

# BMJ Best Practice

## Espondilite anquilosante

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>9</b>
Prevenção secundária	9
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	44
<b>Acompanhamento</b>	<b>45</b>
Recomendações	45
Complicações	46
Prognóstico	47
<b>Diretrizes</b>	<b>49</b>
Diretrizes de diagnóstico	49
Diretrizes de tratamento	49
<b>Recursos online</b>	<b>51</b>
<b>Referências</b>	<b>52</b>
<b>Imagens</b>	<b>70</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>72</b>

## Resumo

- ◇ Classificada como espondiloartropatia soronegativa. As espondiloartropatias soronegativas (incluindo artrite psoriática, artrite enteropática e artrite reativa) formam um grupo heterogêneo de doenças com manifestações clínicas sobrepostas e associação com o gene antígeno leucocitário humano (HLA)-B27.
- ◇ Afeta predominantemente as articulações sacroilíacas e a coluna axial.
- ◇ A dorsalgia inflamatória é sua principal característica clínica. Isso é definido como dorsalgia de início insidioso, pior pela manhã e melhorando com exercício.
- ◇ Uma resposta positiva a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é característica da maioria dos pacientes.
- ◇ Fisioterapia e AINEs são a base do tratamento. Em pessoas cujas sintomas são refratários a essas abordagens, os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa desempenham um papel fundamental.

## Definição

A espondilite anquilosante (EA) é uma artropatia inflamatória progressiva crônica. Os pacientes se apresentam com dor intensa e rigidez na coluna, que podem acabar causando a fusão espinhal. Em um estudo com pacientes com EA com 17 anos de acompanhamento, aproximadamente 20% apresentaram evidências de fusão espinhal completa, também conhecida como coluna em bambu.[1] Estes pacientes sofrem de deficiência extrema como consequência. A EA afeta principalmente o esqueleto axial, embora as articulações periféricas, enteses (inserções de tendão ou ligamento ao osso) e locais extra-articulares como o olho[2] e o intestino[3] sejam frequentemente afetados. Os níveis de incapacidade são comparáveis aos dos indivíduos que têm artrite reumatoide.[4] [5] Um diagnóstico de EA estabelecida necessita de evidências definitivas de sacroileíte em radiografias simples. Essas alterações radiográficas representam um dano estabelecido e seu desenvolvimento demora muitos anos. Assim sendo, o conceito de espondiloartrite axial não radiográfica (axSpA-nr) foi desenvolvido para representar as alterações iniciais da inflamação axial visíveis na ressonância nuclear magnética (RNM), na esperança de que o reconhecimento mais precoce e o tratamento desses pacientes melhorem os desfechos.

[Fig-1]

## Epidemiologia

A prevalência de espondilite anquilosante (EA) reflete a de antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 em uma população. A prevalência média de EA por 10,000 pessoas (de 36 estudos elegíveis) foi estimada como 23.8 na Europa, 16.7 na Ásia, 31.9 na América do Norte e 10.2 na América Latina. Estimativas adicionais, ponderadas pelo tamanho de amostra dos estudos, foram calculadas como 18.6, 18.0 e 12.2 para Europa, Ásia e América Latina, respectivamente.[16] Existe um índice de incidência anual de 7.3 casos por cada 100,000 pessoas-ano nos EUA.[17] Os dados epidemiológicos europeus estão disponíveis para alguns países e incluem uma taxa de prevalência de 0.37% na Itália, 0.3% na França e 0.86% na Alemanha.[18] [19] [20] Existe uma prevalência mais baixa de EA no Japão[21] e na Grécia.[22] A doença comumente se apresenta na segunda década de vida.[23] Os homens são mais frequentemente afetados que as mulheres em uma razão de 2.5:1.[24] [25] [26] Há um atraso de aproximadamente 8 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico,[27] levando frequentemente a piores desfechos clínicos.[14] [27] A EA de início na juventude tem maior comprometimento das articulações periféricas, apresentando um desfecho clínico mais desfavorável.[14] [27] Aproximadamente 9% a 21% dos casos de EA em populações brancas apresentam início na juventude. [14] A EA está comumente associada à psoríase ou doença inflamatória intestinal (aproximadamente 10% dos pacientes com EA). Inflamação intestinal subclínica é histologicamente detectável em aproximadamente 60% dos casos.[3]

Há algumas décadas, sugeria-se que a razão de prevalência de EA entre homens e mulheres fosse de aproximadamente 10:1 e, provavelmente, isso decorria do nítido sub-reconhecimento da doença em mulheres. Estimativas mais recentes sugerem que a razão entre os sexos esteja mais próxima de 2.5:1, e isso se reflete de forma semelhante nos atrasos de diagnóstico entre pacientes de ambos os sexos, em anos recentes.[15]

## Etiologia

Existe um forte componente genético no risco do desenvolvimento de espondilite anquilosante (EA), com herdabilidade de 97%. A gravidade da doença também é amplamente determinada de forma genética,

com herdabilidade da atividade da doença, comprometimento funcional e extensão radiográfica da doença estimada em 51%, 76% e 62%.[\[28\]](#) [\[29\]](#)

O antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 está presente em cerca de 90% dos pacientes que apresentam EA, e aproximadamente 6.5% dos pacientes com HLA-B27 desenvolvem a doença.[\[20\]](#) Entretanto, a função do HLA-B27 na patogênese de EA permanece obscura. O HLA-B27 é um complexo heterotrimérico com beta-2 microglobulina e apresenta peptídeos dos patógenos intracelulares para o reconhecimento pelo receptor de célula T das células T CD8. Mais recentemente, além dos heterotrimeros, foram encontradas outras novas formas de HLA-B27. O HLA-B27 também pode ser expresso como homodímeros livres na beta-2 microglobulina (beta2m) na superfície celular (B27(2)).[\[30\]](#) Em associação com o receptor de célula T, moléculas de classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) se ligam a receptores de células natural killer, incluindo membros da família killer immunoglobulin-like receptor. O B27(2) tem ligação preferencial com certos receptores de células natural killer e pode ter um papel na patogênese de espondilite anquilosante.[\[31\]](#)

Entretanto, apenas 40% da suscetibilidade genética da EA é explicada pelo HLA-B27[\[32\]](#) [\[33\]](#) Estudos genéticos da EA realizados pelo Wellcome Trust Case Control Consortium identificaram 2 outros importantes genes de susceptibilidade à doença: o receptor da interleucina 23 e a aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP1), também conhecida como aminopeptidase reguladora da liberação do receptor 1 de fator de necrose tumoral (ARTS1). A associação com ERAP1, que codifica uma peptidase que potencialmente influencia o repertório de peptídeos disponíveis para ligação com o HLA-B27, abriu uma nova área de pesquisa em EA.[\[34\]](#) [\[35\]](#) Em particular, é de interesse observar que o risco conferido pela aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP1) está inteiramente restrito a indivíduos positivos para HLA-B27. O mecanismo de interação entre a ERAP1 e o HLA-B27 pode ser a chave para determinar o papel do HLA-B27 na patogênese de EA.[\[36\]](#) Acredita-se que essas descobertas genéticas mais recentes, juntamente com o HLA-B27, sejam responsáveis por aproximadamente 70% da suscetibilidade genética global para EA.[\[34\]](#) Outros genes também foram identificados e muitos mais estão sendo submetidos à confirmação.[\[36\]](#) [\[37\]](#) [\[38\]](#)

## Fisiopatologia

De uma forma geral, o conhecimento da fisiopatologia da doença é limitado em virtude da dificuldade de se obter tecido de locais essenciais, como as articulações sacroilíacas, e da natureza lentamente progressiva da doença. Entretanto, alguns estudos cruciais recentes têm ajudado a esclarecer a patogênese da doença.[\[39\]](#) [\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#) [\[35\]](#)

Ao contrário da artrite reumatoide, em que inflamação e erosão são os únicos processos patológicos presentes, a espondilite anquilosante (EA) envolve inflamação, erosão da cartilagem e um processo adicional, que é a reparação subsequente (ossificação). A inflamação do esqueleto axial em pacientes com EA é inicialmente dominada por infiltrados de células mononucleares e pelo número elevado de osteoclastos.[\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#) Foi mostrado que os marcadores de reabsorção óssea são elevados em pacientes com EA, particularmente nos que apresentam doença ativa, sendo isso, provavelmente, uma causa provável de perda constatada de massa óssea trabecular.[\[47\]](#) [\[48\]](#) A inflamação começa na interface da cartilagem óssea, o que é nitidamente demonstrado por exames de ressonância nuclear magnética (RNM).

Estudos imuno-histoquímicos têm demonstrado que células T e macrófagos são abundantes nas articulações sacroilíacas inflamadas.[\[49\]](#) Além disso, biópsias da articulação sacroilíaca em pacientes com

doença ativa revelaram grandes quantidades de proteína e ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) para o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa).[50] Estudos mais recentes baseados em RNM e amostras de biópsia tecidual revelaram evidências de inflamação contínua nas facetas articulares que se correlacionam com achados de RNM de edema ósseo.[51] Observou-se que essa inflamação persiste subclínicamente apesar do tratamento com um inibidor de TNF-alfa.[52] [53] Foi levantada a hipótese de que a própria inflamação pode inibir a osteoproliferação, mas isso também é um precursor necessário para nova formação óssea. Essa situação paradoxal é importante, pois tem um impacto na escolha do tratamento de EA e nas expectativas dos agentes disponíveis, como os inibidores de TNF-alfa que inibem energeticamente a inflamação, mas não parecem afetar a formação óssea.[54] [55]

Em pacientes de artrite reumatoide e espondiloartropatia (alguns dos quais tiveram EA), a membrana sinovial inflamada das articulações periféricas apresenta características similares. A expressão do receptor ativador de fator nuclear kappa-B (RANK), RANK ligante e da osteoprotegerina (todos componentes de um sistema central para reabsorção) causa ativação de osteoclastos e o início de erosões em ambas as doenças.[39] [40] Esse é o processo osteoproliferativo adicional na EA (uma osteíte em processo de cura) que causa a ossificação das fibras externas do anel fibroso e dá a aparência típica de um sindesmófito. Isso sugere que essa pode não ser a via crítica que causa a formação óssea observada na EA, apoiando a teoria de que inflamação e nova formação óssea não estão vinculadas. Estudos da biologia óssea identificaram que, por meio da mediação do fator de necrose tumoral (TNF), a up-regulation de Wnt (uma molécula envolvida na formação de osteoblastos e um inibidor natural da sinalização de Dkk-1) provavelmente é responsável por essa nova formação óssea.[56] Isso pode ter importantes implicações no tratamento de EA.[41]

## Classificação

### **CrITÉRIOS de Calin (dorsalgia inflamatória)[6]**

Quatro dos 5 critérios deverão estar presentes:

- Idade <40 anos
- Dorsalgia >3 meses
- Início insidioso
- Melhora com exercícios
- Rigidez matinal.

### **CrITÉRIOS de Rudwaleit[7]**

Uma razão de probabilidade positiva de 3.7 para a presença de dorsalgia inflamatória (não diagnóstica de espondilite anquilosante) é obtida se 2 dos 4 critérios estiverem presentes e aumenta para 12.4 se 3 dos 4 critérios estiverem presentes:

- Rigidez matinal >30 minutos
- Melhora na dorsalgia com exercício, mas não com repouso
- Acordar na segunda metade da noite em virtude de dorsalgia
- Dor alternante nas nádegas.



## **CrITÉRIOS para lombalgia inflamatÓria da Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)[8]**

Sensibilidade de 77.0% e especificidade de 91.7% se pelo menos 4 dos 5 parâmetros estiverem presentes. Observe que a sensibilidade e a especificidade se referem à presença de lombalgia inflamatória, não ao diagnóstico de espondilite anquilosante (EA):

- Idade no momento da manifestação <40 anos de idade
- Início insidioso
- Melhora com exercícios
- Sem melhora com repouso
- Dor à noite (com melhora ao levantar-se).

## **CrITÉRIOS para classificação de Nova York modificados[9]**

Esses critérios clínicos necessitam de evidências definitivas de sacroileíte em radiografias simples. Essas alterações radiográficas representam um dano estabelecido e seu desenvolvimento demora muitos anos. Diagnóstico definitivo de EA se critério 4 e qualquer um dos outros critérios for satisfeito.

1. Lombalgia com pelo menos 3 meses de duração, melhorada por exercício e não aliviada por repouso.
2. Movimento da coluna lombar limitado nos planos sagital e frontal.
3. Expansão torácica diminuída com relação aos valores normais para sexo e idade.
4. Sacroileíte bilateral grau 2 a 4 ou sacroileíte unilateral grau 3 ou 4.

## **CrITÉRIOS do European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) (classificação de espondiloartropatia)[10]**

Dor inflamatória na coluna ou sinovite, que seja:

- Assimétrica ou
- Predominante nos membros inferiores

e apresente  $\geq 1$  dos seguintes itens:

- Dor alternada nas nádegas
- Sacroileíte
- Entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso)
- História familiar positiva de espondiloartropatia
- Psoríase
- Doença inflamatória intestinal
- Uretrite ou cervicite ou diarreia aguda com ocorrência no período de 1 mês antes da artrite.

## **CrITÉRIOS de Amor[11]**

Classificação de espondiloartropatia com  $\geq 6$  pontos:

- Dorsalgia inflamatória (1 ponto)
- Dor unilateral nas nádegas (1 ponto)
- Dor alternante nas nádegas (2 pontos)
- Entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso) (2 pontos)

- Artrite periférica (2 pontos)
- Dactilite (2 pontos)
- Uveíte anterior aguda (2 pontos)
- Antígeno leucocitário humano (HLA-B27) positivo ou história familiar de espondiloartropatia (2 pontos)
- Resposta positiva a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (2 pontos).

## **CrITÉRIOS de classificação de espondiloartrite axial da ASAS[12]**

A avaliação do SpondyloArthritis International Society (ASAS) desenvolveu e validou novos critérios de classificação para englobar os pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica (axSpA-nr) e EA estabelecida. Deve-se aplicar o seguinte a pacientes com menos de 45 anos, com dorralgia com duração superior a 3 meses:

ou

- Sacroileíte no exame de imagem (inflamação ativa na ressonância nuclear magnética [RNM] ou alterações radiográficas definidas, de acordo com os critérios de Nova York [NY] modificados)
- Associada a pelo menos 1 característica de espondiloartrite decorrente de:
  - Dorralgia inflamatória
  - Artrite
  - Entesite do calcânhar
  - Uveíte
  - Dactilite
  - Psoríase
  - Colite de Crohn
  - Boa resposta a AINEs
  - História familiar de espondiloartrite
  - HLA (antígeno leucocitário) B27
  - Proteína C-reativa elevada

ou

- HLA-B27 positivo
- Associada a pelo menos 2 características de espondiloartrite.



## Prevenção secundária

Pacientes com doenças inflamatórias, como EA, provavelmente apresentam risco mais elevado de doença cardiovascular.[92] A The European League Against Rheumatism (EULAR) forneceu recomendações para o manejo do risco cardiovascular em artrite inflamatória, incluindo EA:[98]

- A redução do risco cardiovascular envolve a abordagem de fatores de risco tradicionais (incluindo tabagismo, hipertensão, colesterol, diabetes), além do tratamento ideal da doença inflamatória subjacente.
- A avaliação do risco de doença cardiovascular deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 5 anos em pacientes com EA e também deve ser considerada após grandes alterações na terapia antirreumática. Os pacientes com alto risco de doença cardiovascular podem repetir a triagem com mais frequência, conforme for mais apropriado, pelo médico responsável pelo seu tratamento.
- O modelo de previsão de risco de doenças cardiovasculares (DCV) SCORE pode ser usado se nenhuma diretriz nacional para avaliação de risco de DCV estiver disponível.[99] O colesterol total e o colesterol HDL devem fazer parte da avaliação de risco de DCV e idealmente devem ser medidos quando a atividade da doença estiver estável ou em remissão.
- Recomendações de estilo de vida, incluindo conselhos sobre dieta e abandono do hábito de fumar, devem ser fornecidas.
- Devem ser prescritos AINEs com cautela em pacientes com fatores de risco significativos ou doença cardiovascular estabelecida.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem com 20 anos de idade se apresenta ao médico da unidade básica de saúde com lombalgia e rigidez persistente por mais de 3 meses. Não há história de lesão óbvia, mas ele é um desportista aficionado. Os sintomas em suas costas são piores quando ele acorda pela manhã e a rigidez perdura por mais de 1 hora. Os sintomas em suas costas melhoram com exercício. Ele trabalha sentado a uma mesa e acha que permanecer sentado por longos períodos exacerba seus sintomas. Ele tem de se levantar regularmente e se movimentar um pouco. Seus sintomas nas costas o acordam na segunda metade da noite, após o qual ele pode ter dificuldades de se sentir confortável. Normalmente, ele toma um medicamento anti-inflamatório durante o dia e acha que a rigidez é pior quando deixa de tomar uma dose. Ele já apresentou 2 episódios de irrite no passado.

### Caso clínico #2

Um menino de 17 anos se apresenta com uma história de 18 meses de dor no tornozelo direito e em ambos os calcanhares, com rigidez matinal e fadiga. Ele foi obrigado a deixar de praticar esportes, e caminhar por curtas distâncias tem sido difícil em virtude da dor nos calcanhares. O exame físico revela acentuada sensibilidade e edema em ambos os tendões de Aquiles.

## Outras apresentações

Espondiloartropatia também é observada em crianças, embora menos comumente que em adultos. Ela é classificada no âmbito de artrite relacionada à entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso) na classificação de artrite idiopática juvenil. Existem diferenças significativas no padrão de início e evolução da doença entre crianças e adultos. O modo usual de apresentação é na forma de oligoartrite assimétrica em um adolescente. As articulações envolvidas geralmente são as dos membros inferiores, incluindo os quadris e as articulações tarsais. É incomum haver comprometimento da coluna no início da evolução da doença. Sacroileíte pode ser o sintoma manifesto, podendo se manifestar como lombalgia. Entesite pode ser a característica manifesta ou pode ser observada com artrite. Nas crianças, os locais comuns são a inserção calcânea do tendão de Aquiles e a fásia plantar, as conexões da fásia plantar com a base do quinto metatarso e as cabeças dos metatarsos. Embora o comprometimento espinhal precoce seja incomum, medições da mobilidade lombossacral usando o teste de Schober são importantes para detectar o problema em crianças com artrite relacionada à entesite.[13] O antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 é positivo em cerca de 90% das crianças com artrite relacionada à entesite. Também é observada uveíte anterior aguda em 10% a 15% dessas crianças, geralmente unilateral. Em um número significativo de adultos com espondilite anquilosante (EA), o início da doença é observado na juventude. Existem dados mostrando que a EA de início na juventude está associada a um retardo significativo no diagnóstico e a piores desfechos funcionais em comparação com EA de início na idade adulta.[14]

Os estudos também têm sugerido diferenças no quadro clínico em mulheres, o que pode explicar o pouco reconhecimento da doença neste grupo. As mulheres tendem a apresentar mais dor nas articulações cervicais e periféricas que os homens e também têm uma maior probabilidade de ter artrite periférica. Entretanto, a gravidade radiográfica é mais baixa em mulheres. Além disso, as

mulheres relatam graus mais elevados de comprometimento funcional para graus específicos de dano radiograficamente evidente. Esses fatores podem contribuir para diagnósticos incorretos em pacientes do sexo feminino.[15]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A chave para o diagnóstico da EA é identificar as características da dorsalgia inflamatória, cujas características foram revisadas e validadas em 2009.[7] [12] É vital encaminhar logo o paciente para um centro especializado, onde estejam disponíveis as instalações adequadas para conduzir uma avaliação e um acompanhamento abrangentes. Existem tratamentos que previnem o acúmulo de danos estruturais e, em última análise, a deficiência. [BMJ: identifying and referring spondyloarthritis (infographic)]

### História

A EA se manifesta geralmente como dorsalgia em pessoas com 20 anos ou mais de idade. A dorsalgia inflamatória compreende uma variedade de sintomas, que podem incluir:

- Rigidez matinal das costas
- Melhora da rigidez com exercícios
- Remissão dos sintomas com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
- Dor alternada nas nádegas
- Acordar na segunda metade da noite com dorsalgia.

Pelo menos dois destes sintomas precisam estar presentes para ser altamente sugestivo de lombalgia inflamatória. Encaminhe os pacientes com dorsalgia que parece ser inflamatória e com mais de 3 meses de duração para um especialista com interesse em espondiloartropatia.

Obtenha mais detalhes da história para estabelecer a presença de características associadas à doença, como:

- Irite
- Entesite (afetando as conexões dos tendões ou ligamentos ao osso)
- História familiar de espondiloartropatia
- Psoríase
- Uveíte
- Doença inflamatória intestinal
- Dispneia
- Fadiga
- Perturbação do sono.

Resultados de uma revisão sistemática e metanálise sugeriram que, com exceção de uveíte, manifestações extrarticulares e periféricas de espondiloartropatias estão presentes, na mesma medida, naqueles que apresentam espondilite anquilosante e espondiloartropatia axial não radiográfica concomitantemente. Em contraste, a uveíte é mais prevalente em pacientes com EA.[61]

### Exame físico

Os achados do exame físico podem incluir:

- Perda de lordose lombar e flexão
- Sensibilidade nas articulações sacroilíacas
- Cifose (em casos crônicos)
- Comprometimento das articulações periféricas.

Uma avaliação física da mobilidade inclui:

- Medição da distância tragus-parede (distância entre o tragus da orelha e a parede quando o paciente fica de pé com os calcanhares e as costas contra a parede, o queixo retraído e a cabeça na posição neutra [ou seja, sem extensão do pescoço])
- Flexão lombar
- Rotação cervical
- Flexão lombar lateral
- Distância intermaleolar.

Essas medições são então extrapoladas para formar um escore validado composto, conhecido como Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI; Índice de Metrologia de Espondilite Anquilosante).[\[62\]](#) [\[Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index \(BASMI\)\]](#)

## Investigações

Não existe teste que seja diagnóstico de EA.

Uma história sugestiva de dorsalgia inflamatória deve induzir o clínico a solicitar uma radiografia da pelve para confirmar a presença de sacroileíte radiográfica. A radiografia negativa não descarta o diagnóstico. O encaminhamento precoce a um reumatologista, preferivelmente um que tenha interesse especial em espondiloartropatia, é decisivo nesse ponto.

[\[Fig-2\]](#)

Se a dorsalgia inflamatória for diagnosticada clinicamente, mas o paciente tiver uma radiografia pélvica normal, considere uma ressonância da pelve para procurar alterações inflamatórias nas articulações sacroilíacas. O antígeno leucocitário humano (HLA)-B27, embora não seja diagnóstico, também é útil nesse contexto, principalmente se for positivo.

[\[Fig-3\]](#)

Outros testes:

- Marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa, geralmente não são úteis no diagnóstico ou monitoramento de EA[\[63\]](#)
- Radiografias das colunas cervical, torácica e lombar também devem ser realizadas na linha basal, uma vez tendo sido estabelecido o diagnóstico
- A ultrassonografia pode ser necessária para confirmar e/ou quantificar a extensão da entesite
- As cintilografias ósseas têm valor diagnóstico limitado.[\[64\]](#)

## Questionários dos desfechos basais preenchidos pelo paciente

EA pode ser uma doença progressiva em uma grande percentagem de pacientes, levando à incapacidade em longo prazo. Portanto, é importante que os pacientes sejam acompanhados longitudinalmente, para que aqueles que tiverem desfechos desfavoráveis sejam identificados o quanto antes. Em virtude da escassez de estudos epidemiológicos longitudinais, não existem marcadores de prognóstico confiáveis na EA. Os médicos dependem do julgamento clínico para avaliar um paciente.

Muitas, se não a maioria, das medidas de desfecho padrão para EA são questionários preenchidos pelo paciente. Eles foram validados para uso na prática cotidiana. O grupo de trabalho internacional de avaliação da espondilite anquilosante ASAS (Assessment in AS) sugeriu que as seguintes áreas sejam avaliadas a intervalos regulares, pelo menos uma vez ao ano, em cada paciente de EA:[65]

- Avaliação global do paciente
- Dor e rigidez na coluna
- Mobilidade da coluna
- Função física
- Articulações periféricas
- Fadiga.

Os instrumentos que o ASAS recomenda para avaliar os domínios incluem o índice de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante (BASDAI; Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)[66] [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] para avaliar a atividade da doença e o Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)[67] [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)] para avaliar a função.

Todas as avaliações clínicas mencionadas acima, incluindo o uso de RNM e radiografia, foram resumidas em um compêndio abrangente pela ASAS para auxiliar os médicos e profissionais de saúde que cuidam de pacientes com EA.[68]

## Fatores de risco

### Fortes

#### HLA (antígeno leucocitário) B27

- O HLA-B27 está presente em pelo menos 90% dos pacientes que apresentam espondilite anquilosante (EA), e aproximadamente 6.5% dos pacientes de raça branca com HLA-B27 desenvolvem a doença.[20] Pelo menos 23 subtipos de HLA-B27 foram identificados.[57] Entretanto, apenas 40% da suscetibilidade genética da EA é explicada pelo HLA-B27.[32]

#### genes aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP1) e receptor de interleucina 23 (IL23R)

- O IL23R e o ERAP1 (também conhecido como aminopeptidase reguladora da liberação do receptor 1 de fator de necrose tumoral [ARTS1]) foram identificados como responsáveis por aproximadamente 26% e 9% do risco de desenvolvimento de EA.[34]
- Acredita-se que o ERAP1 seja responsável pela preparação de peptídeos para a principal apresentação de histocompatibilidade classe 1 e que o IL23R seja crucial na regulação das células Th17, que expressam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias.[35]
- O mecanismo exato ainda não foi estabelecido, mas a identificação desses dois genes pode permitir o desenvolvimento de novas terapias para EA. Muitos outros genes de suscetibilidade também foram identificados e muitos mais estão sendo submetidos a confirmação.

#### história familiar positiva de EA

- Existe um risco 16 vezes maior de evolução para EA se um parente for HLA-B27 positivo, em comparação com um indivíduo HLA-B27 positivo na população geral.[58]

## **Fracos**

### **Klebsiella pneumoniae**

- Anticorpos IgA para K pneumoniae foram identificados por vários pesquisadores nas fezes de pacientes com EA, e acredita-se que eles tenham um papel causador na patogênese de EA.[59] Entretanto, quando as células T são estimuladas com antígenos contra K pneumoniae e as respostas das células T estimuladas são comparadas entre membros afetados e não afetados da família e controles normais saudáveis, não foram observadas diferenças.[60]
- É possível que, devido à onipresença da K pneumoniae, as observações originais não representam um fenômeno patogênico real. No entanto, mantém-se a especulação sobre o papel da K pneumoniae na EA e uma associação verdadeira ainda não foi comprovada.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco associados fortemente com EA incluem uma história familiar positiva de EA e ser HLA-B27-positivo.

#### **dorsalgia inflamatória (comum)**

- Um termo abrangente compreendendo vários sintomas, como rigidez matinal das costas, melhora da rigidez com exercício, início insidioso, início em idade <40 anos e dorsalgia com duração >3 meses.[6] [7] [12]

#### **irite/uveíte (comum)**

- Aproximadamente 40% dos pacientes com EA desenvolvem irite e 50% de todos os pacientes com irite são positivos para o HLA-B27.[69] [70] A uveíte é mais prevalente em pacientes com EA do que naqueles com espondiloartropatia axial não radiográfica.[61]

#### **entesite (comum)**

- Processo inflamatório que afeta os locais de inserção dos ligamentos e tendões nos ossos. As regiões mais afetadas são o calcanhar, o joelho e as tuberosidades isquiáticas.[71]

#### **apresentação no final da adolescência e logo após os 20 anos (comum)**

- Os pacientes podem apresentar-se em qualquer idade, mas os sintomas geralmente se desenvolvem no final da adolescência e início dos 20 anos.[72]

#### **sexo masculino (comum)**

- Os homens têm uma probabilidade maior que as mulheres de desenvolver EA em uma razão aproximada de 2.5:1.[24] [25] [26]

#### **história familiar positiva de EA (comum)**

- Incidência de EA é maior em pessoas com história familiar da doença.[73]

### **Outros fatores de diagnóstico**

#### **fadiga (comum)**

- A fadiga é extremamente comum na EA e o nível de fadiga pode ser usado como um marcador substituto para a atividade da doença.[74]

### **perturbação do sono (comum)**

- Comum na EA.

### **sensibilidade na articulação sacroilíaca (comum)**

- Decorrente do processo inflamatório da doença.

### **dispneia (comum)**

- Pode estar presente, caso haja comprometimento da articulação costovertebral, causando limitação na expansão torácica.
- Também pode ser decorrente de cifose da coluna vertebral, causando limitação da expansão pulmonar.

### **perda de lordose lombar (comum)**

- Achado clássico nos exames físicos.

### **comprometimento das articulações periféricas (comum)**

- As articulações periféricas podem ser afetadas: por exemplo, articulações do quadril, articulações costovertebrais.
- As mulheres tendem a apresentar mais dor nas articulações cervicais e periféricas que os homens e também têm uma maior probabilidade de ter artrite periférica.[15]

### **cifose (comum)**

- Comum em doença avançada.

### **psoríase (incomum)**

- A psoríase pode estar presente em pacientes com EA em uma frequência de aproximadamente 10%.
- É muito importante que os pacientes com EA em que se constatou psoríase concomitante não sejam classificados como tendo espondilite psoriática ou artrite psoriática.
- A presença de sindesmófitos (excrecência óssea conectada a um ligamento) na coluna é característica de EA.

### **sintomas de doença inflamatória intestinal (incomum)**

- A EA está associada à psoríase ou doença inflamatória intestinal (aproximadamente 10% dos pacientes com EA). Inflamação intestinal subclínica é histologicamente detectável em aproximadamente 60% dos casos.[3]



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>radiografia pélvica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devem ser solicitadas radiografias pélvicas em todos os pacientes que apresentem dorralgia inflamatória.</li> <li>A sacroileíte pode ser unilateral ou bilateral e é graduada de 1 a 4, dependendo da gravidade constatada.[75]</li> <li>A presença de sacroileíte na radiografia é um requisito para preencher os critérios de classificação de Nova York modificados para espondilite anquilosante (EA), que são os critérios mais específicos para se chegar a um diagnóstico.[9] [76]</li> <li>A sacroileíte mostrada radiograficamente pode levar vários anos para se desenvolver, de modo que uma radiografia pélvica normal não descarta o diagnóstico.</li> <li>A gravidade radiográfica tende a ser mais baixa em mulheres que em homens.[15]</li> </ul> <p>[Fig-2]</p>	<b>sacroileíte</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>HLA (antígeno leucocitário) B27</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O HLA-B27 não é diagnóstico e não deve ser testado em todos os pacientes com dorralgia. Ele está presente em aproximadamente 90% a 95% dos pacientes brancos com EA.[20]</li> <li>Em um paciente com dorralgia inflamatória clássica e radiografias normais, um HLA-B27 positivo na presença de 1 ou 2 características associadas de EA deve motivar a solicitação de uma ressonância nuclear magnética (RNM).</li> <li>90% de sensibilidade e 90% de especificidade.[77]</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>RNM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tem sido útil em permitir que os médicos façam o diagnóstico precoce de EA.</li> <li>A RNM pode demonstrar anormalidade na presença de radiografias normais.[78]</li> <li>Ela também é útil na detecção de entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso).[79]</li> <li>O médico deve solicitar uma imagem de STIR e ponderada em T1. A captação de contraste com gadolínio não é necessária.</li> <li>A RNM pode ser útil para avaliar a resposta ao tratamento.</li> <li>Em pacientes jovens, o uso precoce da RNM é aconselhado para evitar a excessiva radiação das radiografias simples.</li> </ul> <p>[Fig-3]</p>	<b>edema da medula óssea em uma imagem de recuperação de inversão de tau curto STIR (short-tau inversion recovery) sagital ponderada em T2</b>

Exame	Resultado
<b>radiografia da coluna cervical (lateral)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser solicitadas radiografias da coluna cervical para todos os pacientes com EA confirmada para avaliar a doença no nível basal e a progressão.</li> <li>• As radiografias lombares e cervicais laterais podem, então, ser usadas para calcular o escore de Stoke modificado para espondilite anquilosante mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score), que é um escore composto calculado em centros especializados para quantificar o grau de dano estrutural na coluna.[80]</li> <li>• Também é importante avaliar essas radiografias se o paciente relatar uma história de queda, para descartar trauma.</li> <li>• Um sindesmófito é uma excrescência óssea conectada a um ligamento.</li> <li>• Pode ocorrer coluna em bambu na doença avançada em uma pequena parte dos pacientes.</li> </ul>	<b>erosões, quadratura, esclerose, sindesmófitos ou sindesmófitos em ponte na coluna cervical, coluna em bambu (doença avançada)</b>
<b>radiografia da coluna lombar (lateral)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser solicitadas radiografias da coluna lombar para todos os pacientes para avaliar a doença na linha basal e a progressão.</li> <li>• As radiografias lombares e cervicais laterais podem, então, ser usadas para calcular o escore de Stoke modificado para espondilite anquilosante mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score).[80] Um sindesmófito é uma excrescência óssea conectada a um ligamento.</li> <li>• Pode ocorrer coluna em bambu na doença avançada em uma pequena parte dos pacientes.</li> </ul> <p>[Fig-1]</p>	<b>erosões, quadratura, esclerose, sindesmófitos ou sindesmófitos em ponte na coluna lombar, coluna em bambu (doença avançada)</b>
<b>radiografia da coluna torácica (lateral)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser solicitadas radiografias da coluna torácica para todos os pacientes para avaliar a doença no nível basal e a progressão.</li> <li>• Pode ocorrer coluna em bambu na doença avançada em uma pequena parte dos pacientes.</li> </ul> <p>[Fig-1]</p>	<b>erosões, quadratura, esclerose, sindesmófitos ou sindesmófitos em ponte na coluna lombar, coluna em bambu (doença avançada)</b>
<b>ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser necessária uma ultrassonografia para confirmar e/ou quantificar a extensão da entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso).</li> </ul>	<b>entesite</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Osteoartrite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se com dor mecânica, tipicamente piorando no final do dia e depois de atividade, sem sintomas matinais.</li> <li>• Pode ocorrer após ação de erguer ou se curvar.</li> <li>• A história diferencia dorsalgia mecânica de dorsalgia inflamatória.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As radiografias da coluna podem mostrar doença discal degenerativa ou a presença de osteófitos.</li> </ul>
<b>Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se tipicamente com sintomas mecânicos.</li> <li>• A idade de início pode ajudar a diferenciar essa doença da espondilite anquilosante (EA), pois o início tende a ocorrer na faixa etária de 50 a 75 anos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na DISH, existem osteófitos flutuantes ao longo da margem anterior das vértebras na presença de corpos vertebrais e discos radiograficamente normais.<sup>[81]</sup></li> </ul>
<b>Artrite psoriática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parte do grupo da espondiloartropatia.</li> <li>• Tende a se apresentar na faixa etária dos 35 aos 45 anos. Sem viés de sexo.</li> <li>• A sacroileíte pode ser unilateral.</li> <li>• História de psoríase.</li> <li>• Dactilite é mais comum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografias das mãos e pés revelam doença erosiva.</li> </ul>
<b>Artrite reativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalmente os pacientes lembram de uma infecção específica: por exemplo, uma uretrite não gonocócica ou gastroenterite.</li> <li>• Dactilite ou manifestações cutâneas ocorrem mais frequentemente que na EA.</li> <li>• Pode se apresentar com ceratoderma blenorrágica, conjuntivite ou corrimento uretral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As radiografias pélvicas podem mostrar sacroileíte unilateral.</li> </ul>
<b>Artrite relacionada a doença inflamatória intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de doença de Crohn ou de colite ulcerativa.</li> <li>• Sem viés de sexo.</li> <li>• O comprometimento das articulações periféricas é comum.</li> <li>• Pode mostrar evidências de eritema nodoso ou pioderma gangrenoso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somente 30% de antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 positivos.</li> <li>• Podem apresentar sacroileíte unilateral.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infecção (por exemplo, discite)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes geralmente estão sistemicamente doentes com febre, anorexia e calafrios acompanhando dorsalgia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidades focais na coluna na radiografia ou RNM.</li> <li>Marcadores inflamatórios elevados.</li> </ul>
<b>Fratura vertebral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode coexistir com EA.</li> <li>Apresenta-se como dor na coluna episódica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidades focais na coluna na radiografia ou RNM.</li> </ul>
<b>Metástases ósseas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indícios sistêmicos, como perda de peso, melena, hábitos intestinais alternados, sintomas prostáticos, massa mamária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografias com maior probabilidade de indicar colapso vertebral ou depósitos metastáticos.</li> </ul>
<b>Artropatia ocrónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes raras, que se apresentam na terceira e quarta décadas com rigidez na coluna lombar e nos quadris que podem mimetizar EA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presença de ácido homogentísico no sangue e na urina.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

As opções de tratamento para espondilite anquilosante (EA) são muito limitadas e ainda não existem tratamentos conhecidos para induzir remissão na doença ou para retardar significativamente a progressão da fusão da articulação. Também existe apenas uma capacidade limitada de se prever a provável evolução da doença na EA. Os preditores conhecidos da progressão radiográfica na espondiloartropatia precoce são os sindesmófitos nas radiografias basais, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa elevada e tabagismo.[82] Portanto, é particularmente importante considerar a terapia regular de AINE e incentivar o abandono do hábito de fumar em pacientes com esses fatores de risco.

O Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) e a European League Against Rheumatism (EULAR) publicaram conjuntamente recomendações para o manejo da EA, que incluem recomendações gerais e também as recomendações relativas a tipos específicos de tratamento.[83] Com referência ao manejo global dos pacientes, a ASAS/EULAR recomenda que o tratamento de EA seja:

- Adaptado para o paciente em termos individuais, levando seus desejos em consideração
- Direcionado para os sintomas apresentados na ocasião da consulta
- Influenciado pelos níveis da atividade da doença do paciente, pelo comprometimento funcional e pelo grau de mobilidade, refletidos pela avaliação, com medidas de desfecho e achados clínicos.

Tratamentos não farmacológicos e farmacológicos devem ser combinados para proporcionar cuidados ideais.

As recomendações da ASAS/EULAR sobre tratamentos específicos são delineadas individualmente abaixo, com algumas adições.

Em resumo:

- Os tratamentos não farmacológicos recomendados incluem fisioterapia e educação do paciente
- A maioria dos pacientes depende de diversas formas de farmacoterapia, sendo que as intervenções farmacêuticas podem incluir AINEs, injeções intra-articulares de corticosteroide, medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs), inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa e pamidronato (um bifosfonato)
- A cirurgia pode ser indicada em alguns pacientes, como artroplastia total do quadril ou cirurgia da coluna.[84]

### Fisioterapia

A fisioterapia é essencial para pacientes com EA para melhorar e manter:[85]

- Postura
- Flexibilidade
- Mobilidade.

Programas de exercícios domiciliares e programas hospitalares supervisionados podem ser melhores que nenhuma intervenção, e um programa supervisionado é melhor que um programa domiciliar. Existem evidências variáveis para dar suporte à manutenção da melhora em medidas de desfecho obtidas durante programas intensivos de fisioterapia ao longo do tempo. Alguns indivíduos apresentam uma melhora sustentável em 15 meses, enquanto outros não apresentam qualquer benefício sustentado. Também estão disponíveis evidências para dar suporte à eficácia da hidroterapia na EA.[86] Há algumas

evidências que sugerem que o treinamento dos músculos respiratórios pode melhorar a expansão torácica, capacidade aeróbia, função pulmonar em repouso e eficiência respiratória em curto prazo, mas é necessário realizar uma avaliação adicional de longo prazo de tais estratégias.[87] Demonstrou-se que o treinamento aeróbio melhora a distância caminhada e a capacidade aeróbia, embora não pareça fornecer benefícios adicionais em termos de capacidade funcional, mobilidade, atividade da doença, qualidade de vida ou níveis lipídicos em comparação a exercícios de alongamento isoladamente.[88]

É importante observar que o conteúdo e a duração dos programas de exercícios hospitalares variam na literatura. A avaliação dos programas de fisioterapia apresenta um problema metodológico, pois os tipos de programas variam bastante e muitos fatores que causam confusão são de difícil abordagem. Entretanto, uma declaração de revisão literária e consenso em nome de reumatologistas e fisioterapeutas turcos tentou abordar essa questão, resultando na proposição de seis recomendações essenciais para orientar o uso de fisioterapia em pacientes com EA em termos de intervenção precoce, avaliações iniciais e de acompanhamento e monitoramento, contraindicações e precauções, principais aconselhamentos para métodos fisioterápicos, e exercício.[89]

## Educação do paciente

A educação do paciente é vital e a importância de se manter alongamentos diários regulares e programas de exercício precisa de constante reforço. Existem evidências quanto aos benefícios em curto prazo da educação sobre as funções a partir de um ensaio clínico controlado, mas os efeitos sobre a dor não foram estudados.[83]

Grupos e associações de autoajuda para pacientes não foram estudados quanto a seu efeito sobre os desfechos, mas os pacientes podem considerar que associações, como a National Ankylosing Spondylitis Society (NASS), trazem benefícios em termos de informações adicionais, apoio e exercícios em grupo através de filiais locais da associação.

## Manejo do risco cardiovascular

Embora estudos sobre morbidade e mortalidade na EA sejam limitados, o índice de mortalidade padronizado é superior ao da população geral (cerca de 1.7).[90] Isso provavelmente é amplamente atribuível a um excesso de doenças cardiovasculares, particularmente cardiopatia isquêmica. Entretanto, estudos de coorte retrospectivos investigando o risco de doença cardiovascular e cerebrovascular em pacientes com EA têm gerado conclusões conflitantes. Enquanto um estudo não mostrou aumento na taxa de infarto agudo do miocárdio ou AVC,[91] outros (incluindo uma metanálise) mostraram um aumento do risco de doenças cerebrovascular e várias doenças cardiovasculares (incluindo valvopatia cardíaca aórtica e não aórtica, cardiopatia isquêmica e ICC), particularmente nos pacientes de EA mais jovens[92] [93] [94]

A aterosclerose acelerada pode ser decorrente de uma combinação de uma prevalência elevada de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, da diminuição da atividade física por causa da incapacidade e da atividade inflamatória.[90] [91] Foi mostrado que a inflamação altera negativamente os perfis lipídicos em pacientes com EA.[95] Além disso, a elevação da proteína C-reativa tem sido identificada como um fator de risco cardiovascular independente, mesmo em pacientes saudáveis.[96] Tem sido relatada função microvascular alterada em pacientes com EA, que melhora após terapia com anti-TNF-alfa.[97]

Todos os pacientes com EA devem ser rotineiramente avaliados quanto a risco cardiovascular; os fatores de risco modificáveis devem ser tratados agressivamente; e o controle da doença inflamatória deve ser

otimizado. A The European League Against Rheumatism (EULAR) forneceu recomendações para o manejo do risco cardiovascular em artrite inflamatória, incluindo EA:[98]

- A redução do risco cardiovascular envolve a abordagem de fatores de risco tradicionais (incluindo tabagismo, hipertensão, colesterol, diabetes), além do tratamento ideal da doença inflamatória subjacente.
- A avaliação do risco de doença cardiovascular deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 5 anos em pacientes com EA e também deve ser considerada após grandes alterações na terapia antirreumática. Os pacientes com alto risco de doença cardiovascular podem repetir a triagem com mais frequência, conforme for mais apropriado, pelo médico responsável pelo seu tratamento.
- O modelo de previsão de risco SCORE CVD pode ser usado se nenhuma diretriz nacional para avaliação de risco de DCV estiver disponível.[99] O colesterol total e o colesterol HDL devem fazer parte da avaliação de risco de DCV e idealmente devem ser medidos quando a atividade da doença estiver estável ou em remissão.
- Recomendações de estilo de vida, incluindo conselhos sobre dieta e abandono do hábito de fumar, devem ser fornecidas.
- Devem ser prescritos AINEs de acordo com as recomendações específicas do tratamento.

Os pacientes devem receber instruções e aconselhamento sobre a importância de abandonar o hábito de fumar, não só para modificar seu risco cardiovascular, mas também para reduzir o risco de progressão radiográfica[100] e otimizar a resposta individual para o anti-TNF-alfa, se for apropriado.

## Adultos com dor ou rigidez

A ASAS/EULAR recomenda que AINEs sejam o tratamento medicamentoso de primeira linha para pacientes com EA com dor e rigidez. AINEs são usados regularmente por aproximadamente 80% dos pacientes com EA.[101] Existem evidências de alta qualidade para a melhora das medidas de desfecho durante estudos em curto prazo.

Diversos estudos mostraram que a ingestão regular de AINEs por mais de 2 anos pode retardar a progressão radiográfica em espondilite anquilosante, em comparação com a ingestão sob demanda.[102] [103] [104] [105] A desaceleração da progressão radiográfica com terapia contínua com AINEs pode ser mais pronunciada em pacientes com maior risco de progressão radiográfica, nomeadamente, aqueles com sindesmófitos radiográficos estabelecidos e aqueles com proteína C-reativa e VHS elevadas.[103] [104] Entretanto, o benefício dos AINEs não foi confirmado em espondiloartropatia axial não radiográfica, possivelmente em decorrência do baixo índice natural de progressão radiográfica nesse subgrupo de pacientes e do acompanhamento limitado.[103] [106] Os estudos sobre AINEs são limitados pela lembrança do paciente quanto ao tempo da administração do medicamento e pela falta de estudos em longo prazo.

Portanto, os pacientes com EA com atividade da doença em andamento devem ser tratados com AINEs para:

- Controlar os sintomas
- Reduzir a inflamação.
- Potencialmente retardar a progressão radiográfica.

Também é muito importante que um paciente seja testado com a dose mais alta tolerável de um AINE antes de mudar para outro AINE ou de considerar a falha de um medicamento específico. A dosagem inadequada é um motivo comum para falta de resposta a AINEs.



A fenilbutazona foi o primeiro AINE a ser disponibilizado para uso e ainda é considerado por muitos o agente mais efetivo. Entretanto, a toxicidade desse medicamento, que inclui intensa supressão da medula óssea e toxicidade renal e hepática, limita seu uso na prática clínica diária.

Mais recentemente, foram disponibilizados inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), como o celecoxibe e etoricoxibe. Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que o etoricoxibe foi bem tolerado superior em eficácia em comparação com o placebo e com o naproxeno ao longo de 1 ano (endpoints primários: avaliação da dor espinal global do paciente, avaliação da atividade global de doença do paciente e Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath [BASFI]). Ele foi considerado custo-efetivo, em comparação com AINEs não seletivos, em uma avaliação econômica realizada no Reino Unido.[107] Uma metanálise comparando a eficácia de 20 AINEs no tratamento em curto prazo de EA também concluiu que o etoricoxibe foi superior a outros AINEs na redução de sintomas de dor. A insuficiência de evidências não permitiu obter conclusões adicionais do estudo com relação à superioridade comparativa de inibidores de AINEs/COX-2 no tratamento da condição como um todo.[108]

Uma revisão Cochrane de 39 estudos avaliou os benefícios e danos de AINEs e inibidores da COX-2 no tratamento de espondiloartrite axial; ela concluiu que ambos são eficazes, produzindo melhoras no Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; índice de atividade de doença para espondilite anquilosante) e no Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI; índice funcional de espondilite anquilosante de Bath). Não foi possível tirar nenhuma conclusão sobre os efeitos desses medicamentos no Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ou progressão radiográfica.[105]

As complicações em longo prazo do uso de AINEs são motivo de preocupação. Inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) seletivos e não seletivos têm sido associados a um aumento do risco de morbidade cardiovascular.[109] O aumento dos eventos cardiovasculares com o uso de rofecoxibe (um inibidor de COX-2) no ensaio clínico VIGOR sobre artrite reumatoide acarretou sua supressão.[110] Inibidores de COX-2 conferem um risco reduzido de toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs tradicionais, e a prescrição simultânea de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais o risco. Estão disponíveis preparações combinando um AINE com um inibidor da bomba de prótons e estas têm demonstrado eficácia clínica igual à das preparações padrão.[111] [112] O desenvolvimento de insuficiência renal crônica e aguda parece ser raro. Pacientes mais jovens têm um risco mais baixo de apresentar essas complicações. A escolha de AINE/inibidor de COX-2 deve ser adaptada ao perfil do paciente, e os pacientes submetidos a terapia regular devem ser monitorados com regularidade.[113]

Analgésicos adjuvantes:

- Quando os AINEs forem insuficientes, outros agentes analgésicos, como paracetamol ou codeína, deverão ser considerados.[83]

Injeções de corticosteroide:

- Injeções intra-articulares ou no local de corticosteroides são recomendadas para inflamação localizada (por exemplo, sacroileíte unilateral após a exclusão da infecção, entesopatia do tendão de Aquiles). Entretanto, não há evidências que possam dar suporte ao uso de corticosteroides intravenosos, intramusculares ou orais no tratamento de pacientes com EA[83]
- Elas são administradas em associação com AINEs e analgesia (e, se necessário, MARMDs) para doença periférica concomitante.

## Adultos com comprometimento das articulações periféricas

Em geral, MARMDs podem ser considerados para pacientes com doença periférica, mas não existem evidências que possam dar suporte a sua eficácia para tratamento de doença axial.<sup>[83]</sup> Elas são administradas em associação com analgesia para doença periférica concomitante.

### Sulfassalazina

- Existem algumas evidências de um papel benéfico em pacientes com doença periférica.<sup>[114] [115] [116] [117]</sup>
- Demonstrou poucos benefícios no tratamento de doença axial.<sup>[114] [118]</sup>
- Não demonstrou qualquer efeito benéfico nas medições de mobilidade ou progressão radiográfica.<sup>[119]</sup>
- Pode ter um papel benéfico em dorsalgia inflamatória em pacientes com espondiloartropatia não diferenciada.<sup>[120]</sup>
- Algumas evidências sugerem um efeito sobre a ocorrência de irite.

### Metotrexato

- Não há benefício confirmado com metotrexato no tratamento de EA.<sup>[121] [122] [123] [124] [125]</sup> As falhas no estudo que podem ter acarretado uma falta de eficácia demonstrada incluem doses de metotrexato abaixo do ideal e a inclusão de pacientes com doença de maior duração.

### Leflunomida

- Não foi demonstrado um papel efetivo sobre a EA.<sup>[126] [127]</sup>

## Adultos com doença refratária

### Inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa

- Muitos ensaios clínicos randomizados e controlados abertos demonstraram a segurança e eficácia desses agentes no tratamento de EA.<sup>[128] [129] [130] [131] [132] [133] [134]</sup> Uma revisão Cochrane avaliando os benefícios e danos dos inibidores da TNF-alfa, incluindo adalimumabe, golimumabe, infliximabe e etanercepte, em pacientes com EA também concluiu que os pacientes tratados com esses medicamentos têm três a quatro vezes mais probabilidade de alcançar uma resposta ASAS40 (que avalia a dor na coluna, função e inflamação, medidos por meio das médias de intensidade e de duração da rigidez matinal e avaliação global de pacientes) comparado com placebo. O perfil de efeitos colaterais em curto prazo foi considerado como aceitável.<sup>[135]</sup>
- Demonstram melhoras significativas na atividade da doença, função, mobilidade e inflamação na ressonância nuclear magnética (RNM) na maioria dos pacientes com EA.
- Atualmente, existem evidências decorrentes de ensaios clínicos randomizados e controlados que demonstram os benefícios da terapia anti-TNF (adalimumabe) durante 3 meses em espondiloartrite axial não radiográfica.<sup>[136]</sup>
- No início, recomenda-se a continuação do tratamento com AINEs até que o paciente esteja estável e possa ser avaliada uma resposta ao tratamento em 6 a 12 semanas. Em seguida, é possível que os pacientes ainda possam precisar da mesma dose de AINE, ou a mesma pode ser reduzida; isso varia de paciente para paciente.
- Existem algumas evidências que sugerem que uma resposta a um segundo inibidor de TNF-alfa seja possível quando o primeiro agente não tiver funcionado.<sup>[137] [138] [139]</sup>

- Os relatos dos efeitos adversos dessas terapias incluem infecções graves,[140] [141] o desenvolvimento de neoplasias, como linfoma,[142] [143] agravamento da insuficiência cardíaca,[144] e uma baixa incidência de doença desmielinizante.[145] Entretanto, em geral, esses agentes são bem tolerados em pacientes com espondiloartropatia, pelo menos em curto prazo, e é importante observar que os efeitos adversos relatados foram derivados principalmente de estudos sobre artrite reumatoide (em que muitos dos riscos maiores são, pelo menos, parcialmente atribuíveis à doença reumatológica subjacente). Os riscos de eventos adversos podem ser mais baixos em pacientes com EA que em pacientes com artrite reumática (AR).[146] Uma revisão sistemática e uma metanálise não encontraram qualquer aumento significativo no risco de infecção em pacientes com EA recebendo inibidores de TNF-alfa.[147]
- Inibidores de TNF-alfa são contraindicados em insuficiência cardíaca moderada a grave e devem ser evitados em insuficiência cardíaca classe IV da New York Heart Association, em tuberculose (TB) ativa e outras infecções graves e em pacientes com história de doença desmielinizante ou neoplasia (particularmente melanoma). Antes do início da terapia, devem ser pesquisadas evidências de infecção prévia pelo vírus da hepatite B. Os dados sugerem que pacientes com status HBsAg negativo e anticore de hepatite B (HBc) positivos devam ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com inibidores de TNF-alfa para monitorar a potencial reativação do vírus.[148] [149] Também devem ser pesquisadas evidências de infecção por TB ativa e inativa (latente).[148] O rastreamento de TB anterior ao tratamento é particularmente importante em populações endêmicas.[150]
- Mostrou-se que o infliximabe, etanercepte e adalimumabe mantêm uma resposta em longo prazo ao tratamento por 5 anos, conforme medições do Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; índice de atividade de doença para espondilite anquilosante), do Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI; índice funcional de espondilite anquilosante de Bath), do Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI; índice meteorológico de espondilite anquilosante), da Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) e do Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS; escore de atividade de doença para espondilite anquilosante).[151]
- No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) emitiu recomendações para o uso de inibidores de TNF-alfa em pacientes com EA.[148] O infliximabe não é recomendado pelo NICE; isto não se baseia em quaisquer diferenças na eficácia do infliximabe comparado com outros agentes inibidores de TNF-alfa, mas sim nos custos mais elevados do infliximabe comparado com agentes inibidores de TNF-alfa administrados por via subcutânea.
- Um estudo retrospectivo constatou que o ajuste da dose e a redução progressiva da frequência do tratamento foi eficaz para manter a remissão com infliximabe, etanercepte e adalimumabe, embora a descontinuação da terapia anti-TNF geralmente tenha causado exacerbações da doença.[152]
- Os efeitos em longo prazo desse tratamento na supressão da progressão radiográfica continuam sem confirmação. De fato, 3 estudos deixaram de demonstrar um efeito de retardo na progressão radiográfica para etanercepte, infliximabe[54] [55] ou adalimumabe durante 2 anos.[153] Entretanto, é possível que seja necessário acompanhamento em longo prazo antes que esses efeitos sejam evidentes.
- Diversos estudos demonstraram um aumento na participação no trabalho remunerado e na produtividade após o tratamento com inibidores de TNF-alfa. Entretanto, a heterogeneidade na condução desses estudos evitou uma avaliação da importância estatística desses achados, sendo necessários trabalhos adicionais nessa área.[154]

- Estudos sugeriram que o uso de inibidores da TNF-alfa em pacientes com EA com densidade mineral óssea (DMO) baixa pode resultar em um aumento da DMO na coluna lombar e colo do fêmur associado com alterações nos marcadores de renovação óssea.[155] [156]
- Os efeitos adversos destas terapias incluem infecções graves.[157]

#### Infliximabe

- Embora a maioria dos estudos de avaliação do infliximabe tenha usado esse medicamento em uma dose de 5 mg/kg, existem algumas evidências de que uma dose mais baixa de 3 mg/kg possa ser igualmente eficaz.[158] [159] [160]
- Um trabalho recente também mostrou um aumento no benefício da administração contínua comparada com a administração intermitente de infliximabe, e que a descontinuação e reintrodução da terapia é menos satisfatória em virtude da frequente ocorrência de reações de hipersensibilidade.[161] [162]

#### Etanercepte

- Os ensaios clínicos têm demonstrado melhoras significativas nas medidas de desfechos em pacientes com doença inflamatória ativa.[163] [164] Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com extensão aberta também demonstrou melhoras significativas durante 24 semanas em pacientes com doença avançada e anquilose radiográfica.[165]
- Um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que o etanercepte é mais eficaz que a sulfassalazina para EA axial e periférica durante um período de 16 semanas.[166]
- Um ensaio clínico randomizado e controlado sugeriu que até 52% dos pacientes tratados com etanercepte e remissão estável podem ser capazes de atingir manutenção de sua resposta de tratamento apesar da redução na dose de 50 mg para 25 mg uma vez por semana.[167] É necessário realizar mais pesquisas para avaliar este achado juntamente com o efeito na resposta do tratamento de reduções de dose de outros inibidores de TNF-alfa.
- Faltam evidências a respeito de se o etanercepte causa uveíte. Existem relatos de caso sugerindo um aumento da incidência de uveíte.[168] Entretanto, uma análise combinada de oito ensaios clínicos com etanercepte em pacientes com EA sugeriu um índice mais baixo de uveíte com tratamento com etanercepte em comparação com placebo e um índice comparável em comparação com sulfassalazina.[169]

#### Adalimumabe

- Também mostrou benefícios significativos e melhora na qualidade de vida dos pacientes com EA.[170] [171] [172] [173]
- O estudo ATLAS mostrou que a eficácia e segurança do adalimumabe no tratamento de EA ativa foram mantidas durante todo o acompanhamento de 5 anos, com aproximadamente a metade dos pacientes apresentando remissão sustentada em alguma ocasião durante o estudo. O preditor mais forte de remissão foi a obtenção da remissão em 12 semanas de tratamento.[151]
- Em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica e uma resposta inadequada a AINEs (intolerância ou contraindicação), mostrou-se que o adalimumabe foi superior ao placebo em termos de controle da atividade da doença, diminuiu a inflamação na coluna e nas articulações sacroilíacas na RNM e melhorou a qualidade de vida.[136]

#### Golimumabe

- O golimumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado contra TNF-alfa. Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado de fase 3, realizado em pacientes com EA crônica ativa, demonstrou eficácia e segurança ao longo de 24 semanas.[174] Os resultados foram comparáveis aos inibidores de TNF-alfa atualmente disponíveis. De forma semelhante, outro estudo de fase III demonstrou eficácia e segurança em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica ativa.[175] Ele tem demonstrado eficácia em pacientes com espondilartrite não radiográfica com níveis elevados de proteína C-reativa e/ou achados positivos na RNM, mas não em indivíduos com proteína C-reativa e RNM negativas.[176]
- Outros estudos estão em andamento para determinar a segurança e eficácia em um prazo mais longo.[177] Um desses estudos é o GO-RAISE, que mostrou uma eficácia sustentada do golimumabe no tratamento de EA ativa por 24, 52 e 104 semanas.[178] [179] Esse estudo também concluiu que o perfil de segurança do golimumabe parece ser consistente com o de outros inibidores de TNF-alfa. Além disso, esse estudo demonstrou uma melhora nos escores de entesite nas semanas 14 e 24 com doses mais altas de golimumabe. É necessária a confirmação da conclusão do estudo (em que o índice USCF da University of California, em São Francisco, é o índice de entesite mais sensível) com estudos adicionais.[180]
- Mais recentemente, uma atualização de segurança de dados coletados há 3 anos em ensaios clínicos randomizados e controlados iniciais sobre o uso de golimumabe em pacientes com artrite psoriática e reumatoide, além de espondilite anquilosante, concluiu que, embora dados de segurança de 3 anos sejam, em geral, consistentes com os dos inibidores de TNF-alfa, há uma tendência em relação ao aumento do risco de infecções graves, eventos desmielinizantes e linfomas.[181]
- Uma comissão do NICE aprovou o uso de golimumabe no Reino Unido para o tratamento de EA ativa grave (conforme avaliado em 2 ocasiões separadas por 12 semanas) que não tenha respondido adequadamente à terapia convencional (ou seja, fracasso de 2 AINEs, pelo menos).[148] A comissão concluiu que, com base nas evidências atuais, o golimumabe é comparável a outros inibidores de TNF-alfa em termos de eficácia, perfil de efeitos adversos e risco de descontinuação do tratamento.
- A resposta clínica ao golimumabe geralmente é obtida depois de 3 ou 4 doses dadas uma vez ao mês. Em pacientes que pesam >100 kg e cuja EA não mostra resposta clínica adequada depois de 3 ou 4 doses, a dose pode ser aumentada.[148]

#### Certolizumabe pegol

- O certolizumabe pegol é um anticorpo monoclonal humanizado peguilado, direcionado contra o TNF-alfa. Após resultados positivos em ensaios clínicos de fase III,[182] [183] ele recebeu aprovação de agências reguladoras para o tratamento de EA. Demonstrou-se que o certolizumabe pegol produz rápida melhora do bem-estar dos pacientes em caso de EA e espondiloartropatia axial não radiográfica, conforme medido por desfechos relatados pelo paciente.[184]

#### Secuquinumabe

- O secuquinumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-interleucina-17A, é licenciado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em adultos com EA ativa. A interleucina-17 é uma citocina produzida por células T helper 17 que têm estado cada vez mais implicadas em diversas doenças autoimunes e inflamatórias. Demonstrou-se que o secuquinumabe está associado a uma redução significativa nos sintomas e sinais de EA, conforme medido pela resposta ASAS20.[185] Também foi recomendado pelo NICE para o tratamento de EA ativa em

pacientes nos quais AINEs ou inibidores de anti-TNF fracassaram. A resposta à terapia deve ser avaliada após 16 semanas de tratamento.[186]

#### Bifosfonatos

- Essa pode ser uma opção de tratamento para pacientes não elegíveis para o tratamento com inibidores de TNF-alfa ou em casos nos quais restrições financeiras impeçam o tratamento com um inibidor de TNF-alfa.
- Existem evidências limitadas para o uso de bifosfonatos na EA. O motivo para a eficácia de pamidronato no tratamento de EA permanece inexplicado, mas pode ser decorrente de sua capacidade de reduzir interleucina-1, interleucina-6 e TNF-alfa.[187]
- Os pacientes devem continuar a fisioterapia e podem precisar continuar com AINEs durante o uso de bifosfonatos.

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção do ombro ]**

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção no joelho ]**

## Tratamento de crianças

O tratamento de crianças com espondiloartropatia depende da extensão da artrite periférica:

- A oligoartrite também pode ser tratada com uma combinação de AINEs e injeções intra-articulares de corticosteroides.
- Oligoartrite persistente ou poliartrite são comumente tratadas com sulfassalazina[190] ou metotrexato. O uso de metotrexato se baseia amplamente nos dados da eficácia em outros subtipos de artrite idiopática juvenil, pois não existem ensaios clínicos randomizados e controlados de metotrexato em artrite relacionada à espondiloartropatia pediátrica.[191] [192]
- A entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso) é, geralmente, de tratamento difícil, mas pode responder a injeções locais sob orientação radiográfica. Dados novos, bem como relatórios anedóticos e observacionais, suportam o uso de inibidores de TNF-alfa no tratamento de entesite, dor lombar inflamatória e artrite periférica em crianças com artrite relacionada a entesite.[193] [194] [195] [196] [197]
  - Em um estudo aberto multicêntrico em crianças com subtipos de artrite juvenil (incluindo espondilartrite), o etanercepte mostrou eficácia sustentada no tratamento de sintomas clínicos durante 96 semanas, sem nenhuma questão de segurança maior.[196]
  - Resultados de ensaios duplo-cego controlados com placebo e aleatorizados com infliximabe e adalimumabe na artrite juvenil relacionada à entesite demonstraram melhora dos sinais e sintomas em 12 semanas, melhora sustentada até 52 semanas e um perfil de segurança consistente com estudos anteriores de adalimumabe.[197]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

**Agudo**

**( resumo )**



Agudo ( resumo )		
<b>adultos com dor e/ou rigidez</b>		
	1a	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) + terapia não farmacológica
	adjunto	analgésicos
■ com inflamação intra-articular local ou entesite	mais	injeção intra-articular de corticosteroides
■ com comprometimento das articulações periféricas	mais	sulfassalazina
<b>adultos sem dor e/ou rigidez</b>		
	1a	reavaliação e observação
<b>crianças</b>		
■ com oligoartrite	1a	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) + medidas não farmacológicas
	mais	injeção intra-articular de corticosteroides
■ com poliartrite	1a	sulfassalazina + medidas não farmacológicas
■ com entesite e/ou artrite periférica	1a	inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) + medidas não farmacológicas
Em curso ( resumo )		
<b>adultos com dor e/ou rigidez refratária a 2 anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e medidas não farmacológicas</b>		
	1a	Inibidor de TNF-alfa + fisioterapia
	adjunto	continuação do tratamento com AINEs
	1a	secuquinumabe
	adjunto	continuação do tratamento com AINEs
	2a	pamidronato intravenoso + fisioterapia
	adjunto	continuação do tratamento com AINEs



# Opções de tratamento

## Agudo

adultos com dor e/ou rigidez

### 1a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) + terapia não farmacológica

#### Opções primárias

» **naproxeno**: adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **naproxeno/esomeprazol**: adultos: 375/20 mg ou 500/20 mg (1 comprimido) por via oral duas vezes ao dia

**OU**

» **indometacina**: adultos: 25 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 200 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: adultos: 400-800 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: adultos: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

**OU**

» **celecoxibe**: adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **etoricoxibe**: adultos: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 90 mg uma vez ao dia se necessário  
A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido emitiu um alerta consultivo em outubro de 2016 no qual recomenda uma dose inicial mais baixa de 60 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 90 mg/dia em pacientes com alívio insuficiente dos sintomas se necessário. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose

## Agudo

recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. October 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/> (last accessed 29 November 2016). <https://www.gov.uk/drug-safety-update/etoricoxib-arcoxia-revised-dose-recommendation-for-rheumatoid-arthritis-and-ankylosing-spondylitis>

» A maioria dos pacientes com espondilite anquilosante (EA) necessita de terapia com AINEs. Se eles apresentarem sintomas inflamatórios contínuos, deverão ser aconselhados a tomar AINEs regularmente.[198]

» O grupo de trabalho internacional de avaliação de espondilite anquilosante ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) recomenda o uso de AINEs para pacientes com EA, pois foi demonstrado que eles melhoram a rigidez da coluna e a dor em todas as etapas da doença.

» Todos estes agentes devem ser experimentados em dose máxima antes de serem considerados um fracasso.

» As complicações em longo prazo do uso de AINEs são motivo de preocupação. Inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) seletivos e não seletivos têm sido associados a um aumento do risco de morbidade cardiovascular.[109] Inibidores de COX-2 conferem um risco reduzido de toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs tradicionais, e a prescrição simultânea de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais o risco. Estão disponíveis preparações combinando um AINE com um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, naproxeno/esomeprazol) e estas têm demonstrado eficácia clínica igual à das preparações padrão.[111] [112] O desenvolvimento de insuficiência renal crônica e aguda parece ser raro. Pacientes mais jovens têm um risco mais baixo de apresentar essas complicações. A escolha de AINE/inibidor de COX-2 deve ser adaptada ao perfil do paciente, e os pacientes submetidos a terapia regular com AINEs devem ser monitorados com regularidade.[113]

» Todos os pacientes com EA devem executar alongamentos diários regulares. Além disso, todos os pacientes são encorajados a comparecer a sessões regulares em grupo, que deveriam, idealmente, incluir acesso a uma piscina de hidroterapia.[199]

## Agudo

		<p>» Pacientes com EA devem ser rotineiramente avaliados quanto a risco cardiovascular e os fatores de risco modificáveis devem ser tratados agressivamente.[98]</p>
	<b>adjunto</b>	<p><b>analgésicos</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>paracetamol</b>: adultos: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 4000 mg/dia</p> <p><b>Opções secundárias</b></p> <p>» <b>fosfato de codeína</b>: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas , máximo de 240 mg/dia</p> <p>» Agentes analgésicos, como paracetamol ou codeína, devem ser considerados em todos os pacientes que acharem que os AINEs não controlam sua dor por completo.[83]</p> <p>» A codeína pode ser usada em associação com AINEs e/ou paracetamol se estes não estiverem controlando a dor isoladamente.</p>
■ <b>com inflamação intra-articular local ou entesite</b>	<b>mais</b>	<p><b>injeção intra-articular de corticosteroides</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>hidrocortisona</b>: adultos: 5-50 mg por via intra-articular em dose única É usado acetato de hidrocortisona sob forma de sal.</p> <p>» Não é recomendada rotineiramente para tratamento de EA. Entretanto, pode ser considerada se houver evidências de inflamação articular localizada.</p> <p><b>[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção no joelho ]</b></p> <p><b>[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção do ombro ]</b></p>
■ <b>com comprometimento das articulações periféricas</b>	<b>mais</b>	<p><b>sulfassalazina</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>sulfassalazina</b>: adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 semana, em seguida 500 mg duas vezes ao dia por 1 semana, em seguida 1000 mg pela manhã e 500 mg à noite por 1 semana, em seguida 1000 mg duas vezes ao dia</p>

## Agudo

» Somente a sulfassalazina tem demonstrado eficácia como medicamento modificador da doença nessa indicação. Exige-se monitoramento por exame de sangue.

### adultos sem dor e/ou rigidez

#### 1a reavaliação e observação

» Pacientes com diagnóstico de EA, mas sem dor e/ou rigidez na coluna, devem ser reavaliados para confirmar diagnóstico definitivo de EA.

» Não é necessário qualquer tratamento específico além do conselho geral de se manter ativo e continuar os exercícios de fisioterapia; AINEs podem ser considerados, se houver formação óssea progressiva com o tempo.

### crianças

#### ■ com oligoartrite

#### 1a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) + medidas não farmacológicas

##### Opções primárias

» **naproxeno**: crianças: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

##### OU

» **ibuprofeno**: crianças: 10 mg/kg por via oral a cada 6 horas, máximo de 40 mg/kg/dia

» A oligoartrite pode ser tratada com uma combinação de AINEs e injeções intra-articulares de corticosteroides.

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção no joelho]**

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção do ombro]**

» Deve-se usar a dose eficaz mais baixa de AINE com a duração do tratamento a mais curta possível.

» Todos os pacientes com EA devem executar alongamentos diários regulares. Além disso, todos os pacientes são encorajados a comparecer a sessões regulares em grupo, que deveriam, idealmente, incluir acesso a uma piscina de hidroterapia.<sup>[199]</sup>

#### mais injeção intra-articular de corticosteroides

## Agudo

## ■ com poliartrite

1a

## Opções primárias

» **hidrocortisona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia pediátrica intra-articular

» A oligoartrite pode ser tratada com uma combinação de AINEs e injeções intra-articulares de corticosteroides.

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção no joelho ]**

**[VIDEO: Demonstração animada de aspiração e injeção do ombro ]**

**sulfassalazina + medidas não farmacológicas**

## Opções primárias

» **sulfassalazina**: crianças >6 anos de idade: 10 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/kg/dia administrados em 2-4 doses fracionadas

» A sulfassalazina pode ser usada em crianças >6 anos de idade.

» Todos os pacientes com EA devem executar alongamentos diários regulares. Além disso, todos os pacientes são encorajados a comparecer a sessões regulares em grupo, que deveriam, idealmente, incluir acesso a uma piscina de hidroterapia.[199]

## ■ com entesite e/ou artrite periférica

1a

**inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) + medidas não farmacológicas**

## Opções primárias

» **etanercepte**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **infliximabe**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **adalimumabe**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Agudo

» Entesite (inflamação das conexões dos tendões ou ligamentos ao osso) geralmente é de difícil tratamento.

» Dados novos, bem como relatórios anedóticos e observacionais, suportam o uso de inibidores de TNF-alfa no tratamento de entesite, dorsalgia inflamatória e artrite periférica em crianças com artrite relacionada à entesite.<sup>[193] [194] [195] [196] [197]</sup>

» Todos os pacientes com EA devem executar alongamentos diários regulares. Além disso, todos os pacientes são encorajados a comparecer a sessões regulares em grupo, que deveriam, idealmente, incluir acesso a uma piscina de hidroterapia.<sup>[199]</sup>

## Em curso

**adultos com dor e/ou rigidez refratária a 2 anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e medidas não farmacológicas**

### 1a Inibidor de TNF-alfa + fisioterapia

#### Opções primárias

» **adalimumabe**: adultos: 40 mg por via subcutânea em semanas alternadas

**OU**

» **etanercepte**: adultos: 50 mg por via subcutânea uma vez por semana

**OU**

» **golimumabe**: adultos: 50 mg por via subcutânea uma vez ao mês

**OU**

» **infliximabe**: adultos: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 8 semanas

**OU**

» **certolizumabe pegol**: adultos: 400 mg por via subcutânea (administrado em duas injeções de 200 mg) nas semanas 0, 2 e 4, depois 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas

## Em curso

- » Todos os pacientes devem continuar a se exercitar depois de iniciar o tratamento com inibidor TNF-alfa, pois acredita-se que haja um efeito aditivo (embora nenhuma pesquisa dê suporte a esse fato).
- » No início do uso do inibidor de TNF-alfa, recomenda-se a continuação do tratamento com AINEs até que o paciente estabilize, e resposta ao tratamento deve ser avaliada em 6 a 12 semanas. Em seguida, é possível que os pacientes ainda possam precisar da mesma dose de AINE, ou a mesma pode ser reduzida; isso varia de paciente para paciente.
- » O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou diretrizes para o uso de inibidores da TNF-alfa no Reino Unido.[148] O infliximabe não é recomendado nessas diretrizes em virtude de seu custo mais elevado e não como resultado de quaisquer diferenças na eficácia, comparada com outros agentes inibidores de TNF-alfa. Ele pode ser usado em outros países. O NICE aprovou o uso de etanercepte, adalimumabe e golimumabe em EA ativa grave (conforme avaliado em 2 ocasiões separadas por 12 semanas) e que não tenha respondido adequadamente à terapia convencional (ou seja, falha de 2 AINEs, pelo menos).
- » Muitos ensaios clínicos randomizados e controlados abertos demonstraram a segurança e eficácia desses agentes no tratamento de EA.[128] [129] [130] [131] [132] [134]
- » Diversos estudos demonstraram um aumento na participação no trabalho remunerado e na produtividade após o tratamento com inibidores de TNF-alfa. Entretanto, a heterogeneidade na condução desses estudos evitou uma avaliação da importância estatística desses achados, sendo necessários trabalhos adicionais nessa área.[154]
- » Embora a maioria dos estudos de avaliação do infliximabe tenha usado esse medicamento em uma dose de 5 mg/kg, existem algumas evidências de que uma dose mais baixa de 3 mg/kg possa ser igualmente eficaz.[158] [159] [160]
- » Radiografias torácicas basais e rastreamento para TB são necessários.[201]
- » Inibidores de TNF-alfa são contraindicados em insuficiência cardíaca moderada a grave e devem ser evitados em insuficiência cardíaca



## Em curso

classe IV da New York Heart Association, em tuberculose (TB) ativa e outras infecções graves e em pacientes com história de doença desmielinizante ou neoplasia (particularmente melanoma). Antes do início da terapia, devem ser pesquisadas evidências de infecção prévia pelo vírus da hepatite B e infecção ativa e inativa (latente) por TB.[148] Os dados sugerem que pacientes com status HBsAg negativo e anticore de hepatite B (HBc) positivos devam ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com inibidores de TNF-alfa para monitorar a potencial reativação do vírus.[149]

» Pacientes com EA devem ser rotineiramente avaliados quanto a risco cardiovascular e os fatores de risco modificáveis devem ser tratados agressivamente.[98]

**adjunto continuação do tratamento com AINEs****Opções primárias**

» **naproxeno**: adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **naproxeno/esomeprazol**: adultos: 375/20 mg ou 500/20 mg (1 comprimido) por via oral duas vezes ao dia

**OU**

» **indometacina**: adultos: 25 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 200 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: adultos: 400-800 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: adultos: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

**OU**

» **celecoxibe**: adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **etoricoxibe**: adultos: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 90 mg uma vez ao dia se necessário

A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido emitiu um alerta consultivo em outubro de 2016 no qual recomenda uma dose inicial mais baixa de 60 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 90 mg/dia em pacientes com alívio insuficiente dos sintomas se necessário. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. October 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/> (last accessed 29 November 2016). <https://www.gov.uk/drug-safety-update/etoricoxib-arcoxia-revised-dose-recommendation-for-rheumatoid-arthritis-and-ankylosing-spondylitis>

» No início do uso do inibidor de TNF-alfa, recomenda-se a continuação do tratamento com AINEs até que o paciente estabilize, e resposta ao tratamento deve ser avaliada em 6 a 12 semanas. Em seguida, os pacientes ainda podem precisar da mesma dose de AINE, ou a mesma pode ser diminuída pela metade ou reduzida; isso varia de paciente para paciente.

» A decisão de continuar a usar AINEs é particularmente importante em pacientes sabidamente com fatores de risco mais elevados de progressão radiográfica (ou seja, a presença de sindesmófitos radiográficos, marcadores inflamatórios elevados, história de tabagismo).

» As complicações em longo prazo do uso de AINEs são motivo de preocupação. AINEs não seletivos e inibidores de COX-2 seletivos têm sido associados a um aumento do risco de morbidade cardiovascular.<sup>[109]</sup> Inibidores de COX-2 conferem um risco reduzido de toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs tradicionais, e a prescrição simultânea de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais o risco. Estão disponíveis preparações combinando um AINE com um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, naproxeno/esomeprazol) e estas têm demonstrado eficácia clínica igual à das preparações padrão.<sup>[111] [112]</sup>

1a **secuquimumabe****Opções primárias**

## Em curso

» **secuquinumabe**: com dose de ataque: 150 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos por 150 mg a cada 4 semanas; sem dose de ataque: 150 mg por via subcutânea a cada 4 semanas. Podem ser administrados com ou sem dose de ataque.

» O secuquinumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-interleucina-17A, é licenciado pela FDA para uso em adultos com EA ativa. A interleucina-17 é uma citocina produzida por células T helper 17 que têm estado cada vez mais implicadas em diversas doenças autoimunes e inflamatórias. Demonstrou-se que o secuquinumabe está associado a uma redução significativa nos sintomas e sinais de EA, conforme medido pela resposta ASAS20.[185] Também foi recomendado pelo NICE para o tratamento de EA ativa em pacientes nos quais AINEs ou inibidores de anti-TNF fracassaram. Pode ser administrado com ou sem uma dose de ataque mas, geralmente, nesta indicação a administração é com uma dose de ataque. A resposta à terapia deve ser avaliada após 16 semanas de tratamento.[186]

**adjunto continuação do tratamento com AINEs****Opções primárias**

» **naproxeno**: adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **naproxeno/esomeprazol**: adultos: 375/20 mg ou 500/20 mg (1 comprimido) por via oral duas vezes ao dia

**OU**

» **indometacina**: adultos: 25 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 200 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: adultos: 400-800 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: adultos: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

## Em curso

OU

» **celecoxibe**: adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

OU

» **etoricoxibe**: adultos: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 90 mg uma vez ao dia se necessário  
A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido emitiu um alerta consultivo em outubro de 2016 no qual recomenda uma dose inicial mais baixa de 60 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 90 mg/dia em pacientes com alívio insuficiente dos sintomas se necessário. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. October 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/> (last accessed 29 November 2016). <https://www.gov.uk/drug-safety-update/etoricoxib-arcoxia-revised-dose-recommendation-for-rheumatoid-arthritis-and-ankylosing-spondylitis>

» No início do uso do secuquinumabe, recomenda-se a continuação do tratamento com AINEs até que o paciente esteja estável e possa ser avaliada uma resposta ao tratamento em 6 a 12 semanas. Em seguida, os pacientes ainda podem precisar da mesma dose de AINE, ou a mesma pode ser diminuída pela metade ou reduzida; isso varia de paciente para paciente.

» A decisão de continuar a usar AINEs é particularmente importante em pacientes sabidamente com fatores de risco mais elevados de progressão radiográfica (ou seja, a presença de sindesmófitos radiográficos, marcadores inflamatórios elevados, história de tabagismo).

» As complicações em longo prazo do uso de AINEs são motivo de preocupação. AINEs não seletivos e inibidores de COX-2 seletivos têm sido associados a um aumento do risco de morbidade cardiovascular.<sup>[109]</sup> Inibidores de COX-2 conferem um risco reduzido de toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs tradicionais, e a prescrição simultânea de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais o risco. Estão disponíveis preparações combinando um AINE com um inibidor da bomba de prótons

## Em curso

(por exemplo, naproxeno/esomeprazol) e estas têm demonstrado eficácia clínica igual à das preparações padrão.[111] [112]

## 2a pamidronato intravenoso + fisioterapia

### Opções primárias

» **pamidronato dissódico**: adultos: 60 mg por via intravenosa uma vez ao mês por 6 meses

» Pacientes refratários ao uso de terapia regular com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e exercícios têm a opção da terapia adjuvante com pamidronato intravenoso.

» Um estudo demonstrou bons benefícios com o pamidronato bifosfonato.[202]

» Os pacientes devem continuar a fisioterapia durante o uso de bifosfonatos.

» Essa também pode ser uma opção de tratamento para pacientes não elegíveis ao tratamento com inibidores de fator de necrose tumoral (TNF-alfa) ou em casos em que as restrições financeiras impeçam o tratamento com um inibidor de TNF-alfa.

## adjunto continuação do tratamento com AINEs

### Opções primárias

» **naproxeno**: adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **naproxeno/esomeprazol**: adultos: 375/20 mg ou 500/20 mg (1 comprimido) por via oral duas vezes ao dia

OU

» **indometacina**: adultos: 25 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 200 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: adultos: 400-800 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: adultos: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

OU

## Em curso

» **celecoxibe**: adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

OU

» **etoricoxibe**: adultos: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 90 mg uma vez ao dia se necessário  
A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido emitiu um alerta consultivo em outubro de 2016 no qual recomenda uma dose inicial mais baixa de 60 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 90 mg/dia em pacientes com alívio insuficiente dos sintomas se necessário. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. October 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/> (last accessed 29 November 2016). <https://www.gov.uk/drug-safety-update/etoricoxib-arcoxia-revised-dose-recommendation-for-rheumatoid-arthritis-and-ankylosing-spondylitis>

» Os pacientes podem precisar continuar com os AINEs durante o uso de bifosfonatos.

» No início do pamidronato, recomenda-se a continuação do tratamento com AINEs até que o paciente esteja estável e possa ser avaliada uma resposta ao tratamento em 6 a 12 semanas. Em seguida, é possível que os pacientes ainda possam precisar da mesma dose de AINE, ou a mesma pode ser reduzida; isso varia de paciente para paciente.

» A decisão de continuar a usar AINEs é particularmente importante em pacientes sabidamente com fatores de risco mais elevados de progressão radiográfica (ou seja, a presença de sindesmófitos radiográficos, marcadores inflamatórios elevados, história de tabagismo).

» As complicações em longo prazo do uso de AINEs são motivo de preocupação. AINEs não seletivos e inibidores de COX-2 seletivos têm sido associados a um aumento do risco de morbidade cardiovascular.<sup>[109]</sup> Inibidores de COX-2 conferem um risco reduzido de toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs tradicionais, e a prescrição simultânea de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais o risco.

**Em curso**

Estão disponíveis preparações combinando um AINE com um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, naproxeno/esomeprazol) e estas têm demonstrado eficácia clínica igual à das preparações padrão.<sup>[111] [112]</sup>



## Novidades

### Ustequinumabe

O uestequinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado anti-interleucina 12 (anti-IL-12) e anti-interleucina 23 (anti-IL-23). A interleucina 23 (IL-23) é uma citocina que, depois de se ligar ao receptor de IL-23 na superfície das células Th17, promove a diferenciação e proliferação das células Th17. Polimorfismos no gene receptor de IL-23 contribuem para o risco de evoluir para espondilite anquilosante (EA). O uestequinumabe demonstrou ser eficaz no tratamento de psoríase moderada a grave.[203] [204] De acordo com o estudo TOPAS, um ensaio clínico prospectivo aberto de braço único e de prova de conceito, administração de 90 mg de uestequinumabe por via subcutânea em linha basal, na semana 4, e semana 16 em 20 pacientes com EA ativa foi associada a uma redução nos sinais e sintomas de EA ativa e foi bem tolerada.[205]

### Rituximabe

Rituximabe é um agente biológico anti-CD20 que é direcionado às células B. Um pequeno estudo clínico aberto em 20 pacientes com EA crônica ativa mostrou que o rituximabe (infusões de 1000 mg iniciais e 2 semanas depois) foi eficaz na redução do Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; índice de atividade de doença para espondilite anquilosante), da dor na coluna relatada pelo paciente e da proteína C-reativa em pacientes virgens de tratamento por inibidor anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) no acompanhamento em 24 semanas.[206] Houve pouca resposta em pacientes que não haviam respondido à terapia anti-TNF.[206] Estudos adicionais estão em andamento.

### Apremilast

Apremilast é um inibidor oral da fosfodiesterase-4. Um ensaio de prova de conceito de fase 2 mostrou melhorias absolutas em BASDAI e BASMI durante 12 semanas em pacientes com EA ativa, embora isto não alcance significância estatística.[207] Estão em andamento ensaios clínicos fase 3.[208]

### Abatacepte, tocilizumabe, sarilumabe

Estudos clínicos de fase II iniciais com abatacepte (modulador de coestimulação de célula T), tocilizumabe (anticorpo totalmente humanizado contra o receptor de IL-6 administrado por via intravenosa) e sarilumabe (anticorpo totalmente humanizado contra o receptor de IL-6 administrado por via subcutânea) não mostraram evidências de eficácia em EA.[209] [210] [211]

### Tratamentos direcionados a outros processos patológicos

Alvos potenciais futuros incluem JAK3 (uma molécula de transdução de sinal de citocina envolvida na ativação e proliferação de linfócitos que é inibida pelo inibidor oral de JAK3, tofacitinibe), metaloproteinases da matriz (enzimas que degradam a matriz extracelular), proteínas morfogenéticas ósseas (membros da superfamília do fator de transformação de crescimento beta [TGF beta] envolvida na formação óssea) e a via de sinalização Wnt (envolvida na formação óssea).

# Recomendações

## Monitoramento

Depois do diagnóstico, os desfechos clínicos devem ser medidos anualmente para monitorar a progressão da doença e identificar pacientes com doença rapidamente progressiva.

O grupo de trabalho internacional de avaliação de espondilite anquilosante ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) identificou áreas essenciais, que são:[65]

- Avaliação global do paciente: medida utilizando uma única escala visual analógica de 100mm
- Rigidez e dor na coluna: avaliada utilizando as 2 últimas perguntas do Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
- Mobilidade da coluna vertebral: avaliada utilizando o Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que o BASMI se correlaciona com o grau de danos estruturais radiográficos, mas não com o nível de inflamação nas articulações da coluna ou sacroilíacas e, como tal, o acompanhamento regular do BASMI fornece um marcador substituto de danos da doença[224]
- Função física: avaliada utilizando o Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI), um questionário de 10 perguntas preenchido pelo paciente
- Articulações periféricas: a avaliação de entesite requer um exame clínico
- Fadiga.

Uma nova medida composta da atividade da doença, na forma do Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS; Escore de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante), está sendo avaliada. Esse escore composto combina uma avaliação de dorsalgia, duração da rigidez matinal, avaliação global do paciente, edema/dor em articulação periférica e resposta na fase aguda (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C-reativa) para fornecer um indicador numérico da atividade da doença.[225] Estudos iniciais têm sugerido que esse escore tem a capacidade de detectar diferenças na resposta ao tratamento, e na melhora a partir do nível basal, entre diferentes tratamentos farmacológicos.[226]

Devem ser realizadas radiografias da pelve e da coluna cervical, torácica e lombar regularmente para monitorar a progressão da doença, mas não mais frequentemente que a cada 2 anos, a menos que esteja presente uma indicação clínica específica que exija investigação, como história de queda.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) se reuniu com um subgrupo da ASAS para definir um core set para a International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) para EA.[227] Isso será decisivo na condução do desenvolvimento de novos instrumentos. Um forte foco sobre os aspectos da doença importantes para o paciente se reflete no core set da ICF, e os futuros esforços de pesquisa se concentrarão na validação dessa estrutura e na criação de instrumentos para uso cotidiano. O ASAS Health Index (HI) é uma medida linear composta que inclui 17 itens que cobrem a maior parte do core set de variáveis de EA da ICF. No futuro, isto pode ser utilizado como uma ferramenta para quantificar a saúde na EA.[228]

Todos os pacientes com espondilite anquilosante (EA) devem ser rotineiramente avaliados quanto a risco cardiovascular e os fatores de risco modificáveis devem ser tratados agressivamente.[98]

Monitoramento de medicamentos:

- Em pacientes que estão tomando medicamentos modificadores da doença (MARMDs), como sulfassalazina e metotrexato para tratamento de manifestações de doença periférica, exames de sangue (incluindo hemograma completo, função renal e hepática) devem ser monitorados regularmente.[229]
- Pacientes submetidos à terapia anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) devem ser monitorados por meio de hemogramas completos regulares.[230]

- Pacientes que estão tomando anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) regularmente devem ser periodicamente monitorados quanto às suas funções renal e hepática.

## Instruções ao paciente

- Todos os pacientes são aconselhados a se manter ativos, realizar alongamentos diários e seguir programas de exercícios regulares.
- Eles devem usar AINEs quando apresentarem sintomas de dor inflamatória.
- Todos os pacientes são encorajados a fazer parte de um grupo de autoajuda, onde possam se encontrar com outros pacientes com EA e receber hidroterapia, se estiver disponível.
- Os pacientes devem ser encorajados a parar de fumar a fim de modificar seu risco cardiovascular, mas também para reduzir o risco de progressão radiográfica.[100]
- Todos os pacientes com EA devem estar cientes de irite e de suas apresentações, para reconhecê-las quando for necessária uma avaliação urgente.
- Pacientes com EA devem se lembrar de manter sua postura o tempo todo, principalmente ao se sentar e ficar de pé.
- Os pacientes devem ser incentivados a comprar um colchão firme, pois a maioria dos pacientes apresenta uma redução na rigidez matinal quando usa esse tipo de colchão.
- Há vários recursos úteis para o paciente. [Arthritis Research UK: ankylosing spondylitis] [Spondylitis Association of America] [National Ankylosing Spondylitis Society] [Ankylosing Spondylitis International Federation]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteoporose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Tende a estar relacionada com a duração da doença. Acredita-se que a osteoporose ocorra em até 30% dos pacientes, com as fraturas vertebrais ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes.[214] [215] e a EA parece ter uma forte associação com um aumento em fraturas vertebrais.[216] Os bifosfonatos constituem uma terapia eficaz no tratamento da osteoporose em pacientes com espondilite anquilosante (EA).		
<b>comprometimento cardíaco</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Embora estudos sobre morbidade e mortalidade na EA sejam limitados, o índice de mortalidade padronizado é superior ao da população geral (aproximadamente 1.7).[90] Alguns estudos constataram que isso ocorre, em grande parte, por causa de um excesso de doença cardiovascular entre pacientes com EA, incluindo doença cerebrovascular e várias doenças cardiovasculares (como valvopatia cardíaca aórtica e não aórtica, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca congestiva).[92] [93] Existe uma maior prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com EA, embora isso não seja um achado universal.[91] Portanto, todos os pacientes com EA devem ser rotineiramente avaliados quanto a risco cardiovascular; os fatores de risco modificáveis devem ser tratados agressivamente; e o controle da doença inflamatória deve ser otimizado.</p> <p>Embora casos de regurgitação aórtica tenham sido documentados, ela é extremamente rara e se apresenta em &lt;1% dos pacientes com EA.[52] Arritmias estão presentes com maior frequência; um estudo demonstrou a presença de extrassístoles ventriculares e supraventriculares em 55% e 94% dos pacientes com EA, respectivamente.[220]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>comprometimento do quadril</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Aproximadamente um terço dos pacientes com EA tem envolvimento do quadril. Alguns desses pacientes se submetem a "resurfacing" do quadril ou substituição da articulação. O American College of Rheumatology e a American Association of Hip and Knee Surgeons forneceram orientações sobre o manejo perioperatório dos MARMDs e a terapia biológica neste grupo de pacientes.[217]</p> <p>Em um estudo, 85% dos pacientes com EA que tinham sido submetidos à artroplastia total de quadril mostraram uma resposta favorável nas medidas de desfecho (dor, mobilidade, satisfação, atividade da doença, função e bem-estar geral). O estudo também demonstrou que a sobrevida da artroplastia total de quadril original foi de 64% depois de 20 anos.[218]</p>		
<b>irite</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Aproximadamente 40% dos pacientes com EA desenvolvem irite. Aproximadamente 50% dos pacientes com irite serão antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 positivos.[69] [70]</p> <p>Os sintomas incluem dor, vermelhidão, sensibilidade à luz e distúrbios visuais.</p> <p>A irite na EA tem aspectos característicos, sendo unilateral, aguda, frequentemente recorrente e preservando a coróide e retina.[219]</p> <p>São fundamentais o diagnóstico e tratamento imediato com corticosteroides para impedir cegueira.</p>		
<b>comprometimento pulmonar</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Fibrose apical é extremamente rara. O comprometimento costovertebral pode causar uma diminuição relativa na capacidade vital, causando, portanto, um grau de dispneia em alguns pacientes com EA. Foi demonstrado que os testes de função pulmonar apresentam um padrão restritivo em aproximadamente 20% dos pacientes com EA.[221]</p>		
<b>comprometimento neurológico</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Todos os pacientes com EA com comprometimento da coluna apresentam risco de comprometimento neurológico. Isso pode ser decorrente de fratura ou luxação vertebral ou de síndrome da cauda equina.</p> <p>A síndrome da cauda equina apresenta distúrbio sensitivo nos membros inferiores e na área do períneo. Pode haver comprometimento associado do esfíncter, fraqueza dos membros inferiores e evidências de radiculopatia lombossacral. Essa síndrome é extremamente rara, com apenas 51 casos relatados em todo o mundo.[222]</p> <p>Têm sido relatados vários casos de luxação atlantoaxial em pacientes com EA com início na juventude.[223]</p>		

## Prognóstico

Em um estudo de base populacional, não foi encontrada diferença na mortalidade de homens com espondilite anquilosante (EA) e da população masculina geral.[212] Entretanto, estudos de centros de referência mostram um índice de mortalidade acima do padronizado esperado de aproximadamente 1.7.[90] [98] Isso pode ser reflexo do aumento da gravidade e da duração da doença em pacientes observados em

centros de referência, que contribuem para o aumento da mortalidade. A progressão de EA é altamente variável e pode acabar acarretando a fusão das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, causando coluna em bambu em aproximadamente 20% dos pacientes.[1] A história natural de EA ainda está por ser definida, e há uma carência de estudos sobre a progressão da doença além de 5 anos. Pacientes com um prognóstico mais desfavorável tendem a apresentar frequentes episódios de irite, comprometimento do quadril na apresentação, comprometimento das articulações periféricas e marcadores altamente inflamatórios no nível basal.[213] Um estudo de coorte prospectivo de pacientes com espondiloartrite axial precoce mostrou que a presença de sindesmófitos (sinal radiográfico de dano) no nível basal, de marcadores elevados de inflamação sistêmica (proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação [VHS]) avaliado com relação ao tempo ao longo de 2 anos e tabagismo estiveram independentemente associados à progressão radiográfica da coluna em um período de 2 anos.[82] Pacientes que têm melhor prognóstico são os que têm estilos de vida ativos e mantêm um programa disciplinado de exercícios. Entretanto, esses pacientes também podem apresentar doença menos grave, possibilitando que eles sejam mais vigilantes em seus regimes de exercício. A evolução precoce da espondiloartropatia juvenil é leve e se limita à artrite periférica e entesite. O número de locais com entesite pode aumentar com o tempo.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute of Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

### Internacional

#### ASAS/WHO ICF core sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health

**Publicado por:** Assessment of SpondyloArthritis International Society;  
World Health Organization

**Última publicação em:**  
2010

#### The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis

**Publicado por:** Assessment of SpondyloArthritis International Society

**Última publicação em:**  
2009

### Oceania

#### Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology

**Publicado por:** Australian 3E initiative in rheumatology

**Última publicação em:**  
2008

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute of Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics

**Publicado por:** British Society for Rheumatology; British Health  
Professionals in Rheumatology

**Última publicação em:**  
2017

#### Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis: guidance for rheumatology practitioners

**Publicado por:** Royal College of Nursing

**Última publicação em:**  
2017

## Europa

### EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis

**Publicado por:** European League Against Rheumatism

**Última publicação em:**  
2017

## Internacional

### Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target

**Publicado por:** International Task Force on axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis

**Última publicação em:**  
2018

### 2016 update of the ASAS-EULAR recommendations for axial spondylitis

**Publicado por:** Assessment in AS International Working Group; European League Against Rheumatism

**Última publicação em:**  
2017

### ASAS/WHO ICF core sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health

**Publicado por:** Assessment of SpondyloArthritis international Society; World Health Organization

**Última publicação em:**  
2010

### 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis

**Publicado por:** Assessment in AS International Working Group

**Última publicação em:**  
2011

## América do Norte

### ACR/SAA/SPARTAN 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis

**Publicado por:** American College of Rheumatology; Spondylitis Association of America; Spondyloarthritis Research and Treatment Network

**Última publicação em:**  
2016



## Recursos online

1. [BMJ: identifying and referring spondyloarthritis \(infographic\) \(external link\)](#)
2. [Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index \(BASMI\) \(external link\)](#)
3. [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index \(BASDAI\) \(external link\)](#)
4. [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index \(BASFI\) \(external link\)](#)
5. [Arthritis Research UK: ankylosing spondylitis \(external link\)](#)
6. [Spondylitis Association of America \(external link\)](#)
7. [National Ankylosing Spondylitis Society \(external link\)](#)
8. [Ankylosing Spondylitis International Federation \(external link\)](#)

## Artigos principais

- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27. [Texto completo](#)
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994 Sep;21(9):1694-8.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
- Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1241-8. [Texto completo](#)
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD005468. [Texto completo](#)
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:538-546. [Texto completo](#)

## Referências

1. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul;36(7):766-71. [Texto completo](#)
2. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955-9. [Texto completo](#)
3. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):451-71.
4. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):815-27.
5. Zink A, Braun J, Listing J, et al. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - results from the German rheumatologic database. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):613-22.

6. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA. 1977 Jun 13;237(24):2613-4.
7. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):569-78. [Texto completo](#)
8. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):784-8. [Texto completo](#)
9. 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 Apr;27(4):361-8. [Texto completo](#)
10. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991 Oct;34(10):1218-27. [Texto completo](#)
11. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990 Feb;57(2):85-9.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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 Jun;68(6):777-83. [Texto completo](#)
13. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 1989 Feb;16(2):192-7.
14. Stone M, Warren RW, Bruckel J, et al. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2005 Jun 15;53(3):445-51. [Texto completo](#)
15. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. Arthritis Rheum. 2008 Mar 15;59(3):449-54. [Texto completo](#)
16. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014 Apr;53(4):650-7. [Texto completo](#)
17. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum. 1992 Dec;35(12):1476-82.
18. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. Scand J Rheumatol. 2007 Jan-Feb;36(1):14-21. [Texto completo](#)
19. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005 Oct;64(10):1431-5. [Texto completo](#)

20. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998 Jan;41(1):58-67.
21. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001 Mar;28(3):554-9.
22. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford).* 2004 May;43(5):615-8. [Texto completo](#)
23. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul;12(4):239-47.
24. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol.* 1993 Nov;20(11):1900-4.
25. Will R, Edmunds L, Elswood J, et al. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol.* 1990 Dec;17(12):1649-52.
26. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973 Jul;32(4):354-63. [Texto completo](#)
27. Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies [in German]. *Z Rheumatol.* 2000 Apr;59(2):117-21.
28. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1396-400. [Texto completo](#)
29. Brophy S, Hickey S, Menon A, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1775-8.
30. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:277-85.
31. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum.* 2002 Nov;46(11):2972-82.
32. Brown MA, Rudwaleit M, Pile KD, et al. The role of germline polymorphisms in the T-cell receptor in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1998 Apr;37(4):454-8. [Texto completo](#)
33. Hoyle E, Laval SH, Calin A, et al. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1353-5. [Texto completo](#)
34. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Feb;47(2):132-7.
35. Lee YH, Song GG. Associations between ERAP1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug;35(8):2009-25. [Texto completo](#)

36. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):761-7.
37. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):162-80.
38. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al; Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC). Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Feb;42(2):123-7.
39. Loddenkemper K, Burmester GR. What is the rank of RANKL in spondylarthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):641-4.
40. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, et al. The abundant synovial expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):718-29.
41. Sieper J, Appel H, Braun J, et al. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):649-56.
42. Schett G, Landewe R, van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):709-11. [Texto completo](#)
43. Cruickshank B. Lesions of cartilaginous joints in ankylosing spondylitis. *J Pathol Bacteriol.* 1956 Jan;71(1):73-84.
44. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971 May;30(3):213-23. [Texto completo](#)
45. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1989 Aug;48(8):628-31. [Texto completo](#)
46. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1805-13. [Texto completo](#)
47. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2319-24. [Texto completo](#)
48. Toussiot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, et al. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Jan;38(1):21-7. [Texto completo](#)
49. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):135-40. [Texto completo](#)

50. François RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):713-20. [Texto completo](#)
51. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2845-51. [Texto completo](#)
52. François RJ, Gardner DL, Degraive EJ, et al. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):2011-24. [Texto completo](#)
53. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):346-52.
54. van der Heijde DM, Landewe RB, Ory P, et al. Two-year etanercept therapy does not inhibit radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *EULAR Congress Abstract OP0090*. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(suppl II):81. [Texto completo](#)
55. van der Heijde D, Landewe R, Deodhar A, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment not inhibited with infliximab. *EULAR Congress Abstract OP0111*. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(suppl II):85. [Texto completo](#)
56. LaSalle SP, Deodhar AA. Appropriate management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 Oct;9(5):375-82.
57. Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 polymorphism. *Joint Bone Spine*. 2001 Oct;68(5):378-82.
58. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984 Mar;27(3):241-9. [Texto completo](#)
59. Ebringer RW, Cawdell DR, Cowling P, et al. Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of *Klebsiella pneumoniae* with active disease. *Ann Rheum Dis*. 1978 Apr;37(2):146-51. [Texto completo](#)
60. Stone MA, Payne U, Schentag C, et al. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:148-155. [Texto completo](#)
61. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 1;18:196. [Texto completo](#)
62. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694-8.
63. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):980-4.

64. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, et al. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1535-40.
65. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2225-9.
66. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
67. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
68. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. [Texto completo](#)
69. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):337-41.
70. Careless DJ, Inman RD. Acute anterior uveitis: clinical and experimental aspects. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Jun;24(6):432-41.
71. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523-33. [Texto completo](#)
72. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, et al. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64.
73. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S43-9.
74. Jones SD, Koh WH, Steiner A, et al. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol*. 1996 Mar;23(3):487-90.
75. Dale K. Radiographic gradings of sacroiliitis in Bechterew's syndrome and allied disorders. *Scand J Rheumatol*. 1980;(suppl 32):92-7.
76. Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):92-8. [Texto completo](#)



77. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):659-63. [Texto completo](#)
78. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1953-8.
79. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1553-9.
80. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9. [Texto completo](#)
81. Cammisa M, De Serio A, Guglielmi G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Eur J Radiol*. 1998;27(suppl 1):S7-11.
82. Poddubnyy D, Haibel H, Listing 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*. 2012 May;64(5):1388-98.
83. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al; 'Assessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):442-52. [Texto completo](#)
84. Etame AB, Than KD, Wang AC, et al. Surgical management of symptomatic cervical or cervicothoracic kyphosis due to ankylosing spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Jul 15;33(16):E559-64.
85. Kraag G, Stokes B, Groh J, et al. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis - a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 1990 Feb;17(2):228-33.
86. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1068-84. [Texto completo](#)
87. Drăgoi RG, Amaricai E, Drăgoi M, et al. Inspiratory muscle training improves aerobic capacity and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2016 Apr;30(4):340-6.
88. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, et al. Effects of aerobic training in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2347-53.
89. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Jun;15(3):229-38. [Texto completo](#)
90. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Dec;34(3):585-92.

91. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis - a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):140-5.
92. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3294-304.
93. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):557-63.
94. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409-1.
95. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1473-7. [Texto completo](#)
96. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1557-65. [Texto completo](#)
97. van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):362-6. [Texto completo](#)
98. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, 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;69(2):325-31. [Texto completo](#)
99. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
100. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):569-83.
101. Calin A, Elsworth J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1990 Jun;17(6):801-3.
102. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. [Texto completo](#)
103. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1616-22. [Texto completo](#)

104. Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1623-9.
105. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010952. [Texto completo](#)
106. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1369-74. [Texto completo](#)
107. Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec;23(12):3069-78.
108. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1152-60.
109. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. 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 Jun 3;332(7553):1302-8. [Texto completo](#)
110. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 23;343(21):1520-8. [Texto completo](#)
111. Datto C, Hellmund R, Siddiqui MK. Efficacy and tolerability of naproxen/esomeprazole magnesium tablets compared with non-specific NSAIDs and COX-2 inhibitors: a systematic review and network analyses. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2013 Feb 26;5:1-19. [Texto completo](#)
112. Wigand R, Baerwald C, Krause A, et al. 12 years of celecoxib: an inventory. *Aktuelle Rheumatologie.* 2013 April;38(2):38-44. [Texto completo](#)
113. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, et al. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):929-38. [Texto completo](#)
114. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2006 Apr;33(4):722-31.
115. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, et al. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol.* 1993 Aug;32(8):729-33.
116. Feltelius N, Hallgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1986 May;45(5):396-9. [Texto completo](#)
117. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2004-12.

118. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2325-9. [Texto completo](#)
119. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. *Clin Rheumatol.* 1991 Mar;10(1):43-8.
120. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1147-53.
121. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(5):255-9.
122. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):114-7.
123. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004 Aug;31(8):1568-74.
124. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD004524. [Texto completo](#)
125. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):419-21. [Texto completo](#)
126. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):124-6. [Texto completo](#)
127. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1761-4. [Texto completo](#)
128. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1346-52. [Texto completo](#)
129. Brandt J, Sieper J, Braun J. Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S106-10.
130. Stone M, Salonen D, Lax M, et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1605-14.
131. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Aug;51(8):1378-87. [Texto completo](#)

132. Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int J Rheum Dis*. 2012 Oct;15(5):445-54.
133. Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1654-63. [Texto completo](#)
134. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8. [Texto completo](#)
135. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD005468. [Texto completo](#)
136. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22. [Texto completo](#)
137. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1393-7.
138. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):157-63.
139. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron 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. [Texto completo](#)
140. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2896-904. [Texto completo](#)
141. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3013-22. [Texto completo](#)
142. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec;46(12):3151-8. [Texto completo](#)
143. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, 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 anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):801-12. [Texto completo](#)
144. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody

- to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133-40. [Texto completo](#)
- 
145. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2862-9.
- 
146. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1863-9. [Texto completo](#)
- 
147. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1756-61. [Texto completo](#)
- 
148. National Institute for Health and Care Excellence. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- 
149. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1):118-21. [Texto completo](#)
- 
150. Kumar A. Experience with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in India. *APLAR J Rheumatol*. 2006 July;9(2):136-41. [Texto completo](#)
- 
151. Sieper J, van der HD, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):700-6. [Texto completo](#)
- 
152. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, et al. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-α inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1418-23.
- 
153. van der Heijde D, Landewe R, Maksymowych WP, et al. Adalimumab (HUMIRA®) therapy for ankylosing spondylitis over 2 years does not demonstrate inhibition of radiographic progression compared with a historical control group. Abstract 670. Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR)/Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP), San Francisco, CA; 26 October 2008. [Texto completo](#)
- 
154. van der Burg LR, Ter Wee MM, Boonen A. Effect of biological therapy on work participation in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1924-33.
- 
155. Li H, Li Q, Chen X, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increased spine and femoral neck bone mineral density of patients with active ankylosing spondylitis with low bone mineral density. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1413-7.
- 
156. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):754-64.
-



157. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup1):11-34. [Texto completo](#)
158. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):959-65.
159. Jois RN, Leeder J, Gibb A, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis - clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1566-9. [Texto completo](#)
160. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, et al. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010 Aug 1;37(8):1728-34.
161. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al; French Ankylosing Spondylitis Infliximab Network. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:88-97. [Texto completo](#)
162. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, 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 Jul-Aug;29(4):672-80.
163. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346(18):1349-56. [Texto completo](#)
164. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Mar;44(3):342-8. [Texto completo](#)
165. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology.* 2013 Jun;72(6):815-22. [Texto completo](#)
166. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND trial). *Arthritis Rheum.* 2011 Jun;63(6):1543-51. [Texto completo](#)
167. Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol.* 2015 Jul;42(7):1177-85.
168. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3248-52. [Texto completo](#)
169. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):226-9. [Texto completo](#)



170. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):4005-14. [Texto completo](#)
171. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):1050-7. [Texto completo](#)
172. Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, et al. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):385-92.
173. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, 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 Res Ther.* 2009;11(4):R124. [Texto completo](#)
174. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, 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 Nov;58(11):3402-12. [Texto completo](#)
175. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2702-12. [Texto completo](#)
176. Palazzi C, D'angelo S, Gilio M, et al. Golimumab for the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Jan;17(1):129-33.
177. Fleischmann R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Jul;10(7):1131-43.
178. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7. [Texto completo](#)
179. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* 2014 Jun;41(6):1095-103.
180. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, et al. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5. [Texto completo](#)
181. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:538-546. [Texto completo](#)

182. Landewé R, Braun J, Deodhar A, 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*. 2014 Jan;73(1):39-47. [Texto completo](#)
183. UCB, Inc. Certolizumab pegol in subjects with active axial spondyloarthritis (study). NCT01087762. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
184. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1475-80. [Texto completo](#)
185. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al; MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. [Texto completo](#)
186. National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
187. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Aug;42(8):1018-20. [Texto completo](#)
188. Mushtaq S, Choudhary R, Scanzello CR. Non-surgical treatment of osteoarthritis-related pain in the elderly. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011;4:113-122. [Texto completo](#)
189. Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:897-898, 901-904, 906-911.
190. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):941-2. [Texto completo](#)
191. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, et al. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr*. 2012 Mar 15;12:29. [Texto completo](#)
192. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1671-84.
193. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2103-8. [Texto completo](#)
194. Tse SM, Laxer RM, Babyn PS, et al. Radiologic improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Jun;33(6):1186-8.
195. Otten MH, Prince FH, Twilt M, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis- data from the Dutch arthritis and biologicals in children register, 1999-2010. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2258-63.

196. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):816-24.
197. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov;67(11):1503-12. [Texto completo](#)
198. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17.
199. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: an evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):411-27. [Texto completo](#)
200. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. October 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/> (last accessed 29 November 2016). [Texto completo](#)
201. Provenzano G, Ferrante MC, Simon G. TB screening and anti-TNF alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:613. [Texto completo](#)
202. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:766-773. [Texto completo](#)
203. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-1684.
204. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-1674.
205. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:817-823.
206. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Major clinical response of rituximab in active TNF-blocker-naïve patients with ankylosing spondylitis but not in TNF-blocker-failure patients - an open label clinical trial [abstract]. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia, PA; 2009. *Arthritis Rheum* 2009;60(suppl 10):1769. [Texto completo](#)
207. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1475-1480.
208. Celgene Corporation. Study of apremilast to treat subjects with active ankylosing spondylitis (POSTURE). NCT01583374. July 2014. [clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/) (last accessed 29 November 2016). [Texto completo](#)

209. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1108-1110.
210. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, et al. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:252-260.
211. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1051-1057. [Texto completo](#)
212. Carter ET, McKenna CH, Brian DD, et al. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum.* 1979 Apr;22(4):365-70. [Texto completo](#)
213. Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):316-20.
214. Spencer DG, Park WM, Dick HM, et al. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol.* 1979 May-Jun;6(3):305-15.
215. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994 Oct;21(10):1877-82.
216. Zhang M, Li XM, Wang GS, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(50):e8458. [Texto completo](#)
217. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1538-51. [Texto completo](#)
218. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, et al. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol.* 2001 Aug;28(8):1862-6.
219. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989 Jun;16(6):792-6.
220. Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology.* 2007 Dec-2008 Jan;58(6):751-6.
221. Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancioglu ZR, et al. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar;25(2):213-8.
222. Mitchell MJ, Sartoris DJ, Moody D, et al. Cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Radiology.* 1990 May;175(2):521-5.

223. Breda L, Palazzi C, de Michele G, et al. Spontaneous atlantoaxial subluxation as a presenting manifestation of juvenile ankylosing spondylitis in a female HLA-B27-negative patient. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul;164(7):455-7.
224. Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, et al. Construct validity of clinical spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1777-87.
225. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811-8.
226. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1894-905. [Texto completo](#)
227. Boonen A, Braun J, van der Horst Bruinsma IE, et al. ASAS/WHO ICF core sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):102-7. [Texto completo](#)
228. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):830-5. [Texto completo](#)
229. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):865-8. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2257. [Texto completo](#)
230. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al; Standards, Audit and Guidelines Working Group of BSR Clinical Affairs Committee; BHPR. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2217-9. [Texto completo](#)

## Imagens



*Figura 1: Coluna em bambu*

*Student BMJ 2002;10:303-352. © BMJ Publishing Group Ltd 2008*



*Figura 2: Radiografia simples mostrando sacroileíte bilateral em um paciente com espondilite anquilosante (EA)*

BMJ 2006;333:581-585. © BMJ Publishing Group Ltd 2009

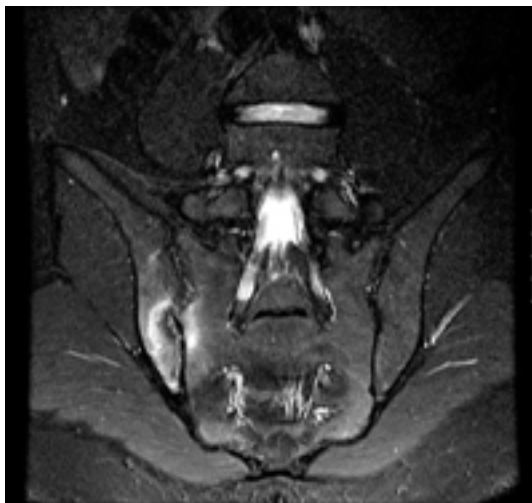


Figura 3: Imagem de ressonância magnética coronal de recuperação de inversão de tau curto STIR (short tau inversion recovery) mostrando sacroileíte unilateral (à direita)

BMJ 2006;333:581-585. © BMJ Publishing Group Ltd 2009



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Antoni Chan, MBChB, FRCP, PhD**

---

Consultant

Rheumatology Department, Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, UK

DIVULGAÇÕES: AC has served on the advisory boards for MSD and Sanofi; contributed to educational events for Janssen, MSD, Novartis, and Celgene; been on the speaker bureau for Janssen, Pfizer, and Novartis; and received travel grants from Abbvie, UCB, and Pfizer to attend educational conferences.

#### **Jessica Gunn, MBBCh, MRCP**

---

Specialist Registrar in Rheumatology

Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, UK

DIVULGAÇÕES: JG declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Antoni Chan and Dr Jessica Gunn would like to gratefully acknowledge Dr Sarah Keidel, Dr Millicent Stone, Dr Raj Sengupta, Dr Athimalaipet V. Ramanan, and Dr Emma Pomeroy, the previous contributors to this topic. SK declares that she has no competing interests. MS is an author of several references cited in this topic. RS declares that he has no competing interests. AR declares that he has no competing interests. EP is an author of a reference cited in this topic.

### // Colegas revisores:

#### **Roger Sturrock, MD, FRCP**

---

Professor of Rheumatology

Centre for Rheumatic Diseases, University Department of Medicine, Glasgow Royal Infirmary University Trust, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: RS is an author of a reference cited in this topic.

#### **Andrew Keat, MBBS**

---

Consultant Physician and Rheumatologist

Northwick Park Hospital, Harrow, UK

DIVULGAÇÕES: AK declares that he has no competing interests.

#### **Karl Gaffney, BCh, BAO (Hons), FRCPI, FRCP**

---

Consultant

Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich and the Cromer & District Hospital, Cromer, UK

DIVULGAÇÕES: KG is an author of a reference cited in this topic.

#### **Alexios G. Carayannopoulos, DO, MPH**

---

Interventional Spine Physiatrist

Pain Medicine Specialist, Medical Director, Spine Center, Lahey Clinic, Burlington, MA

DIVULGAÇÕES: AGC declares that he has no competing interests.