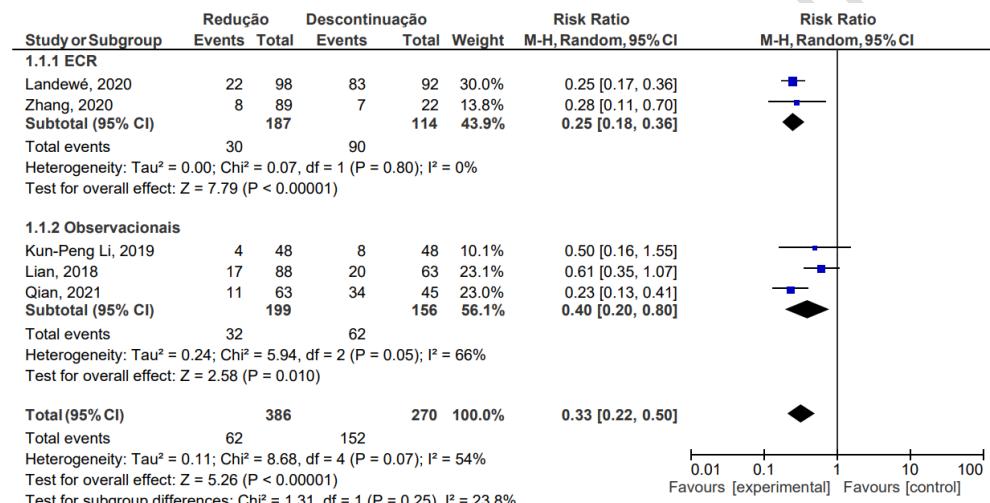
Os dados brutos extraídos das publicações referentes aos estudos primários encontram-se no **Quadro E**. Na sequência, são apresentadas as metanálises com base nos dados obtidos nestes estudos (**Figura E**).

**Quadro E.** Número de episódios do desfecho (“flares” acumulativos) por estudo e por grupo.

Autor, ano	Intervenções	“flares” acumulados
------------	--------------	---------------------

		Nº amostral	12 semanas		24 semanas		36 semanas		48 semanas	
			N	N total						
Landewé <i>et al.</i> , 2020 <sup>11</sup>	Redução	105	-	-	-	-	-	-	22	98
	Interrupção	104	-	-	-	-	-	-	83	92
Zhang <i>et al.</i> , 2020 <sup>8</sup>	Redução	106	1	98	4	93	8	89	-	-
	Interrupção	36	4	26	6	23	7	22	-	-
Li <i>et al.</i> , 2019 <sup>10</sup>	Redução	48	-	-	-	-	-	-	4	48
	Interrupção	48	-	-	-	-	-	-	8	48
Lian <i>et al.</i> , 2018 <sup>12</sup>	Redução	88	-	-	4	88	-	-	17	88
	Interrupção	63	-	-	12	63	-	-	20	63
Qian <i>et al.</i> , 2021 <sup>9</sup>	Redução	63	0	63	0	63	2	63	11	63
	Interrupção	45	0	45	2	45	18	45	34	45

Nota: “-” indica que o estudo não relatou o respectivo dado.



**Figura E.** Gráfico de floresta do número acumulativo de episódios de “flare”, entre 36 e 48 semanas, nos grupos “redução da dose” e “descontinuação do MMCD biológico”.

Considerando os estudos de ECR, os resultados da meta-análise indicaram que o risco de “flares” no grupo de redução da dose do MMCD foi 75% menor do que no grupo interrupção (RR 0,25, IC95% 0,18-0,36;  $I^2 = 0\%$ ). Ainda, considerando cada um dos 2 estudos que compuseram esta parte da meta-análise<sup>8,11</sup>, ambos resultaram em diminuição significativa do risco de “flares” em favor da redução de dose na comparação com a interrupção.

Com respeito às três publicações referentes aos estudos observacionais<sup>9,10,12</sup> (**Figura E**), os resultados da meta-análise indicaram que a estratégia de redução da dose do MMCD biológico resultou em redução de 60% na taxa de “flares” em relação ao grupo interrupção do tratamento (RR 0,40, IC95% 0,20-0,80;  $I^2 = 66\%$ ).

Finalmente, considerando ambos os tipos de estudos na meta-análise (ECR e observacionais), o resultado indicou que, no grupo de redução da dose do MMCD biológico houve diminuição de 67% na taxa de “flares” em comparação com o grupo interrupção do tratamento (RR 0,33, IC95% 0,22-0,50;  $I^2 = 54\%$ ).

Em relação à revisão sistemática<sup>13</sup>, os resultados referentes à comparação entre interrupção do tratamento e redução da dose referiram-se apenas a um trabalho, o qual também foi incluído acima<sup>11</sup>. Na revisão sistemática, porém, os resultados deste estudo foram apresentados como risco relativo de "flares" no grupo interrupção do tratamento em relação ao risco de "flares" no grupo redução da dose. Assim, a revisão concluiu que o risco de "flares" no grupo placebo foi 3,8 vezes maior que o risco de "flares" observado no grupo da dose reduzida à metade (RR 3,8, IC95% 2,6-5,6). Ainda, nesta revisão, calculou o NNT (número necessário a tratar) para o risco de "flares" no grupo placebo em relação ao grupo redução da dose em 1,7.

### **Avaliação da qualidade da evidência**

Para esta comparação, o desfecho flare apresentou a confiança na evidência classificada como "moderada", quando considerados os ECR. A evidência foi rebaixada devido à presença de risco de viés nos estudos incluídos. Para estudos observacionais, a evidência foi classificada como "baixa".

**Quadro F.** Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos (ferramenta GRADE).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
2	ECR	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	30/187 (16,0%)	90/114 (78,9%)	<b>RR 0.25</b> (0.18 para 0.36)	<b>592 menos por 1.000</b> (de 647 menos para 505 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

**Quadro G.** Avaliação da qualidade da evidência dos estudos observacionais (ferramenta GRADE).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
3	Observacional	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	32/199 (16,1%)	62/156 (39,7%)	<b>RR 0.40</b> (0.20 para 0.80)	<b>238 menos por 1.000</b> (de 318 menos para 79 menos)	⊕⊕○○ Baixa

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos estudos contemplados são consistentes em mostrar que a redução da dose do medicamento biológico em pacientes adultos com EpA axial estável leva a número significativamente menor de episódios de "flare" do que a interrupção do tratamento.

No geral, os estudos foram classificados como alto ou moderado risco de viés. Por esse motivo, a evidência para o desfecho "flare" foi classificada como "moderada".

Dessa forma, a redução de dose provavelmente resulta em uma diminuição no número de "flares" quanto comparada a interrupção abrupta do tratamento.

Essa conclusão está em acordo com as conclusões dos autores dos estudos individuais incluídos que apontaram ser a redução da dose melhor estratégia que a interrupção do tratamento com os medicamentos biológicos com vistas a prevenir manifestações de "flare".

## REFERÊNCIAS

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1).
2. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
3. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355.
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
6. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.
7. The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). Copenhagen : The Nordic Cochrane Centre; 2014.
8. Zhang T, Zhu J, He D, Chen X, Wang H, Zhang Y, et al. Disease activity guided stepwise tapering or discontinuation of rhTNFR:Fc, an etanercept biosimilar, in patients with ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, open-label, multicentric study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12.

9. Mo Q, Dong Y, Ye C, Zhong J, Cai S, Wang M, et al. Structural Lesion Progression of the Sacroiliac Joint and Clinical Features in axSpA During TNFi Reduction: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 7;8.
10. Li KP, Jin JY, Yang JS, Li Y, Zhao W, Luo G, et al. Full dose, half dose, or discontinuation of etanercept biosimilar in early axial spondyloarthritis patients: A real-world study in China. *Archives of Medical Science*. 2019;15(3):700–5.
11. Landewé RBM, Landewé RBM, Van Der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van Den Bosch FE, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 1;79(7):920–8.
12. Lian F, Zhou J, Wang Y, Chen D, Xu H, Liang L, et al. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis Dose reduction strategy of etanercept / F. Lian et al. Vol. 36, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018.
13. Webers C, Orlan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Vol. 82, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2022. p. 130–41.
14. Bosch F Van den, Wei JCC, Nash P, Blanco FJ, Graham D, Zang C, et al. OP0107 ETANERCEPT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT IN PATIENTS WITH INACTIVE NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AT 24 WEEKS: RESULTS OF RE-EMBARK, AN OPEN-LABEL, PHASE IV TRIAL. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):70. Available from: [http://ard.bmjjournals.org/content/79/Suppl\\_1/70.1.abstract](http://ard.bmjjournals.org/content/79/Suppl_1/70.1.abstract)
15. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):134–44.
16. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 8;21(1).
17. Lukas C, Tournadre A, Picot MC, Nogué E, Dernis E, Goupille P, et al. OP0138 FEASIBILITY OF PROGRESSIVE ANTI-TNF TAPERING IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS IN LOW DISEASE ACTIVITY: RESULTS FROM THE MULTICENTER NON-INFERIORITY PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL SPACING. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):80. Available from: [http://ard.bmjjournals.org/content/80/Suppl\\_1/80.1.abstract](http://ard.bmjjournals.org/content/80/Suppl_1/80.1.abstract)

## APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
	Atualização do documento e incorporação de novas tecnologias. Alteração do título do documento	<p>Teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial. [Relatório de Recomendação nº 891/2024; Portaria SECTICS/MS nº 18/2024]</p>	<p>Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). [Relatório de Recomendação nº 961/2025; Portaria SECTICS/MS nº 09/2025]</p> <p>Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral. [Relatório de Recomendação nº 910/2024; Portaria SECTICS/MS nº 36/2024]</p> <p>Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia</p>

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
			<p>convencional (antiinflamatórios não esteroides)[Relatório de Recomendação nº 909/2024; Portaria SECTICS/MS nº 35/2024]</p> <p>Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos [Relatório de Recomendação nº 484/2019; Portaria SCTIE/MS nº 54/2019]</p> <p>Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento de espondiloartrite axial em pacientes adultos [Relatório de Recomendação nº 640/2021; Portaria SCTIE/MS nº 37/2021]</p>
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 25, de 22 de outubro de 2018 [Relatório de Recomendação nº 389/2018]	Atualização do documento e incorporação de novas tecnologias	Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante [Relatório de Recomendação nº 318/2018; Portaria SCTIE/MS nº 65/2018]	
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 7, de 17 de julho de 2017	Atualização do documento e incorporação de novas tecnologias	Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante [Relatório de Recomendação nº 213/2016; Portaria SCTIE/MS nº 21/2016]	

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014	Primeira versão do documento	Naproxeno para tratamento da espondilite ancirosante [Relatório de Recomendação nº 27/2012; Portaria SCTIE/MS nº 32/2012] Metotrexato injetável para o tratamento da espondilite ancirosante [Relatório de Recomendação nº 67/2013; Portaria SCTIE/MS nº 46/2013]	Golimumabe para o tratamento da espondilite ancirosante [Relatório de Recomendação nº 05/2013; Portaria SCTIE/MS nº 44/2013]

