

Nº 141 – DOU – 25/07/14 – seção 1 – p.47

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE**

PORTARIA Nº 640, DE 24 DE JULHO DE 2014

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a Espondilite Ancilosante no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com essa doença; Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS no 2, de 16 de maio de 2012; e Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada, da Secretaria de Atenção à Saúde, do Ministério da Saúde - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Espondilite Ancilosante.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da espondilite ancilosante, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

Art. 2º É obrigatória a cientificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da espondilite ancilosante, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

ANEXO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESPONDILITE ANCILOSANTE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Em 05/04/2014, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh], com limites para Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish, Portuguese, published in the last 10 years, foram encontrados 209 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'ankylosing spondylitis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim, foram encontrados 336 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos ankylosing spondylitis, com busca limitada ao título, foram encontrados 4 artigos.

Dessas 549 referências, selecionaram-se revisões sistemáticas/meta-análises, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão, segundo critérios metodológicos e cronológicos (Quadro 1). Foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e séries de casos e estudos de validação, sobre outras doenças, com desfechos laboratoriais, com animais, com terapias muito específicas não convencionais (terapias sem fundamentação fisiopatológica) ou indisponíveis no Brasil, restando 60 referências, incluídas neste Protocolo.

QUADRO 1 - Critérios de Seleção de Referências Bibliográficas

Tipos de publicação (total)	Especificações
Ensaaios clínicos randomizados e estudos observacionais (1)	<i>Ankylosing spondylitis/AS no title/abstract</i> (publicados nos últimos 10 anos).
Revisões sistemáticas e meta-análises (2)	<i>Ankylosing spondylitis/AS no title/abstract</i> (publicados nos últimos 10 anos).
Artigos de revisão (3)	Critérios e recomendações estabelecidos (publicados nos últimos 3 anos).

Com o objetivo de incluir neste Protocolo referências específicas sobre critérios de classificação e condutas oficiais recomendadas, bem como sobre a epidemiologia nacional da doença, também foram realizadas, na mesma data, as seguintes buscas no Medline/Pubmed:

-(Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]) AND criteria[Title] AND (diagnostic[Title] or classification[Title]), totalizando 38 artigos; e

-(Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]) AND recommendations[Title] AND (asas[Title] OR eular[Title]), totalizando 16 artigos; e

-Brazil[All Fields] AND ("spondylitis"[MeSH Terms] OR "spondylitis"[All Fields]), totalizando 136 artigos.

Dos 190 estudos, foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e séries de casos e estudos de validação, sobre outras doenças, com desfechos laboratoriais, com animais, com terapias muito específicas não convencionais ou indisponíveis no Brasil, com mais de 10 anos, em outras línguas que não o inglês, o português e o espanhol, restando 32 referências, incluídas neste Protocolo.

Foi também utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 19.2.

Assim, no total, foram incluídas 93 referências, completando 96 com aquelas referentes a artigos conhecidos pelos autores.

2 INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante ou anquilosante (EA) 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. Assim, as formas mais iniciais de EA, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, podem ser classificadas como espondiloartrites axiais (Quadro 2). A EA envolve adultos jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos, especialmente em portadores do antígeno HLA-B27, o que, no Brasil, representa cerca de 60% dos pacientes (4-8). Dados nacionais revelam que 65% dos doentes de espondiloartrites são brancos e que pacientes negros apresentam pior qualidade de vida e avaliação global da doença do que brancos (9). Além disso, mulheres com espondiloartrites representam um terço dos pacientes e têm piores níveis de atividade de doença e de qualidade de vida do que homens (3).

O sintoma inicial costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios). Além do comprometimento axial, a EA também costuma acometer articulações periféricas (oligoartrite de grandes articulações de membros inferiores) e pode causar manifestações extraesqueléticas, tais como uveíte anterior aguda (UAA), insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. No Brasil, a maioria dos doentes de espondiloartrites com acometimento visceral apresenta EA ou artrite psoriásica (10). Das manifestações extra-articulares, a UAA é a manifestação extraesquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes, especialmente os com HLA-B27 positivo (4). Dados observacionais de pacientes provenientes de 10 países ibero-americanos revelam que a UAA está associada, de forma positiva, a acometimento axial e HLA-B27 e, de forma negativa, a acometimento periférico e artrite psoriásica (11).

O comprometimento axial refere-se ao acometimento das estruturas do esqueleto axial (por exemplo, vértebras, articulações sacroilíacas, pelve), e o comprometimento periférico, ao acometimento das estruturas do esqueleto apendicular (por exemplo, dedos, calcâneo, joelhos). Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes que tiveram o início da espondiloartrite (incluindo EA) antes dos 40 anos, apresentavam predomínio de sintomas axiais; os pacientes, predominantemente do sexo feminino, com início de sintomas mais tardio apresentavam sintomas periféricos (12).

Fatores de mau prognóstico de EA incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa persistentemente elevadas e atividade de doença persistentemente alta (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI igual ou superior a 4 - ver no Apêndice) (13).

No Brasil, cerca de 70% das espondiloartrites são EA, com um custo anual médio para a sociedade estimado em US\$ 4.597,00 por paciente (8, 14). Além do custo social, a EA acarreta piora da qualidade de vida para o paciente, impactando de forma negativa diversos domínios da vida pessoal, inclusive a atividade sexual (15).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) - M45 Espondilite anquilosante

4 DIAGNÓSTICO

Inexistem critérios diagnósticos para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico (16).

Os critérios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão de pacientes já com dano estrutural, numa fase mais avançada da doença (17). Na prática assistencial, ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS.

Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas (17), segundo os quais pacientes com até 45 anos e lombalgia por mais de 3 meses são classificados como portadores de espondiloartrite axial em dois cenários (Quadro 2).

QUADRO 2 - Critérios de Classificação ASAS para Espondiloartrites Axiais

Critério obrigatório	a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos.
Critérios possíveis (a ou b)	b) Sacroilíte em exames de imagem* e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite.** c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite.**

* Radiografia simples (com sacroilíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroilíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 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 (sacroilíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

** Características de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

Para o diagnóstico de doença estabelecida, são úteis os critérios de classificação modificados de Nova Iorque (18), nos quais são consideradas lombalgia, limitação de mobilidade axial e sacroilíte radiográfica (Quadro 3). Para ser classificado como portador de espondilite ancilósante, o paciente deve apresentar, pelo menos, 1 critério clínico e 1 critério radiográfico.

QUADRO 3 - Critérios de Classificação Modificados de Nova Iorque para Espondilite Ancilósante

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

* Dor lombar que melhora com exercícios, mas não com repouso, que ocorre predominantemente à noite, com início insidioso, antes dos 40 anos.

** Em ortostatismo, mede-se a distância entre o terceiro quirodáctilo de cada mão e o chão na posição ereta e em flexão lateral máxima para cada lado; calcula-se a média das variações de altura.

*** Variação da distância mediana de 10 cm acima da quinta vértebra lombar (L5) à flexão do tronco com membros inferiores estendidos.

**** Variação da circunferência torácica inframamária na inspiração e expiração máximas.

***** Graus de sacroilíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 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 (sacroilíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com até 45 anos que apresentarem o critério a e pelo menos um dos critérios b e c, abaixo:

- a) lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses; e
- b) sacroiliíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite (Quadro 2) ou
- c) antígeno HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite (Quadro 2).

Serão também incluídos pacientes com mais de 45 anos que apresentem pelo menos um dos critérios clínicos a, b ou c e pelo menos um dos critérios radiológicos d e e:

- a) lombalgia inflamatória por 3 meses ou mais de duração;
- b) limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média da variação bilateral dedo-chão inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5 cm); ou
- c) expansão torácica inferior a 2,5 cm; e
- d) radiografia com detecção de sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou
- e) radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou contraindicação absoluta ao uso dos medicamentos preconizados (Quadro 4).

7 CASOS ESPECIAIS

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 ou recorrente, infecção ativa ou com alto risco para infecção (úlceras crônicas 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 e fibromialgia. A fibromialgia está presente em 15% dos pacientes com EA e pode causar piora dos índices de atividade de doença, funcionalidade e qualidade de vida (19). Com isso, ela deve ser identificada e tratada, conforme PCDT de Dor Crônica, nos pacientes com EA para não induzir erros no tratamento.

Espondilopatias inflamatórias, que incluem as doenças inflamatórias de coluna com ou sem sacroiliíte aos exames de imagem, estão contempladas pelos critérios de inclusão de espondiloartrites axiais (Quadro 2), devendo, portanto, ser tratadas segundo as recomendações deste Protocolo.

8 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da EA são aliviar a dor, a rigidez e a fadiga e preservar a postura adequada e as funções física e psicossocial (13).

Um dos focos do tratamento é o controle de atividade de doença. A avaliação de atividade de doença de um paciente com EA pode ser feita pelo escore BASDAI (Apêndice) (13). Um escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa (13). Na artrite periférica ou entesite de EA, a atividade de doença depende essencialmente da avaliação médica, já que o BASDAI se refere, principalmente, ao acometimento axial. Novos critérios, como o ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), têm sido validados, contemplando diversas manifestações de atividade da doença. Como esse critério ainda não foi adotado de forma rotineira na prática assistencial, não será considerado neste PCDT (20). De maneira geral, a resposta ao tratamento de EA axial ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas.

A conduta ideal para EA inclui tratamentos não medicamentoso e medicamentoso combinados (21-24), que serão discutidos a seguir.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso é essencial e deve ser sempre considerado. Seus dois princípios fundamentais são educação do paciente e realização de exercícios físicos (22). Os exercícios devem incluir alongamento, educação postural, atividades recreacionais ou hidroterapia (13, 25). Exercícios domiciliares não supervisionados são efetivos (26), mas fisioterapia individual ou em grupo parece ser ainda mais efetiva, podendo melhorar movimentos, função física e bem-estar geral (27-34). Terapia ocupacional, associações de pacientes e grupos de autoajuda também são úteis na melhora global dos indivíduos com EA (26-33).

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sulfassalazina, metotrexato, glicocorticoides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs) (13). Esses fármacos estão contraindicados em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes ou em casos de contraindicação absoluta.

QUADRO 4 - Contraindicações Absolutas dos Fármacos Utilizados no Tratamento da Espondilite Ancilosante (35)

Fármacos	Contraindicações absolutas
Ácido acetilsalicílico	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Doenças gástricas. - Insuficiências hepática, renal e cardíaca grave. - Hemofilia.

	- Uso de anticoagulantes. - Associação com metotrexato com dose acima de 15 mg/semana. - Primeiro e último trimestres de gestação.
Metilprednisolona	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento.
Naproxeno, ibuprofeno.	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Sangramento gastrointestinal não controlado. - Úlcera gastroduodenal. - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/tran-saminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN). - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Metotrexato	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes-zóster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres). - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/tran-saminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do LSN. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Sulfasalazina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Porfiria. - Tuberculose sem tratamento. - Hepatites B ou C agudas. - Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica. - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do LSN.
Adalimumabe, etanercepte, Infliximabe.	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes-zóster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. - Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. - Doença neurológica desmielinizante.

Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, existe a necessidade de que haja mais uma opção terapêutica para o tratamento da EA, principalmente para aqueles pacientes com maior risco para eventos cardiovasculares e gastrintestinais. O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados para o tratamento da EA.

Em meta-análise que comparou AINEs com placebo, foi demonstrado que o ibuprofeno e o diclofenaco possuem risco relativo (RR) similares (RR=1,51 e 1,63, respectivamente) para eventos cardiovasculares.

O naproxeno foi o único AINE que não aumentou o risco relativo para tal evento (RR=0,92), podendo isso ser explicado pela sua maior capacidade de inibição da agregação plaquetária (36).

Em revisão sistemática de estudos observacionais (caso-controle e coortes), o naproxeno revelou-se como o AINE com menor risco relativo para infarto agudo do miocárdio (RR=0,98) comparado com o ibuprofeno (RR=1,07) e diclofenaco (RR=1,44) (37).

Em revisão sistemática, tanto os AINEs quanto os anti-TNFs tiveram benefícios comparáveis em termos de dor, função física e avaliação global do paciente nos ensaios clínicos randomizados selecionados (38). Em ensaio clínico randomizado de 28 semanas comparando naproxeno mais placebo com naproxeno mais infliximabe, pacientes com EA inicial ativa tiveram chance duas vezes maior de atingir remissão quando receberam anti-TNF com naproxeno (39). A remissão se manteve por 6 meses de forma semelhante entre os grupos após a interrupção do anti-TNF e o uso de naproxeno ou de nenhum tratamento (40). Em outro ensaio clínico randomizado de 6 meses com seguimento aberto de 5 anos, o único preditor de remissão sustentada foi a capacidade de atingir remissão aos 3 meses de tratamento com anti-TNF (41). Apesar de não haver evidências inequívocas de inibição de dano estrutural, o início do tratamento medicamentoso tem sido antecipado em pacientes com EA (1, 42).

Cerca de 75% dos casos de EA irão responder a AINEs, não havendo evidência de superioridade de um agente sobre os demais (13, 22). Apesar de eficácias similares, há 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 (43).

Embora alguns poucos estudos tenham sugerido um efeito protetor na progressão radiográfica da doença com o uso contínuo de AINEs, os resultados não foram reproduzidos, recomendando-se esse esquema somente para pacientes persistentemente sintomáticos e com doença ativa (13, 22, 44, 45).

Em meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados, incluindo 895 doentes de EA segundo os critérios de Nova Iorque, o benefício de sulfassalazina sobre placebo se deu na velocidade de sedimentação globular e na gravidade da rigidez axial, favorecendo a sulfassalazina. Nessa meta-análise, o único trabalho com benefício de sulfassalazina nos desfechos primários, que incluíam medidas de mobilidade, lombalgia e bem-estar, foi também o realizado com pacientes com menor tempo de doença e mais artrite periférica. Talvez os pacientes com menor tempo de doença, artrite periférica e maiores níveis de velocidade de sedimentação globular sejam os que mais se beneficiem de sulfassalazina (46).

Em uma meta-análise com 3 ensaios clínicos, incluindo 116 portadores de EA pelos critérios de Nova Iorque, na sua maioria homens com mais de 5 anos de doença, o benefício de metotrexato comparado com placebo foi questionável, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos primários estudados (por exemplo, dor, capacidade funcional, artrite, entesite, alterações radiográficas), mas apenas em desfechos compostos, incluindo rigidez matinal, bem-estar físico, atividade de doença e capacidade funcional (47).

O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença (axial e periférica) ativa e falha terapêutica inicial com o uso de AINEs (1, 48, 49). Em meta-análise sobre a eficácia dos anti-TNFs adalimumabe, etanercepte e infliximabe na EA, 60% dos pacientes que receberam anti-TNFs apresentaram melhora de pelo menos 20% no desfecho composto, incluindo dor, limitação funcional, atividade de doença e inflamação, versus 22% do grupo placebo em um período inferior a 24 semanas, não havendo superioridade de nenhum dos agentes sobre os demais (48). Três foi o número necessário para tratar (NNT) calculado (48).

Posteriormente, foram publicados estudos demonstrando os benefícios do anti-TNF golimumabe na EA (50-55). Em outra meta-análise mais recente, incluindo 18 ensaios clínicos randomizados com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, não foram observadas diferenças de eficácia ou segurança entre os anti-TNFs (56).

Assim, não há superioridade do golimumabe em relação aos anti-TNFs já disponíveis e com maior experiência de uso, não sendo, por tais motivos, o golimumabe incluído neste Protocolo.

Em geral, o benefício é rápido, em menos de 6 semanas, e mantido por até 10 anos (42, 57-61). Estudos abertos sugerem um possível benefício dos anti-TNFs em fases bem iniciais ou avançadas de EA, mas sem comprovação em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (62, 63). Em estudos populacionais, os fatores associados a melhor resposta aos anti-TNFs foram idade jovem, sexo masculino, proteína C reativa elevada, presença de HLA-B27, menos fadiga e ausência de uso prévio de anti-TNFs (64, 65). Após 1 ano, cerca de 75% dos pacientes mantiveram boa resposta clínica e, após 2 anos, cerca de 60% (65). Até o momento, consideram-se os anti-TNFs igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros (1, 22, 48, 66). Segundo estudos de registro populacional, havendo falha de um anti-TNF, é possível a troca por outro, com uma resposta clínica precoce esperada em cerca de 30% dos indivíduos (67, 68).

Inexistem estudos que comparem diretamente certolizumabe e outros anti-TNFs na EA. Também não há meta-análises publicadas comparando certolizumabe com outros anti-TNFs aprovados no tratamento de EA (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe).

Os resultados do único ensaio clínico randomizado publicado até o momento sugerem que a eficácia seja semelhante à dos outros anti-TNFs (69), sendo necessários mais estudos.

Em ensaio clínico randomizado comparando prednisolona (20 mg e 50 mg) com placebo, mais pacientes atingiram melhora de, pelo menos, 50% na atividade de EA medida pelo BASDAI. Somente com a dose de 50 mg de prednisolona foi observada mudança no escore BASDAI estatisticamente diferente da observada no grupo placebo, entretanto a significância clínica e a duração do efeito necessitam de estudos mais aprofundados (70). Apesar da escassez de trabalhos sobre o uso de glicocorticoide sistêmico ou intra-articular, ele pode ser considerado, segundo recomendação internacional (22).

O tratamento de EA pode ser instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante: axial (lombalgia inflamatória) ou periférica (artrite ou entesite):

O tratamento da lombalgia inflamatória deve respeitar o seguinte protocolo:

- no diagnóstico, se o escore BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;

- no diagnóstico, se o escore BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;

- se houver falha com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro;

- se houver falha com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF;

- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;

- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

O tratamento da artrite periférica ou da entesite deve respeitar o seguinte protocolo:

- implementar as medidas não medicamentosas;

- considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;

- se houver falha com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada;

- se houver falha persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por um outro;

- se houver falha persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se

considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso de sulfassalazina);

- se o uso de AINE estiver contra-indicado, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso de sulfassalazina);
- se houver falha persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar um anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

8.3 FÁRMACOS

- Ácido acetilsalicílico: comprimidos de 500 mg.
- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/ml.
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 ml.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco-ampola com 50 mg/2 ml.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 ml.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ácido acetilsalicílico: 2.000 mg/dia a 4.000 mg/dia, por via oral, divididos em 4 administrações (6/6 horas). Considerar a utilização de inibidor da bomba de prótons (omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.
- Ibuprofeno: 600 mg/dia a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
- Naproxeno: 500 mg/dia a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas).
- Sulfassalazina: 500 mg/dia a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas).
- 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.
- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês.
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 2 meses.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

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 biológicos anti-TNF (60, 71, 72), inexistem critérios para a interrupção do tratamento. Após a remissão, a maioria dos pacientes apresenta recidiva com a interrupção do tratamento (49). Na falha ao segundo anti-TNF (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada), pode ser considerado um terceiro anti-TNF, embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas (67, 68). Na ausência de resposta com o terceiro anti-TNF utilizado por, pelo menos, 6 meses, deve haver interrupção dessa terapia.

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Com o tratamento adequado, espera-se melhora da dor, rigidez axial e periférica, capacidade funcional e laboral e qualidade de vida do paciente (20, 23, 27-31, 38, 42, 46-48, 65, 67, 73-96).

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser monitorizados as resposta terapêutica, efeitos colaterais e risco cardiovascular (21, 22, 97).

A resposta ao tratamento de EA axial consiste na redução mínima de 50% ou de 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI (1). 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 anualmente em doença estável (1, 22).

Exames laboratoriais (por exemplo, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), que devem ser feitos antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade de doença, a cada 1-3 meses e de menor, a cada 3 meses), são úteis na avaliação de atividade de doença. Radiografias simples de articulações sacroilíacas, bacia, coluna dorsal e lombossacra podem ser realizadas no início do acompanhamento e a cada 2 anos, buscando danos estruturais evolutivos, que, quando presentes, indicam mudança de tratamento (1, 22).

Exames laboratoriais, tais como hemograma, plaquetas, creatinina, AST e ALT, devem ser realizados antes do início do tratamento, constituindo o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos relacionados a AINEs, sulfassalazina, metotrexato e anti-TNFs (Quadro 5). Antes do início do uso dos anti-TNFs, recomenda-se a investigação de tuberculose latente (teste tuberculínico radiografia de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) (13). Casos positivos devem ser considerados como especiais e a conduta deve ser individualizada. De forma geral, a tuberculose latente pode receber tratamento conjuntamente com o uso de anti-TNF após tempo adequado de quimioprevenção. Não há necessidade de repetir HLAB27 durante o acompanhamento dos pacientes. Teste tuberculínico, radiografia de tórax e sorologias para hepatites B e C e HIV só devem ser repetidos a critério médico.

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os anti-TNF- α s, a eficácia de algumas vacinas, tais como antipneumocócica e contra influenza, pode ser reduzida. O uso de vacinas com vírus vivos (vacina oral contra poliomielite - Sabin, sarampo, varicela, febre amarela e bacilo de Calmette-Guerin - BCG) é contraindicado (13, 98).

QUADRO 5 - Monitorização dos Principais Efeitos Adversos no Tratamento de EA

Medicamento	Avaliação	Conduta diante de alterações
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP a cada 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN): reduzir a dose em 25% a 50%. - 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. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50ml/minuto: administrar 50% da dose. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 10ml/minuto: evitar o uso do medicamento.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - 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. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Etanercepte, Adalimumabe e Infliximabe	Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - 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. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

9.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento de EA é imprevisível (13). Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas (71). Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Se houver recidiva, retoma-se o tratamento segundo as recomendações deste Protocolo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AValiaÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que o tratamento de EA seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente um reumatologista.

Para a administração de anti-TNF intravenoso, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS

1. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych 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;70(6):905-8.
2. Kydd A, March L. Smoking and ankylosing spondylitis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1710-1.
3. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;31(4):687-95.
4. Yu DT. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*; 2011.
5. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2512.
6. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PD, Goncalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):581-9.
7. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1195-9.
8. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):287-8.
9. Skare TL, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2011;39(1):141-7.
10. Rodrigues CE, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):375-83.
11. Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernandez-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):484-9.
12. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, 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.
13. Yu DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*; 2011.
14. Torres TM, Ferraz MB, Ciconelli RM. Resource utilization and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):490-7.
15. Gallinaro AL, Akagawa LL, Otuzi MH, Sampaio-Barros PD, Goncalves CR. Sexual activity in ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(6):887-91.
16. Yu DT. Diagnosis and differential diagnosis of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*; 2011.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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*. 2009;68(6):777-83.
18. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
19. Azevedo VF, Paiva Edos S, Felipe LR, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;50(6):646-50.
20. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Hermann KGA, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor (alpha) inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1065-71.
21. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):442-52.

22. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boenigk H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
23. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):355-61.
24. 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 nonbiologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1388-96.
25. Silva EM, Andrade SC, Vilar MJ. Evaluation of the effects of Global Postural Reeducation in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2011.
26. Rodriguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martinez J, Pena-Arrebola A, Mulero J, Gratacos 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.
27. Ribeiro F, Leite M, Silva F, Sousa O. [Physical exercise in the treatment of Ankylosing Spondylitis: a systematic review]. *Acta Reumatol Port.* 2007;32(2):129-37.
28. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008(1).
29. Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(2):203-7.
30. Sangala JR, Dakwar E, Uribe J, Vale F. Nonsurgical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E5.
31. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):142-7.
32. Kjekens I, Bo I, Ronningen 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.* 2012;45(3):260-7.
33. Staalesen Strumse YA, Nordvag BY, Stanghelle JK, Roisland 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.* 2011;43(6):534-42.
34. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1335-42.
35. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i2-45.
36. 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.* 2006;332(7553):1302-8.
37. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(3):266-74.
38. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: Results of a meta-analysis. *Rheumatology.* 2010;49(7):1317-25.
39. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(1):101-7.
40. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, openlabel follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(1):108-13.
41. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts longterm remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):700-6.
42. Goh L, Samanta A. A systematic medline analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatology International.* 2009;29(10):1123-35.
43. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica – fundamentos da terapêutica racional.* 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
44. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
45. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5(1):60-4.
46. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology.* 2006;33(4):722-31.
47. Lin JF, Chen JM, Liu C. A systematic review of methotrexate for ankylosing spondylitis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.* 2007;7(4):260-6.

48. Montilla Salas J, Munoz Gomariz E, Collantes Estevez E. Meta-analysis of efficacy of anti-TNF- α therapy in ankylosing spondylitis patients. *Reumatologia Clinica*. 2007;3(5):204-12.
49. Yu DT. General guidelines for cost-conscious use of antitumor necrosis factor- α agents in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. UpToDate; 2011.
50. 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*. 2012;71(5):661-7.
51. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):878-84.
52. Zlnay M, Zlnay D. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis - Results from go-raise study. *Rheumatologia*. 2010;24(2):49-54.
53. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1266-71.
54. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther*. 2010;32(10):1681-703.
55. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402-12.
56. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213.
57. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 2009;11(4).
58. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2):238-45.
59. 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*. 2011;50(9):1690-9.
60. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J, Braun J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S43-6.
61. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4):672-80.
62. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;58(7):1981-91.
63. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1218-21.
64. 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*. 2009;36(4):801-8.
65. Grintborg 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*. 2010;69(11):2002-8.
66. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- α drugs: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1914-9.
67. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NORDMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):157-63.
68. 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.
69. Landewe 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 placebocontrolled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47.
70. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):243-6.
71. Song IH, 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.
72. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, 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.

73. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78.
74. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van Heijde DD, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: A sixweek controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(1):180-5.
75. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(9):1805-12.
76. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: Results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(3):323-9.
77. Geher P, Nagy MB, Pentek M, Toth E, Brodszky V, Gulacsi L. The role of biologic agents in the therapy of ankylosing spondylitis. *Orvosi Hetilap*. 2006;147(26):1203-13.
78. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2007;11(28):1-113.
79. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(7):1068-84.
80. Li SH, Ma B, Tan JY, Yang KH. Efficacy and safety of etanercept for patients with ankylosing spondylitis: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2009;9(4):423-9.
81. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Salvarani C, Olivieri I, et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor (alpha) therapy: Is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Care and Research*. 2009;61(6):801-12.
82. Diaz-Lagares C, Belenguer R, Ramos-Casals M. Systematic review on the use of adalimumab in autoimmune. Efficacy and safety in 54 patients. *Reumatologia Clinica*. 2010;6(3):121-7.
83. Forseth KO, Hafstrom I, Husby G, Opava C. Comprehensive rehabilitation of patients with rheumatic diseases in a warm climate: a literature review. *J Rehabil Med*. 2010;42(10):897-902.
84. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(2):582-91.
85. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1572-7.
86. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(7):2136-46.
87. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology*. 2007;46(6):999-1004.
88. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: A clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology*. 2008;47(9):1358-63.
89. Zhang J, Zhang YM, Zhang JL, Deng XH, Huang F. Efficacy of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Chinese Journal of New Drugs*. 2009;18(19):1846-9+81.
90. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebocontrolled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(6):1203-10.
91. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RGW. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(8):1728-34.
92. Braun J, Van Der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(6):1543-51.
93. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):799-804.
94. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48-week randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(4):590-6.
95. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JF, Mikkelsen K, Bjorneboe O, Ravaut P, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):960-3.

96. Maksymowycz WP, Chlowcjanwisawakit P, Clare I, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RGV. 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 and Rheumatism*. 2009;60(1):93-102.
97. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, 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;69(2):325-31.
98. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, 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 (Oxford)*. 2012;51(11):2091-8.

APÊNDICE

Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index - BASDAI

(versão validada para o Português)

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

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

0-----
-----10 cm

Nenhum Intenso

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

0-----
-----10 cm

Nenhum Intenso

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

0-----
-----10 cm

Nenhum Intenso

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

0-----
-----10 cm

Nenhum Intenso

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

0-----
-----10 cm

Nenhum Intenso

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

-----0h
30min 1h 1h 30min 2h

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

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

NAPROXENO, SULFASSALAZINA, METOTREXATO, ADALIMUMABE, ETANERCEPTE E INFLIXIMABE.

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, indicados para o tratamento da espondilite anquilosante.

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 efeitos adversos e riscos:

- naproxeno, sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte 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);
- metotrexato: medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar);
- efeitos 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, dispepsia e púrpura;

- efeitos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, tontura, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos 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 (pneumonia 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);

- efeitos 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; efeitos 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;

- efeitos adversos do adalimumabe, etanercepte e infliximabe: 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:

- () Naproxeno
- () Sulfassalazina
- () Metotrexato
- () Adalimumabe
- () Etanercepte
- () Infliximabe

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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 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 do SUS.