

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
de Espondilite Ancilosante

Nº 276 Março/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espondilite Ancilosante pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espondilite Ancilosante segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da



sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de março de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições.

CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 211 manifestações na Consulta Pública nº 08/2017 sobre o PCDT de Espondilite Ancilosante. Sendo estas 41 pacientes, 27 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 115 profissionais de saúde e 17 interessados no tema.

No total das contribuições 179 concordam totalmente com as recomendações preliminares, 28 concordam parcialmente com as recomendações preliminares e 4 Discordam parcialmente da recomendação preliminar e nem uma contribuição discorda totalmente das recomendações preliminares.

Na avaliação geral, 98% das contribuições concordaram totalmente ou parcialmente com as recomendações do PCDT.



	Contribuição	Resposta
1	<p>Incluir o Secuquinumabe ao PCDT, visto que já é uma droga aprovada para doença, e alternativa aos anti-TNF.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>A obrigatoriedade do uso de AINE, pois nenhum paciente pode ser tratado somente com AINE mesmo com resposta completa, visto que o AINE é longo prazo é mais maléfico do que benéfico e a doença é crônica</p>	<p>Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.</p> <p>Importantes entidades nacionais e internacionais recomendam o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais como primeira linha de tratamento na EA. Evidência de eficácia e de segurança dessas medicações estão bem estabelecidas na literatura. Em casos de evento adverso ou intolerância, o uso de outras opções medicamentosas é recomendado.</p>
2	<p>É necessário acrescentar o secukinumabe 150mg mensal para ser opção aos pacientes com contra-indicação a biológico anti-TNF ou em caso de falhas a mais de um anti-TNF, sendo importantíssima uma opção terapêutica de outro mecanismo de ação, já comprovado em estudos e aprovado pela Anvisa.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Acho interessante criar centros de referência de tratamento de doenças menos comuns como Espondilite anquilosante e não apenas entregar medicações caras nas mãos dos pacientes sem saber quem os acompanha.</p>	<p>Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.</p> <p>Os centros de dispensação/infusão das drogas, públicos ou privados, devem informar aos pacientes e aos seus familiares o adequado acondicionamento de cada medicação, ou enviá-las diretamente para o local de infusão, para evitar perda de eficácia do tratamento.</p> <p>Recomenda-se que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista.</p>
3	<p>Sugiro que outras patologias deste grupo de doenças - ESPONDILOARTRITES - seja motivo de estudos para posterior aprovação do uso da referida medicação.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Que todo este processo seja feito o mais rapidamente possível.</p>	<p>A atualização desse PCDT se refere ao diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante ou da espondiloartrite axial não-radiográfica. Outras doenças do grupo das espondiloartrites possuem PCDT próprios.</p>
4	<p>O uso de secuquinumabe e ustequinumabe em falência aos agentes biológicos anti-TNF</p>	<p>Pedidos de incorporação em análise pela CONITEC.</p>
5	<p>E um avanço no tratamento das Espondilites ,Artrite Psoríase e Psoríase. Uma vez que a inclusão dessa medicação ampliar a possibilidade dos pacientes serem tratados com uma medicação que possui dados superiores quanto a eficácia e segurança</p>	<p>Não se aplica. Artrite psoriásica e psoríase possuem PCDT próprios.</p>



6	Que venha para Psoríase também	Não se aplica. A psoríase possui PCDT próprio que está em revisão.
7	<p>Certolizumabe pegol já esta aprovado, pela ANVISA, para Artrite Psoriasica e Espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Eficácia foi demonstrada na melhora dos sinais e sintomas da doença, retardo na progressão radiológica e tem perfil de segurança similar aos demais anti-TNF.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Certolizumabe pegol tem o menor custo dentre os biológicos aprovados para o tratamento da EA.</p>	Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.
8	No tratamento da lombalgia inflamatória e da artrite periférica, substituir o termo "anti-TNF" por imunobiológico (devido incorporação do secuquinumabe - anti-IL17).	Se for incorporado outro medicamento pode ser alterado no PCDT.
9	Seria importante incluir o secuquinumabe para o tratamento, particularmente nos que falharem a anti-TNF. Metotrexato e mesmo sulfassalazina têm muito pouco ou nenhum efeito em EA. Seria fundamental investimento poder público em hidroterapia, que é praticamente a única modalidade de fisioterapia com resultados comprovados de melhora da qualidade de vida nessa doença. É incompreensível que se gaste tanto com medicações, que de fato são importantes, e nada ou quase nada com hidroterapia e/ou hidroginástica, com piscinas aquecidas, que melhoram sobremaneira a vida desses e de outros doentes reumatológicos. Muito mais que acupuntura, massagens e outras terapias ditas alternativas, com resultados ou negativos ou inexistentes em literatura séria.	Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.
10	HÁ ESTUDOS COM CERTOLIZUMABE PEGOL E COM SECUQUINUMABE QUE MOSTRAM EFICÁCIA E EFETIVIDADE EM PACIENTES COM ESPONDILOARTRITES AXIAIS E PERIFERICAS, QUE DEVERIAM TER SIDO INCLUIDOS NESTA REVISÃO DO PCDT	Pedidos de incorporação em análise pela CONITEC.
11	<p>Sobre a necessidade da incorporação de novos imunobiológicos com mecanismos de ação diferentes do bloqueio do TNF, considerando 2 motivos principais, a saber: 1- falha em moderada quantidade de pacientes (20-40%) com as medicações atualmente disponíveis; 2- contraindicações para o uso de bloqueadores do TNF.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Opinião da Sociedade Brasileira de Reumatologia</p>	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.



12	GOSTARIA DE INCLUIR NOVAS OPÇÕES TERAPEUTICAS	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.
13	A consideração para incorporação de certolizumabe pegol, já aprovado pela ANVISA para a indicação de espondilite anquilosante radiográfica e não radiográfica e cujo dossiê para avaliação da CONITEC já foi submetido à apreciação.	Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.
14	Sim, gostaria reforçar a importância da liberação da medicação Secuquinumabe (Coosentyx), Golimumabe e Certolizumabe pegol (cinzia) e Gouma vez que ambos são medicamentos importante e com evidencia científica no tratamento para espondilite anquilosante. “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Gostaria que tivéssemos mais acessos aos medicamentos específicos para espondilite anquilosante, uma vez que hoje fazemos uso do mesmo para artrite reumatoide, por mais que sejam doenças auto imune as medicações não correspondem conforme se espera. Resultados são distintos.	O golimumabe está presente nessa atualização do PCDT de espondilite anquilosante. Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.
15	Inclusão do certolizumabe pegol (anti-TNF) e de agentes imunobiológicos com outros mecanismos de ação como anti-IL12-23 (Ustequinumabe) e ati-IL17 (Secuquinumabe)	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.
16	Incluir secuquinumab ao protocolo.	Pedido de incorporação em análise pela CONITEC.
17	É necessária a inclusão de um fármaco biológico com mecanismo diverso do bloqueio de anti-TNF, principalmente para atender os pacientes com falha a esses medicamentos. No momento, o único no mercado é o inibidor de IL-17, secuquinumabe. As referências bibliográficas que evidenciam a eficácia desse farmaco já constam no texto. “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Considerar a inclusão de outro agente anti-TNF, o certolizumabe, pela vantagem de seu custo menor.	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.



18	<p>Em relação ao item 10 do PCDT de Artrite Psoriásica, consideramos que a prescrição de tratamento para artrite psoriásica (sistêmicos convencionais e imunobiológicos) deva ser de competência do médico responsável pelo acompanhamento do paciente com psoríase, seja ele reumatologista ou dermatologista. Ambos os especialistas são habilitados para o manejo do paciente com doença psoriásica, que se manifesta preferencialmente na pele (psoríase vulgar) e articulações (artrite psoriásica). Em relação aos medicamentos imunobiológicos com aprovação em Bula para o tratamento da artrite psoriásica, consideramos de vital importância a incorporação ao protocolo dos seguintes medicamentos: uestequinumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol. Pela evolução crônica da artrite psoriásica e possibilidade de perda de eficácia da medicação vigente, se faz necessária a disponibilidade de um amplo espectro de medicações sistêmicas de diferentes classes terapêuticas com comprovada eficácia e perfil de segurança adequado, como as três medicações citadas anteriormente. Atenciosamente, Prof Dr Ricardo Romiti, Médico Dermatologista, Coordenador do Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Saliento aqui que, até o presente momento, nenhum imunobiológico foi incorporado para o tratamento da psoríase</p>	Não se aplica. Artrite psoriásica e psoríase possuem PCDT próprios.
19	Questões relacionadas a tratamentos alternativos na gestação.	O tratamento da espondilite anquilosante na gestação deve ser individualizado, de acordo com o tipo e a gravidade das manifestações, além do período da gestação.
20	<p>A publicação do novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Espondilite Anquilosante (EA) destaca a característica multifacetada da doença. Entretanto as manifestações extra-articulares (MEAs) não são citadas no momento em que discute o tratamento, e entendemos que as MEAs devem influenciar na escolha do tratamento do paciente com EA. Isso por que são extremamente prevalente nesses pacientes e por que as MEAs são contempladas nas principais diretrizes de tratamento da EA. Em um estudo epidemiológico conduzido na Bélgica, 42% dos pacientes com EA apresentavam uma ou mais MEAs, incluindo uveíte anterior aguda (UAA - 27%), doença inflamatória intestinal (DII - 10%) e psoríase (11%). (1) Nas diretrizes de tratamento publicadas pelo American College of Rheumatology em 2015, há uma recomendação específica para o tratamento com biológicos nos pacientes que apresentem MEAs em EA. Preferindo o tratamento com adalimumabe e infliximabe nos pacientes com UAA e DII ao com etanercept. (2) As diretrizes do ASAS/EULAR</p>	<p>Essa atualização do PCDT engloba orientações sobre o tratamento tanto do componente axial quanto do componente periférico da espondilite anquilosante.</p> <p>Outras manifestações extra-articulares estão incluídas em PCDT próprios, como o de uveíte, o de psoríase ou o de doença inflamatória intestinal.</p>



	<p>também apontam para a escolha dos anti-TNF monoclonais nos pacientes com EA que apresentam DII e/ou UAA. A predileção é devido a diferença na eficácia dos anti-TNFs monoclonais no tratamento da DII e na prevenção da recorrência episódios UAA (não há dados para golimumabe). (3)Dados do registro sueco de reumatologia (Swedish Rheumatology Quality Register) em que se estudou a ocorrência de UAA em 1365 pacientes com EA tratados com anti-TNFs (406 ADA, 354 ETN, 605 IFX), notou-se uma redução dos episódios de UAA nos pacientes tratados com adalimumabe e infliximabe e aumento estatisticamente significativo nos tratados com etanercepte. Por isso a presença das MEAs é considerada um ponto importante ao se decidir à terapia dos pacientes com EA e solicitamos que dentro do PCDT se inclua a diferenciação dos tratamentos quanto a presença das MEAs.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Pontos adicionais que pode ser utilizados para auxiliar a tomada de decisão: 1. O número necessário para tratar (NNT) é uma medida de efeito do tratamento, indica quantos pacientes precisam receber intervenção para obter uma resposta. Para os clínicos, o NNT é um dado significativo, pois sugere quanto esforço é necessário para se atingir um objetivo terapêutico e o 2. Custo por Respondedor para cada medicamento biológico, baseado no número necessário para tratar.</p>	
21	<p>o nome da doença é ESPONDILITE ANQUILOSANTE. Deveríamos ter incluído o CERTOLIZUMABE - é o único anti-TNF que pode ser utilizado por toda a gestação sem risco para o bebe ser vacinado para BCG e outras vacinas de virus vivos. Tem um custo menor que os outros anti-TNFs. Deveríamos ter incluído o SECUKINUMABE - tem como alvo a IL-17 e é uma excelente alternativa na falha ao anti-TNF ou mesmo na primeira linha.</p>	<p>Ambas as nomenclaturas (espondilite anquilosante ou ancilosante) são corretas.</p> <p>Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.</p>
22	<p>Medicamento novo na espondilite anquilosante de extrema necessidade, ja que o arsenal terapeutico doa médicos tem se mostrado ineficaz para os diversos perfis de pacientes.</p>	<p>Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.</p>
23	<p>Gostaríamos de comentar sobre o parágrafo 3, da página 12, que discorre sobre a eficácia e segurança no uso de Infliximabe-biossimilar em relação a outros anti-TNF. Consideramos que o estudo de metanálise utilizado como base carece de robustez e evidências que justifiquem a tomada de decisão pela CONITEC. Segue pequeno comentário em documento anexo.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Apenas parabenizar a CONITEC pelo excelente trabalho.</p>	<p>O estudo utilizado nessa metanálise aprovou o uso dessa medicação não apenas no Brasil, mas também em outros países do mundo. Além disso, outra metanálise (J Autoimmun. 2017 May;79:4-16. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.003) encontrou resultados semelhantes, tanto em pacientes com EA, quanto em pacientes com artrite reumatoide.</p>



24	Também definir tratamento para psoríase	Não se aplica. A psoríase possui PCDT próprio.
25	Certolizumabe Pegol (Cimzia) e Secuquinumabe (Cosentyx) deveriam ser contemplados nesta atualização.	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.
26	Vejo como mais uma opção no tratamento de pacientes, promovendo uma acentuada melhoria na qualidade de vida “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” O embasamento em estudos científicos de longa duração são objetos de referencia.	Poucos estudos de longo prazo foram publicados, sendo que alguns estão contidos nas referências dessa atualização do PCDT (referências 38, 45 e 60).
27	Sugiro a inclusão do medicamento Secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante	Pedido de incorporação do medicamento secuquinumabe está em análise pela CONITEC.
28	incluir certolizumabe e secuquinumabe	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.
29	Quero, também, essa consulta para PSORÍASE	Não se aplica. A psoríase possui PCDT próprio.
30	Inclusão dos medicamentos Certolizumabe pegol (Cimzia) e Secuquinumabe (Cosentyx) , para tratamento de EA para distribuição pelo SUS. “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Além dos tratamentos convencionais do reumatologista, inclusão de cardiologia para avaliação de rotina aos pacientes com EA, como já descrito acima, há um comprometimento cardíaco dos portadores de EA, e o acompanhamento pelo especialista pode prevenir problemas futuros e ainda criar um treinamento para cardiologistas no atendimento e tratamento destes pacientes .	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC. O reumatologista é o médico habilitado para prescrever e acompanhar o paciente com EA. O encaminhamento para as demais especialidades será feito conforme necessidade e de acordo com a manifestação.
31	Acho que deveria incluir as medicações Certolizumabe Pegol e Secuquinumabe como outras opções de tratamento. “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” É necessário ter outro mecanismo de ação, diferente dos anti-TNF, que é o caso do Secuquinumabe, pois existem aqueles pacientes que falham ao tratamento com anti-TNF e necessitarão outro tratamento.	Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.



32	Inclusão de Secuquinumabe e Golimumabe.	<p>A inclusão do golimumabe está presente na atualização desse PCDT.</p> <p>Pedido de incorporação do medicamento secuquinumabe está em análise pela CONITEC.</p>
33	<p>Eu faço uso há 8 meses do Adalimumabe (Humira) e pego no Hospital Mario Covas em Santo André, e gostaria também que, outras pessoas tivessem esse mesmo tratamento que eu tenho, pois nossa doença é auto-imune, tratável, então porque todos não terem um qualidade de vida? não é ?!!</p>	<p>O adalimumabe já faz parte do arsenal terapêutico da espondilite anquilosante, contido nessa atualização do PCDT.</p>
34	<p>Reforço a necessidade de termos certolizumabe-pegol e secuquinumabe disponível para EA. Além disso, o golimumabe foi aprovado mas ainda não está disponível nas farmácias de alto custo.</p>	<p>A inclusão do golimumabe está presente na atualização desse PCDT.</p> <p>Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.</p>
35	<p>Gostaria de incluir entre os anti TNFs o certolizumab Pegol e dois outros imunobiológicos com diferentes mecanismos de ação o secuquinumab e o ustekinumab.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Mais opções terapêuticas levam a melhores resultados e menor gastos.</p>	<p>Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.</p>
36	<p>E muito importante ter as melhores medicações disponíveis para tratar a Espondilite tendo em vista que esta doença trás muita incapacidade ao paciente levando muitas vezes a uma aposentadoria desnecessária e que poderia ser postergadas com um tratamento adequado. A nova medicação anti IL 17 trás inúmeros benefícios e na Espondilite o mais importante é a não progressão radiográfica.</p>	<p>Pedidos de incorporação dos medicamentos certolizumabe pegol e secuquinumabe estão em análise pela CONITEC.</p>
37	<p>Sugerimos que o PCDT amplie a atenção multidisciplinar para o tratamento da Espondilite Anquilosante, para que a recuperação e retomada da vida social seja efetiva e o índice de empregabilidade seja aumentado.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” Parabenizamos a CONITEC pela incorporação prévia das tecnologias certolizumabe pegol e secuquinumabe para as indicações EA e espondiloartrite axial não-radiográfica. O golimumabe foi incorporado para o tratamento da EA conforme relatório da CONITEC, no entanto, ainda não está disponível nas farmácias de Alto Custo. Solicitamos a Conitec seriedade no tratamento das Espondiloartropatias e que o prazo de 180 dias de disponibilidade seja cumprido, pois a espondilite anquilosante em suas mais diversas formas, traz grande perda da qualidade de vida e</p>	<p>O atendimento multidisciplinar dos pacientes com espondilite anquilosante é de extrema importância para o sucesso terapêutico, já que diversas terapias não-medicamentosas comprovaram sua eficácia nessa patologia. Entretanto, recomenda-se que o uso tratamento medicamentoso seja indicado e monitorado por um reumatologista.</p>



	<p>produtividade do indivíduo, fazendo-se necessário que os medicamentos sejam fornecidos no tempo certo e com regularidade.</p>	
38	<p>Sugerimos que o PCDT amplie a atenção multidisciplinar para o tratamento da Espondilite Anquilosante, para que a recuperação e retomada da vida social seja efetiva e o índice de empregabilidade seja aumentado.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Parabenizamos a CONITEC pela incorporação prévia das tecnologias certolizumabe pegol e secuquinumabe para as indicações EA e espondiloartrite axial não-radiográfica. O golimumabe foi incorporado para o tratamento da EA conforme relatório da CONITEC, no entanto, ainda não está disponível nas farmácias de Alto Custo. Solicitamos a Conitec seriedade no tratamento das Espondiloartropatias e que o prazo de 180 dias de disponibilidade seja cumprido, pois a espondilite anquilosante em suas mais diversas formas, traz grande perda da qualidade de vida e produtividade do indivíduo, fazendo-se necessário que os medicamentos sejam fornecidos no tempo certo e com regularidade.</p>	
39	<p>Sugerimos que o PCDT amplie a atenção multidisciplinar para o tratamento da Espondilite Anquilosante, para que a recuperação e retomada da vida social seja efetiva e o índice de empregabilidade seja aumentado.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Parabenizamos a CONITEC pela incorporação prévia das tecnologias certolizumabe pegol e secuquinumabe para as indicações EA e espondiloartrite axial não-radiográfica. O golimumabe foi incorporado para o tratamento da EA conforme relatório da CONITEC, no entanto, ainda não está disponível nas farmácias de Alto Custo. Solicitamos a Conitec seriedade no tratamento das Espondiloartropatias e que o prazo de 180 dias de disponibilidade seja cumprido, pois a espondilite anquilosante em suas mais diversas formas, traz grande perda da qualidade de vida e produtividade do indivíduo, fazendo-se necessário que os medicamentos sejam fornecidos no tempo certo e com regularidade.</p>	
40	<p>Secukinumabe</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Ann Rheum Dis. 2016 Dec 13. pii: annrheumdis-2016-209730. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730</p>	<p>Pedido de incorporação do medicamento secuquinumabe está em análise pela CONITEC.</p>



41	<p>Inclusão de secuquinumabe (Cosentyx) no protocolo de tratamento de artrite psoriásica no âmbito do SUS.</p> <p>“Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”</p> <p>Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de EA ainda em vigor(1), o tratamento é focado na redução da atividade da doença de forma a aliviar os sintomas, manter funções físicas e reduzir o impacto psicossocial. O seu tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), medicamentos sintéticos antirreumáticos modificadores da doença (MMCD), glicocorticoides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs).(1)Os tratamentos sistêmicos convencionais, incluindo AINEs apenas conferem alívio sintomático sem impacto nos danos ou alterações estruturais na coluna vertebral, além de estarem associados a um conjunto significativo de efeitos adversos.(2,3) Os MMCD, onde se inclui o metotrexato e a sulfassalazina, são ineficazes na supressão da progressão da doença e no controle dos sintomas das espondiloartrites axiais.(2,4,5) Os bloqueadores do fator tumoral alfa (anti-TNF) demonstraram ser eficazes na melhoria dos sinais e sintomas da EA, comparativamente ao placebo, embora ainda não tenham demonstrado ter capacidade para atrasar a progressão estrutural da EA.(6,7) Os agentes anti-TNF são a única classe de biológicos disponível no SUS para tratar os pacientes com EA e existe uma necessidade, ainda não atendida, por tratamentos que atendam tanto pacientes que não respondem aos AINEs e MMCD quanto àqueles com resposta inadequada ou intolerância aos agentes anti-TNF.Vale lembrar que estudos apontam que entre 20% e 40% dos pacientes com EA tratados com anti-TNF alfa são considerados respondedores inadequados ou intolerantes a esta classe terapêutica.(8,9) Adicionalmente, a persistência ao tratamento com agentes anti-TNF alfa apresenta-se baixa, com até 50% dos pacientes com AE trocando sua terapia inicial dentro do primeiro ano.(10) Além disso, a ocorrência de eventos adversos é fator preponderante para a troca de tratamento entre estes agentes e também a interrupção do tratamento.(11)Outro aspecto relevante é que, embora a terapia com anti-TNF alfa represente um avanço no manejo dos sintomas da EA, o seu impacto sobre a progressão radiográfica parece ser mínimo(12), mostrando a necessidade de tratamentos que reduzam a progressão radiográfica na doença axial. Adicionalmente, existe contra-indicação de uso desta classe (mecanismo de ação anti-TNF) para pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada: para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe: tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zoster ativa; hepatites B ou C agudas; doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos; insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV; doença neurológica desmielinizante, conforme indicado no PCDT em Consulta</p>	<p>Pedido de incorporação do medicamento secuquinumabe está em análise pela CONITEC.</p>
----	--	--



Pública. Recentemente, foram publicadas as novas recomendações ASAS-EULAR para o tratamento das espondiloartrites axiais, que inclui a espondilite anquilosante.(13) Após revisão sistemática, o comitê fez a recomendação de que um DMARD biológico (não limitado a anti-TNF) deve ser considerado em pacientes com atividade de doença persistentemente aumentada, apesar dos tratamentos convencionais (tratamento não medicamentoso e AINEs, se axial; tratamento não medicamentoso, AINEs, injeções de corticoides e sulfassalazina, se acometimento periférico concomitante). Nesta atualização, além dos anti-TNF, os biológicos anti-IL 17 (secuquinumabe) também podem ser indicados (nível de evidência 1b, nível de recomendação A).(13) Em linha com as recomendações mais atuais, na proposta de PCDT em consulta pública, tem-se a referência de que secuquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A, demonstrou benefício em pacientes com EA moderada a severa, com dados de dois estudos multicêntricos de fase 3, beneficiando tanto pacientes que utilizaram anti-TNFs previamente quanto os pacientes sem histórico de medicamentos biológicos(14-17), tendo assim sua incorporação ao SUS solicitada para as indicações EA e espondiloartrite axial não-radiográfica. Vale ressaltar que a Novartis Biociências S.A. protocolou no dia 11 de abril de 2017 o pedido de incorporação de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa e solicita que este pedido seja avaliado para atualização deste PCDT. COSENTYX™ (secuquinumabe) é o primeiro e único agente biológico inibidor da IL-17A para o tratamento da espondilite anquilosante em adultos que responderam inadequadamente à terapia convencional.(18) A inibição da IL-17A representa um novo mecanismo de ação específico e seletivo.(18) A eficácia clínica de secuquinumabe 150mg no tratamento da EA foi demonstrada em dois estudos multicêntricos, internacionais de fase III randomizados e controlados: MEASURE 2 e MEASURE 1.(14-17) No total, estes estudos, controlados por placebo, incluíram 590 pacientes com EA moderada a grave e com história de atividade da doença apesar do tratamento com AINEs, MMCD e/ou anti-TNF. Ambos os estudos, MEASURE 2 e MEASURE 1 proporcionam evidência de um rápido início de ação de secuquinumabe 150mg, com eficácia sustentada a longo prazo. Os principais resultados estão resumidos a seguir:– Na semana 16, 61% dos pacientes que receberam secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20, tanto no MEASURE 2 como no MEASURE 1, comparado a 28% e 29% do grupo placebo, respectivamente (p<0,001).(14) – Respostas significativas foram observadas em pacientes anti-TNF-naive (pacientes sem uso prévio de agentes biológicos) e anti-TNF-IR (pacientes com uso prévio de agentes biológicos). (14,16)– As medidas de desfechos secundários incluindo a resposta ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI (alteração do baseline) e ASQoL (alteração do baseline) confirmaram a eficácia clínica de secuquinumabe 150mg sobre a atividade da doença e a qualidade de vida, com secuquinumabe demonstrando significativos benefícios em comparação ao



placebo na semana 16. Novamente, os pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram resposta sustentada a longo prazo, independentemente de serem pacientes anti-TNF-naive ou anti-TNF-IR. (14-17)– A eficácia e segurança de secuquinumabe em pacientes com EA já foi demonstrada em acompanhamento de 2 anos, em ambos os estudos.(15,17)– No estudo MEASURE 1, um dado importante foi a observação da ausência da progressão radiográfica em 80% dos pacientes randomizados para secuquinumabe no baseline (alteração no mSASSS ≤ 0).(17)– Secuquinumabe 150mg foi bem tolerado e nem o MEASURE 2 ou o MEASURE 1 mostraram algum sinal novo ou inesperado com relação ao perfil de segurança de secuquinumabe em comparação com a ampla evidência de segurança já existente para fármaco em outras indicações, especialmente a psoríase. Em ambos os estudos, o evento adverso (EA) mais comumente relatados foi a nasofaringite. No MEASURE 2, a incidência geral de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg foi comparável ao grupo placebo (65,3% vs. 63,5%, respectivamente). No MEASURE 1, houve uma taxa levemente maior de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg em comparação ao placebo (69,6% vs. 55,7%).(14-17)Além dos dados apresentados anteriormente, em estudo de comparação indireta (Matched-adjusted indirect comparisons – MAIC) entre secuquinumabe e adalimumabe, as diferenças nas características de baseline foram ajustadas, usando os dados individuais de pacientes de um ou mais estudos. Esta análise mostrou que secuquinumabe na dose de 150 mg foi associado a respostas ASAS 20 maiores (sem ajuste pelo placebo) nas semanas 16, 24 e 52 e da resposta ASAS 40 nas semanas 24 e 52 em comparação ao adalimumabe.(19)Assim sendo, a Novartis acredita que secuquinumabe deva ser disponibilizado no SUS para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e/ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos (MMCD) e/ou agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs). Para tanto, além das informações técnico-científicas a apresentadas no documento de submissão, protocolado no dia 11 de abril de 2017, coloca-se a disposição para todos os esclarecimentos que se fizerem necessários.Referências bibliográficas:1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Espondilite Anquilosante. 2014. 2. PALAZZI, C., D'ANGELO, S., GILIO, M., et al. (2015). Pharmacological therapy of spondyloarthritis. Expert Opin Pharmacother, 16, 1495‐504.3. ZOCHLING, J., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., et al. (2006b). Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis, 65, 423‐32.4. CHEN, J., LIU, C. & LIN, J.



(2006). Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004524.5. CHEN, J., LIN, S. & LIU, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd004800.6. MCLEOD, C., BAGUST, A., BOLAND, A., et al. (2007). Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 11, 1‐158, iii‐iv.7. SLOBODIN, G., ROSNER, I., RIMAR, D., et al. (2012). Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J*, 14, 763‐7. LORD, P. A., FARRAGHER, T. M., LUNT, M., et al. (2010). Predictors of response to anti‐TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 49, 563‐70.8. LORD, P. A., FARRAGHER, T. M., LUNT, M., et al. (2010). Predictors of response to anti‐TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 49, 563‐70.9. DOUGADOS, M. & BAETEN, D. (2011). Spondyloarthritis. *Lancet*, 377, 2127‐37.10. LEE, J. W., KANG, J. H., YIM, Y. R., et al. (2015). Predictors of Switching Anti‐Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *PLoS One*, 10, e0131864.11. SINGH, J. A., WELLS, G. A., CHRISTENSEN, R., et al. (2011). Adverse effects of biologics: a network meta‐analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd008794.12. TOUSSIROU, E. & WENDLING, D. (2001). Therapeutic advances in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Investig Drugs*, 10, 21‐9.13. VAN DER HEIJDE, D., RAMIRO, S., LANDEWÉ, R., et al. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals Rheumatic Disease* [Published Online First; DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770].14. BAETEN, D. et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 26, p. 2534–2548.15. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through 2 years: Results from a phase 3 study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Feb 24. doi: 10.1002/acr.23233. [Epub ahead of print]16. SIEPER, J., DEODHAR, A.A., MARZO-ORTEGA, H., AELION, J., BLANCO, R., JUI-CHENG, T. et al. (2016). Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016-210023.17. BRAUN J, BARALIAKOS X, DEODHAR A, et al. (2016b). Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Annals of Rheumatic Disease* 2016; 0:1–8. Published Online First on December 13, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-209730.18. Bula do medicamento Cosentyx™ (secuquinumabe)19. Maksymowych WP, Strand V, Nash P, Thom H, Karabis A, Gandhi K, Porter B, Jugl S. Comparative Effectiveness of Secukinumab and Adalimumab in Ankylosing Spondylitis



<p>As Assessed By Matching-Adjusted Indirect Comparison: An Analysis Based on All Pivotal Phase 3 Clinical Trial Data [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10). http://acrabstracts.org/abstract/comparative-effectiveness-of-secukinumab-and-adalimumab-in-ankylosing-spondylitis-as-assessed-by-matching-adjusted-indirect-comparison-an-analysis-based-on-all-pivotal-phase-3-clinical-trial-data/. Accessed April 13, 2017.</p>	
---	--

RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/05/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas PCDT de Espondilite Ancilosante. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 258/2017. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESPONDILITE ANCILOSANTE

1 INTRODUÇÃO

A espondilite ancilosa ou anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Assim, as formas mais iniciais de EA, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, podem ser classificadas como espondiloartrites axiais (Quadro 1). A EA envolve adultos jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos, especialmente em portadores do antígeno HLA-B27, o que, no Brasil, representa cerca de 60% dos pacientes. (1–3)

As manifestações clínicas da EA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. O sintoma inicial costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios). Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes que tiveram o início da espondiloartrite (incluindo EA) antes dos 40 anos, apresentavam predomínio de sintomas axiais; os pacientes, predominantemente do sexo feminino, com início de sintomas mais tardio apresentavam sintomas periféricos. (4)

Além disso, podem ocorrer manifestações extra-articulares, tais como uveíte anterior aguda (UAA), insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. Das manifestações extra-articulares, a UAA é a manifestação extraesquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes, especialmente os com HLA-B27 positivo. (5) Dados observacionais de pacientes provenientes de 10 países ibero-americanos revelam que a UAA está associada, de forma positiva, a acometimento axial e presença de HLA-B27 e, de forma negativa, a acometimento periférico e artrite psoriásica. (6)

Pacientes em estágios iniciais da EA apresentam sintomas clínicos da doença, porém geralmente não demonstram alterações estruturais em radiografias (RX). Em tais pacientes, sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte, podem ser detectáveis em exame de ressonância magnética. Conseqüentemente, foi proposto que a doença inicial e sem alteração no RX seja referida como espondiloartrite axial não-radiográfica. (7)

Fatores de mau prognóstico de EA incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, tabagismo, uveíte, dactilite, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa persistentemente elevadas, resposta insatisfatória a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) e atividade de doença persistentemente alta (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI* igual ou superior a 4 - ver no Apêndice 2). (8)

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

Este protocolo tem por objetivo definir critérios de classificação e de tratamento de pacientes com EA ou com espondiloartrite axial não-radiográfica que apresentam manifestações músculo-esqueléticas (axiais e/ou periféricas). A metodologia de busca e avaliação das evidências está detalhada no Apêndice 1.



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

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

3 DIAGNÓSTICO

Inexistem critérios diagnósticos para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico. (9)

Os critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) permitem a inclusão de pacientes ainda sem dano estrutural, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão de pacientes já com alterações radiográficas, numa fase mais avançada da doença. (10) Na prática assistencial, ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS.

Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas (10), segundo os quais pacientes com até 45 anos e lombalgia por mais de três meses são classificados como portadores de espondiloartrite axial em dois cenários (Quadro 1).

Quadro 1: Critérios de Classificação ASAS para Espondiloartrites Axiais

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

* Radiografia simples (com sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

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

Para o diagnóstico de doença estabelecida, são utilizados os critérios de classificação modificados de Nova Iorque (11), nos quais são consideradas lombalgia, limitação de mobilidade axial e sacroiliíte radiográfica (Quadro 2). Se o paciente apresentar, pelo menos, um critério clínico e um critério radiográfico, o mesmo é classificado como portador de EA.

Quadro 2: Critérios de Classificação Modificados de Nova Iorque para Espondilite Ancilósante

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



e) Radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4
--

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

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

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

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

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

Um dos focos do tratamento é o controle de atividade da doença. A avaliação da atividade da doença de um paciente com EA pode ser feita pelo escore BASDAI (Apêndice 2). Um escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa. De maneira geral, a resposta ao tratamento de EA axial ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas. (8)

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

ASAS5/6 inclui os 4 domínios do ASAS20, além de mobilidade da coluna vertebral (BASMI) e reagentes de fase aguda (PCR). Uma resposta ASAS5 / 6 é definida como uma melhora de pelo menos 20% e uma melhora de pelo menos uma unidade em, pelo menos, cinco dos seis domínios, sem agravamento do domínio restante. (14,15)

Na EA com manifestações periféricas, a atividade da doença depende essencialmente da avaliação médica, já que o BASDAI e ASAS se referem, principalmente, ao acometimento axial. Novos critérios como o ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), têm sido validados, contemplando diversas manifestações de atividade da doença, além do resultado das provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa). (16)

O escore ASDAS tem a vantagem de categorizar a atividade de doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Os três pontos de corte selecionados para diferenciar esses estados foram: 1,3, 2,1 e 3,5. Como desvantagem, necessita de calculadoras específicas para obter seu resultado. Uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa uma melhora clínica importante, enquanto uma redução maior ou igual a 2 pontos representa uma melhora significativa (Apêndice 2). (17)

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo pacientes que preenchem os critérios de classificação modificados de Nova Iorque ou os critérios ASAS e que apresentem doença axial ou periférica em atividade. Doença axial ou periférica em atividade preferencialmente deve ser estabelecida através de pelo menos, um dos índices de atividade, BASDAI ou ASDAS.



5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada:

- Para naproxeno e ibuprofeno: sangramento gastrointestinal não controlado; úlcera gastroduodenal; elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN); taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica;

- Para metilprednisolona: tuberculose sem tratamento;

- Para metotrexato: tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zoster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou três vezes superior o LSN; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);

- Para a sulfassalazina (SSZ): porfiria, tuberculose sem tratamento, hepatites B ou C agudas; artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica; elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do LSN; obstrução urinária ou intestinal, depressão da medula óssea; insuficiência renal moderada a grave (taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal);

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

6 CASOS ESPECIAIS

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

- gestantes, lactantes, crianças e adolescentes;

- pacientes com UAA ou recorrente;

- infecção ativa ou com alto risco para infecção (úlceras crônicas de perna, tuberculose latente, artrite séptica nos últimos 12 meses ou indefinidamente no caso de prótese não removida, infecções respiratórias persistentes ou recorrentes, cateter urinário de longa permanência);

- história de lúpus eritematoso sistêmico ou esclerose múltipla;

- doença maligna (excluindo carcinoma basocelular e malignidades tratadas há mais de 10 anos) ou estados de pré-malignidade;

- fibromialgia: está presente em 15% dos pacientes com EA e pode causar piora dos índices de atividade de doença, funcionalidade e qualidade de vida. (12) Com isso, ela deve ser identificada e tratada nos pacientes com EA para não induzir erros no tratamento.

7 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas, manter a flexibilidade axial e a postura normal, reduzir as limitações funcionais, manter habilidade laboral e reduzir complicações associadas à doença. (13)

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



7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não farmacológico é essencial e deve ser sempre considerado. Seus dois princípios fundamentais são educação do paciente e realização de exercícios físicos. Os exercícios devem incluir alongamento, educação postural, atividades recreacionais ou hidroterapia. (8,13,18–21) A reabilitação e a atividade física parecem ter um efeito adicional ou sinérgico com a terapia biológica, conforme demonstrado em revisões sistemáticas. Os programas de atividade em grupo, supervisionados ou fisioterapia individual foram mais efetivos quando comparados com exercícios convencionais ou domiciliares. (22) A maioria dos benefícios observados imediatamente após a intervenção não se mantém no acompanhamento. Conseqüentemente, considerando a natureza crônica da doença, exercícios regulares e contínuos são fundamentais. Além disso, a frequência necessária para obter esses benefícios ainda não está estabelecida. (23)

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento farmacológico inclui anti-inflamatórios não esteroidais - AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD (sulfassalazina - SSZ, metotrexato – MTX e agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa - anti-TNF) (8,13,18). Esses fármacos estão contraindicados em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes ou em casos de contraindicação absoluta.

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE)

Os AINE são recomendados como a primeira linha de tratamento em pacientes com espondiloartrite axial em atividade. (13,18) Cerca de 70 a 80% dos pacientes com EA apresentam melhora dos sintomas, incluindo melhora da dor e da rigidez axial, apenas com AINE. (8) Revisão sistemática comparando desfecho entre AINE tradicionais e inibidores seletivos da COX-2 não observou diferença em medidas de atividade de doença, provas inflamatórias, função física ou efeitos adversos. Além disso, não foi observado efeito dose-resposta em estudos comparando dose baixa e alta de AINE. (24)

Um estudo comparou o efeito do uso contínuo com o uso sob demanda de inibidores seletivos da COX-2 na atividade de doença em pacientes com EA. Após 2 anos, não foi observada diferença significativa em BASDAI, avaliação global e de dor do paciente ou medidas de proteína C reativa. (25) O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados para o tratamento da EA. Em meta-análise que comparou AINEs com placebo, foi demonstrado que o ibuprofeno e o diclofenaco possuem risco relativo (RR) similares (RR=1,51 [IC=0,96-2,37] e 1,63 [IC=1,12–2,37], respectivamente) para eventos cardiovasculares. O naproxeno foi o único AINE que não aumentou o risco relativo para tal evento (RR=0,92 [IC= 0.67-1.26]), podendo isso ser explicado pela sua maior capacidade de inibição da agregação plaquetária. (29) Em revisão sistemática de estudos observacionais (caso-controle e coortes), o naproxeno revelou-se como o AINE com menor risco relativo para infarto agudo do miocárdio comparado com o ibuprofeno e diclofenaco. (30) Outra recente revisão sistemática não encontrou diferença no número de eventos adversos entre naproxeno e outros AINE, embora não tenha avaliado eventos cardiovasculares especificamente. (24)

Apesar de eficácias similares, há respostas terapêuticas individuais e diferenciadas. Em pacientes não responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, devendo a escolha ser individualizada conforme contraindicações de cada medicamento, conveniência para o paciente, toxicidade relativa, custo e experiência de uso. (31)



Os estudos que avaliaram a inibição da progressão radiográfica com o uso contínuo ou sob demanda de AINE apresentaram resultados conflitantes. O estudo citado previamente, que avaliou o uso de inibidores da COX-2, observou progressão radiológica três vezes maior no regime por demanda em comparação com o regime contínuo. (25) Entretanto, ensaio clínico publicado recentemente, realizado com diclofenaco, também com 2 anos de duração, não demonstrou diferença no escore radiográfico entre os grupos. (32) Mais estudos são necessários para investigar as diferentes classes de AINE na formação óssea de pacientes com espondiloartrite. Apesar de não existir evidência clara na literatura, algumas entidades sugerem o uso contínuo de AINE em pacientes persistentemente sintomáticos e com doença ativa. (13,18)

Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

MMCD - sintéticos

Uma metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados, incluindo 895 doentes de EA, comparou a efetividade da sulfassalazina contra placebo. Nenhum dos estudos incluídos realizou avaliação por BASDAI ou progressão radiográfica. Nessa metanálise, o único trabalho que observou benefício da sulfassalazina, em reduzir a velocidade de sedimentação globular e a gravidade da rigidez axial, foi também o realizado com pacientes com menor tempo de doença e mais artrite periférica. Desta forma, pacientes com menor tempo de doença, manifestações periféricas e maiores níveis de velocidade de sedimentação globular são os que mais podem se beneficiar da sulfassalazina. (33)

Em uma metanálise com 3 ensaios clínicos, incluindo 116 portadores de EA pelos critérios de Nova Iorque, na sua maioria homens com mais de 5 anos de doença, o benefício do metotrexato comparado com placebo foi questionável, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos primários estudados (por exemplo, dor, capacidade funcional, artrite, entesite, alterações radiográficas), mas apenas em desfechos compostos, incluindo rigidez matinal, bem-estar físico, atividade de doença e capacidade funcional. (34) Além disso, o metotrexato não parece acrescentar benefício em pacientes com manifestações axiais em uso de anti-TNF. Três outros estudos compararam o tratamento com metotrexato e infliximabe com infliximabe em monoterapia em 142 pacientes portadores de EA. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no desfecho primário (ASAS20). (35)

MMCD - biológicos

O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, definida clinicamente como BASDAI ≥ 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina (ou metotrexato). (36,37) Tanto na EA quanto na espondiloartrite axial não-radiográfica, os anti-TNFs acarretam benefícios importantes, como redução da atividade da doença e melhora da função física. Entretanto, a eficácia dos anti-TNFs pode ser um pouco menor em pacientes com espondiloartrite axial não-radiográfica, quando comparado com pacientes com EA. (38,39)

Em uma revisão sistemática da Cochrane sobre a resposta dos anti-TNFs adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe na EA, observou-se que pacientes em uso desses medicamentos apresentaram uma probabilidade 3 a 4 vezes maior de atingir ASAS40 em seis meses quando comparado com placebo. O número necessário para tratar (NNT) para atingir ASAS40 variou entre 3 e 5. A mesma revisão também demonstrou melhora na função física, com NNT para atingir uma diferença clinicamente significativa entre 2 e 4. (39)



Metanálise que incluiu dados de cinco ensaios randomizados comparou a eficácia dos anti-TNFs subcutâneos. Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol foram todos mais eficazes do que placebo em induzir resposta ASAS20 em 12 semanas. O golimumabe foi o medicamento com maior probabilidade de atingir esta resposta em comparação com o placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação direta entre eles. (40)

Estudo semelhante comparando o efeito desses medicamentos, porém incluindo infliximabe, evidenciou que este último apresentou maior probabilidade (67,6%) de ser o melhor tratamento. Adalimumabe, golimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol demonstraram probabilidades de 17,7%, 10,6%, 4% e 0,1%, respectivamente. (41)

Da mesma forma, o infliximabe-biosimilar foi comparado com outros medicamentos biológicos no tratamento da EA. Metanálise incluindo 2.395 pacientes com EA comparou a resposta ASAS20 em 12 e 24 semanas de infliximabe-biosimilar com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe-referência. Não houve diferença estatisticamente significativa de eficácia ou segurança entre eles. (42)

Em geral, a resposta a estas MMCD biológicas é rápida, em menos de 6 semanas, e mantido por até 10 anos. (38,43–45) Após 1 ano, cerca de 75% dos pacientes mantiveram boa resposta clínica e, após 2 anos, cerca de 60%. (38) Em estudos populacionais, os fatores associados a melhor resposta aos anti-TNF foram idade jovem, sexo masculino, proteína C reativa elevada, presença de HLA-B27, menos fadiga e ausência de uso prévio de anti-TNF. (8,46,47) Até o momento, consideram-se os anti-TNF igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros. (18)

Dois ensaios clínicos avaliaram a troca de etanercepte ou infliximabe para adalimumabe, em pacientes intolerantes ou resistentes, com melhora na resposta ao tratamento, independentemente do motivo da troca. (48,49) Outros estudos retrospectivos também confirmaram esses resultados, com outros medicamentos, na prática diária. (50,51)

A evidência sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica ainda é limitada. Sete ensaios clínicos forneceram resultados comparativos sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica. Quatro desses estudos evidenciaram progressão radiográfica após 2 anos em pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Outros três estudos compararam seus resultados com os de uma coorte de pacientes sem uso de biológicos (*OASIS - Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study*), não encontrando diferença na taxa de progressão radiográfica. (38,52)

Estudo observacional de vida-real com 176 portadores de EA em atividade avaliou um escore radiográfico, após 2, 4 e 6 anos da introdução da terapia com anti-TNF (infliximabe, adalimumabe ou etanercepte). Foi observada progressão radiográfica lenta e linear nestes pacientes, apesar da atividade de doença e das provas inflamatórias terem reduzido significativamente com a terapia. (53) Os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela. O acompanhamento por período relativamente curto e a baixa sensibilidade da radiografia impedem a elaboração de conclusões acuradas.

A presença de lesões inflamatórias nos cantos vertebrais, visualizadas pela ressonância magnética, parece estar relacionada ao desenvolvimento de sindesmófitos nesses locais. (54–56) Em revisão sistemática, os anti-TNFs não demonstraram efeito significativo na neoformação óssea na EA. Este resultado foi atribuído ao curto período de observação, ao avançado estágio de doença da população estudada, à ausência de um controle e às limitações do escore radiográfico utilizado. O uso de anti-TNFs poderia retardar a progressão radiográfica em pacientes com doença inicial e com maior tempo de uso destes medicamentos. De forma contrária, não houve benefício em estágio mais avançado da doença, quando sindesmófitos ou infiltração gordurosa já estão presentes. (57)



Além disso, o uso de anti-TNFs parece melhorar a massa óssea de pacientes com EA. Revisão sistemática de sete estudos longitudinais e um ensaio clínico, que incluiu 568 pacientes, evidenciou aumento da massa óssea da coluna e do quadril total após dois anos de seguimento. (58) Esses estudos não avaliaram o risco de fratura nesta população de pacientes.

Um estudo de registro nacional observou que a sobrevida dos anti-TNFs é significativamente maior em pacientes com EA do que em pacientes com artrite reumatoide (AR). Além disso, os pacientes com EA descontinuam anti-TNFs duas vezes menos do que os com AR, mesmo após ajustes para gênero e uso de corticosteroides. Os principais motivos para descontinuação foram ineficácia e eventos adversos em ambas doenças. (59)

Dados de revisões sistemáticas sugerem que, em curto prazo, os anti-TNFs estão associados a maiores taxas de efeitos adversos, infecções graves, reativação de tuberculose, câncer de pele não-melanoma e suspensão da terapia em comparação ao tratamento controle. Avaliações de longo prazo são escassas, apesar de sugerir perfis de segurança semelhantes entre os anti-TNF. (38,60)

A evidência publicada até o momento sobre a descontinuação ou a redução de anti-TNFs em pacientes com espondiloartrite axial é escassa e fraca. Revisão sistemática da literatura avaliou cinco estudos sobre a descontinuação e oito estudos sobre redução dos anti-TNFs após obtenção de redução ou baixa atividade de doença. A descontinuação da terapia anti-TNF em pacientes com espondiloartrite axial levou à reativação na maioria dos casos. Cerca de 79% dos paciente apresentaram agudização em tempo médio de 16 semanas. Por outro lado, a redução na terapia biológica apresentou melhores resultados. O percentual de pacientes que manteve remissão ou baixa atividade de doença, informado em cinco estudos, variou entre 53 e 100%. Os três estudos restantes, que reportaram seus dados através da mudança média do BASDAI e da proteína C reativa, não observaram aumento significativo nesses parâmetros. (61)

Certolizumabe pegol é um fragmento *Fab* de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e conjugado com polietilenoglicol (PEG). A peguilação atrasa a eliminação deste da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. O estudo RAPID-axSpA demonstrou a eficácia do certolizumabe pegol em pacientes com EA e com espondiloartrite axial não-radiográfica em atividade em comparação com placebo. A melhora na atividade de doença foi observada na primeira semana e mantida até a 96ª semana de tratamento (62,63). Metanálises não observaram diferença de eficácia entre o certolizumabe pegol e os demais anti-TNFs. (40,44,64,65)

Secuquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A, demonstrou benefício em pacientes com EA moderada a severa em dois estudos multicêntricos de fase 3. (66) Na dose de 150mg, por via subcutânea, 61% dos pacientes atingiram ASAS20 em 16 semanas, contra 28% do placebo. (67) Nesses estudos, a terapia com secuquinumabe beneficiou tanto os pacientes que utilizaram anti-TNFs previamente quanto os pacientes sem histórico de medicamentos biológicos.

O golimumabe foi incorporado para o tratamento da EA conforme relatório da CONITEC. (68)

Glicocorticoides

A injeção intra-articular nas sacroilíacas pode trazer benefício de curto a médio prazo, sendo opção terapêutica para os casos não responsivos ao uso de AINE e com dor isolada nas sacroilíacas. Não existem evidências que permitam avaliar o uso de baixas doses de prednisona (ou corticosteroide equivalente) em EA (18). Doses elevadas de glicocorticoide não são recomendadas por não acrescentarem benefício superior aos malefícios oferecidos.



O tratamento de EA pode ser instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante:

O tratamento da lombalgia inflamatória e da entesite, especialmente aquela documentada por exame de imagem, deve respeitar o seguinte protocolo:

- no diagnóstico, se escore BASDAI < 4, deve-se considerar tratamento farmacológico sintomático (AINEs) e implementar medidas não farmacológicas;
- no diagnóstico, se o escore BASDAI \geq a 4 ou ASDAS \geq 2,1, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;
- se houver falha* com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro AINE;
- considerar a infiltração da entesite, se possível, ao longo do acompanhamento do paciente;
- se houver falha* com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE), deve-se considerar o uso de anti-TNF na lombalgia inflamatória e/ou na entesite confirmada por exame de imagem (ressonância magnética ou ultrassom);
- se houver falha* com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF;

*ausência de redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI ou ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS)

O tratamento da artrite periférica deve respeitar o seguinte protocolo:

- implementar medidas não farmacológicas;
- considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;
- se houver falha** com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada;
- se houver falha** persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por um outro AINE;
- se houver falha** persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE), deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso da sulfassalazina);
- se o uso de AINE estiver contra-indicado, deve-se considerar, preferencialmente sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso da sulfassalazina);
- se houver falha** persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE) e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar anti-TNF;
- se houver falha** com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF.

**ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS

7.3 FÁRMACOS



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

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ibuprofeno: 600 mg/dia a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
- Naproxeno: 500 mg/dia a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas).
- Sulfassalazina: 500 mg/dia a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas).
- Metiprednisolona: 40 mg a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses
- Metotrexato: 7,5 mg a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana
- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 2 meses.
- Golimumabe: 50mg, por via subcutânea, uma vez/ mês.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo o tratamento ser mantido enquanto houver benefício clínico. Apesar de alguns estudos observarem manutenção de remissão após a retirada dos biológicos anti-TNF (61,69–71), inexistem critérios para a interrupção do tratamento. Após a remissão, a maioria dos pacientes apresenta recidiva com a interrupção do tratamento. (61,72) Na falha ao segundo anti-TNF (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada), pode ser considerado um terceiro anti-TNF, embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas. (50,51) Na ausência de resposta com o terceiro anti-TNF utilizado por, pelo menos, 6 meses, deve haver interrupção dessa terapia.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Com o tratamento adequado, espera-se melhora da dor, rigidez axial e periférica, capacidade funcional e laboral e qualidade de vida do paciente.

8 MONITORIZAÇÃO

Devem ser monitorizados as resposta terapêutica e efeitos colaterais. (13,73)

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



3 meses e de menor, a cada 3 meses), são úteis na avaliação de atividade de doença. Radiografias simples de articulações sacroilíacas, bacia, coluna dorsal e lombossacra podem ser realizadas no início do acompanhamento e a cada 2 anos, buscando danos estruturais evolutivos, que, quando presentes, podem indicar mudança de tratamento (8,37).

Exames laboratoriais, tais como hemograma, plaquetas, AST e ALT, devem ser realizados antes do início do tratamento, constituindo o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos relacionados aos medicamentos preconizados no PCDT (Quadro 4). Antes do início do uso dos anti-TNF, deve-se realizar a investigação de tuberculose latente (teste tuberculínico radiografia de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana). (8) Casos positivos devem ser considerados como especiais e a conduta deve ser individualizada. De forma geral, a tuberculose latente pode receber tratamento conjuntamente com o uso de anti-TNF após tempo adequado de quimioprofilaxia. Não há necessidade de repetir HLA-B27 durante o acompanhamento dos pacientes. Teste tuberculínico, radiografia de tórax e sorologias para hepatites B e C e HIV só devem ser repetidos a critério médico.

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os anti-TNF, a eficácia de algumas vacinas, tais como antipneumocócica e contra influenza, pode ser reduzida. (74) O uso de vacinas com vírus vivos (vacina oral contra poliomielite – Sabin, sarampo, varicela, febre amarela e bacilo de Calmette-Guerin – BCG) é contraindicado. (75)

Quadro 4 - Monitorização dos Principais Efeitos Adversos no Tratamento de EA

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



		<p>25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações</p> <ul style="list-style-type: none">- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento
Etanercepte, Adalimumabe, Infliximabe e Golimumabe	Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP a cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none">- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento

8.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento de EA é imprevisível (8). Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas (69). Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Se houver recidiva, retoma-se o tratamento segundo as recomendações deste Protocolo.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que o tratamento de EA seja feito por equipe em serviços especializados em doenças reumatológicas, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente um reumatologista. Para a administração de medicações biológicas intravenosas, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER



Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA No - 7, DE 17 DE JULHO DE 2017

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a espondilite ancilosante no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 258/2017 e o Relatório de Recomendação nº 276 - Maio de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Espondilite Ancilosante.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da espondilite ancilosante, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da espondilite ancilosante.



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

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 640/SAS/MS, de 24 de julho de 2014, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 141, de 25 de julho de 2014, seção 1, páginas 47-51.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

12 REFERÊNCIAS

1. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MHS, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2512.
2. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287–8.
3. Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(3):141–4.
4. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 30(3):351–7.
5. Yu, David T; Tubergen A. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2015.
6. Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, Berman A, Burgos-Vargas R, Gutierrez MA, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group. *Clin Exp Rheumatol*. 31(4):484–9.
7. Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt and MHW. *Rheumatology*. 6th editio. Elsevier; 2015.
8. Yu D. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2016.
9. Yu, David; van Tubergen A. Diagnosis and differential diagnosis of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in adults. UpToDate. 2016.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):777–83.
11. 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.
12. Azevedo VF, Paiva E dos S, Felipe LRH, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(6):646–50.
13. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of



- Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282–98.
14. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. Sixth edit. 2015. p. 970–85.
 15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun 1;68(Suppl 2):ii1-ii44.
 16. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18–24.
 17. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan 1;70(1):47–53.
 18. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Souza Meirelles E de, Medeiros Pinheiro M de, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013 May;53(3):242–57.
 19. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* Germany; 2015 Mar;35(3):393–404.
 20. Rosu OM, Ancuta C. McKenzie training in patients with early stages of ankylosing spondylitis: results of a 24-week controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015 Jun;51(3):261–8.
 21. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014 Nov 14;34(11):1505–11.
 22. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. In: Dagfinrud H, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
 23. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* Germany; 2014 Jul;34(7):887–902.
 24. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). In: Kroon FP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
 25. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, 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.
 26. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology.* 2010 Jul 1;49(7):1317–25.
 27. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):101–7.
 28. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early,



- active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):108–13.
29. Kearney PM. 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.
 30. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Toxicology*. 2006 Mar;98(3):266–74.
 31. Fuchs, FD; Wannmacher L. *Farmacologia clínica - fundamentos da terapêutica racional*. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
 32. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song I-H, Hermann K-G, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438–43.
 33. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. In: Chen J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
 34. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. In: Chen J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
 35. Lin S, He M, Chen J. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor combined with methotrexate for ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Reports*. 2014;6(1):6–11.
 36. Yu D. General guidelines for use of anti-tumor necrosis factor alpha agents in ankylosing spondylitis and in peripheral and non-radiographic axial spondyloarthritis. *UpToDate*. 2015.
 37. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun 1;70(6):905–8.
 38. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(9):333.
 39. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. In: Maxwell LJ, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
 40. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Lagana B, Petrella L, et al. Indirect Comparison Between Subcutaneous Biologic Agents in Ankylosing Spondylitis. *Clin Drug Investig*. 2015 Jan 12;35(1):23–9.
 41. Migliore A, Bizzi E, Massafra U. Indirect comparison of the effects of anti-tnf biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *Value heal*. 2014 nov;17(7):a555.
 42. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: Systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1):S45–52.
 43. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):661–7.



44. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Feb;20(9):333.
45. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester G-R, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology*. 2011 Sep 1;50(9):1690–9.
46. RUDWALEIT M, CLAUDEPIERRE P, WORDSWORTH P, CORTINA EL, SIEPER J, KRON M, et al. Effectiveness, Safety, and Predictors of Good Clinical Response in 1250 Patients Treated with Adalimumab for Active Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Apr 1;36(4):801–8.
47. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov 1;69(11):2002–8
48. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. 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.
49. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1107–11.
50. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan 1;70(1):157–63.
51. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 29(6):1010–3.
52. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan 10;74(1):52–9.
53. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, Bos R, Efde M, Chaudhry RN, et al. Spinal Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF- α Blocking Therapy: A Prospective Longitudinal Observational Cohort Study. 2015 Apr 16;10(4):e0122693.
54. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R104.
55. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan;60(1):93–102.
56. Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2215–25.
57. Zhang J-R, Liu X-J, Xu W-D, Dai S-M. Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors on new bone formation in ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine*. 2016;83(3):257–64.
58. Nigil Haroon N, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha



- inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(2):155–61.
59. Fafá BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* 2015 May 8;34(5):921–7.
 60. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res.* 2015;76(8):419–27.
 61. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Balsa A, Martín-Mola E, Seoane-Mato D, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology.* 2016 Jul;55(7):1188–94.
 62. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39–47.
 63. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):668–77.
 64. Benedict A, Ishak J, Gal P, Proskorovsky I, Cappelleri JCC, Everiss T, et al. Comparative Analysis of the Effectiveness of anti-TNF Therapies in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Using Novel Statistical Techniques. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun 9;74(Suppl 2):270.3-271.
 65. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1241–8.
 66. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534–48.
 67. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 31;annrhumdis-2016-210023.
 68. Golimumabe para o tratamento da espondilite ancilosante. 2016. Available from: [//conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_EA_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_EA_final.pdf)
 69. Song I-H, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 31(4 Suppl 78):S37-42.
 70. Song I-H, Althoff CE, Haibel H, Hermann K-GA, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1212–5.
 71. Lunzer R. Is anti-TNF tapering possible in patients with axial spondyloarthritis? A systematic literature review: Kommentar. *J fur Miner.* 2016;23(1):26–7.
 72. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44.



73. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb 1;69(2):325–31.
74. Franca ILA, Ribeiro ACM, Aikawa NE, Saad CGS, Moraes JCB, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology*. 2012 Nov 1;51(11):2091–8.
75. Viegas Brenol C, Henrique da Mota LM, Afonso Cruz B, Salviato Pileggi G, Alves Pereira I, Stange Rezende L, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Jan;53(1):13–23.
76. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler 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.



APÊNDICE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1 LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO DE ESCOPO COM OS ESPECIALISTAS

1.1 Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da Espondilite Ancilosante (EA):

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de EA vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT EA, conforme Portaria SAS/MS nº 640, de 24 de julho de 2014;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: ibuprofeno, naproxeno, sulfassalazina, metilprednisolona, metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe;
- O golimumabe foi incorporado em março/2016 para tratamento da EA, conforme relatório disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_EA_CP_06_2016.pdf

1.2 Busca por Diretrizes nacionais e internacionais nas seguintes bases:

- NICE guidelines (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=CG>) = nenhuma diretriz localizada
- National Guideline Clearinghouse – <http://www.guideline.gov> = 10 diretrizes localizadas, recomendando uso do certolizumabe pegol e golimumabe, além dos medicamentos já disponíveis pelo PCDT vigente.
- Guideline International Network – <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library> = nenhuma diretriz localizada
- Sociedade Brasileira de Reumatologia - <http://www.reumatologia.com.br/PDFs/RBR533PT.pdf> - 1 diretriz localizada, recomendando uso do golimumabe, além dos medicamentos já disponíveis pelo PCDT vigente.
- Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB) - <http://diretrizes.amb.org.br/tag/sociedade-brasileira-de-reumatologia/> - 1 diretriz localizada, recomendando uso do golimumabe, além dos medicamentos já disponíveis pelo PCDT vigente.

2 BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com espondiloartropatias axial e periférica não psoriásicas, ambos os sexos e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente (e incorporar as recomendações referentes ao uso do golimumabe, já avaliado pela CONITEC, conforme relatório de recomendação disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_EA_final.pdf)



A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas seguintes perguntas PICO:

Quadro 1: Pergunta PICO

População	Pacientes com espondilite anquilosante
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas:

Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 01/09/2016	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2014/04/06, Humans, English, Portuguese, Spanish	11	3 Motivo das exclusões: 8 artigos não avaliam desfechos terapêuticos na EA
Embase	'ankylosing spondylitis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [6-4-2014]/sd	59	21 Motivo das exclusões: 17 artigos não avaliam pacientes com EA; 21 a artigos não avaliam desfechos terapêuticos na EA
Cochrane Library	ankylosing spondylitis in Title, Abstract, Keywords	12	5 Motivo das exclusões: 2 artigos fornecem protocolo de estudos; 5 artigos não avaliaram pacientes com EA
LILACS	tw:(espondilite anquilosante) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND year_cluster:("2012" OR "2013"))	26	2 Motivo das exclusões: 8 artigos não avaliaram pacientes com EA; 2 artigos são relatos de casos; 3 artigos são revisões simples da literatura; 11 artigos não avaliam desfechos terapêuticos na EA

Quadro 3: Busca sobre intervenções terapêuticas - ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 01/09/2016	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial, From 2014/04/06, Humans, English, Portuguese, Spanish	13	8 Motivo das exclusões: 2 artigos com desfecho cardiovascular substituto; 1 artigo na população chinesa apenas; 2 artigos não avaliaram desfechos clínicos da EA



Embase	'ankylosing spondylitis'/exp AND 'therapy'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [5-4-2014]/sd	50	23 Motivo das exclusões: 15 artigos não avaliam pacientes com EA; 12 artigos não avaliam desfechos terapêuticos na EA
--------	---	----	--

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre diagnóstico e dados nacionais sobre a doença (Quadro 4 e 5):

Quadro 4: Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 02/09/2016	"Spondylitis, Ankylosing/diagnosis"[Mesh] Filters: Practice Guideline, Government Publications, Guideline, Consensus Development Conference, NIH, Consensus Development Conference, Systematic Reviews, From 2014/04/06, Humans, English, Portuguese, Spanish	11	1 Motivo das exclusões: 4 artigos não avaliam pacientes com EA; 6 artigos não avaliam desfechos diagnósticos na EA
National Guideline Clearinghouse	"Ankylosing Spondylitis" – 2014-2016 https://www.guideline.gov/search?q=Ankylosing+Spondylitis&f_dateRangeFrom=2015&f_dateRangeTo=2016	3	2 Motivo das exclusões: 1 artigo não avaliou pacientes com EA

Quadro 5: Busca por dados nacionais

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] AND brazil Filters: From 2014/04/06, Humans	11	2 Motivo das exclusões: 4 artigos não avaliam pacientes com EA; 5 artigos não avaliam desfechos diagnósticos na EA

Foram encontradas 196 referências, 65 foram selecionadas conforme critérios descritos acima, sendo 20 repetidas nas bases de dados, totalizando 45 referências incluídas. Da busca por ECR, 12 estudos foram selecionados, mas não referenciados, pois estavam incluídos nas metanálises e revisões sistemáticas selecionadas (tabela 1).

Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate*, versão 24.5 (4 referências), 2 livros texto e 12 referências de conhecimento dos autores. Da versão anterior do PCDT, 28 referências foram mantidas e as demais excluídas e/ou atualizadas.



Tabela 1: revisões sistemáticas/metanálises de biológicos com desfechos clínicos e estruturais de espondilite anquilosante e/ou espondiloartrite axial.

Estudo/denominação de doença	Número de estudos e/ou indivíduos	Intervenção	Comparador	Resultados
Baji P, et al. 2014(42); espondilite anquilosante	13 estudos; 2.575 indivíduos	Anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e infliximabe biosimilar)	Placebo*	ASAS20 na semana 12, OR 4,35-6,74 ($P<0,05$) e na semana 24, OR 4,53-7,20 ($P<0,05$); evento adverso grave, OR 0,69-2,71 ($P>0,05$)
Lin S, et al. 2014(35); espondilite anquilosante	3 estudos; 187 indivíduos	Anti-TNF (infliximabe) + metotrexato	Anti-TNF (infliximabe) [§]	ASAS20 RR 1,16 (0,88-1,52) e ASAS40 RR 1,37 (0,84-2,23) em mais de 18 semanas; interrupção por efeitos colaterais RR 1,89 (0,71-5,02)
Migliore A, et al. 2014(41); espondilite anquilosante	6 estudos	Anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe)	Placebo	ASAS20 dos anti-TNF foi superior ao placebo em 12 semanas ($P<0,05$); infliximabe apresenta 67,6% de probabilidade de ser o melhor anti-TNF; não houve diferença nas comparações indiretas entre anti-TNF.
Benedict A, et al. 2015(64); espondiloartrite axial não radiográfica	4 estudos	Etanercepte (2 estudos)	Adalimumabe (1 estudo) e certolizumabe pegol (1 estudo)	Variações de BASDAI e BASFI foram semelhantes entre os grupos em 12 semanas
Migliore A, et al. 2015(40); espondilite anquilosante	5 estudos; 1.112 indivíduos	Anti-TNF subcutâneos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe)	Placebo	ASAS20 de todos os anti-TNF subcutâneos foi superior ao placebo em 12 semanas; golimumabe apresenta maior probabilidade (41,3%) de ASAS20 em 12 semanas; nenhum anti-TNF foi superior aos demais comparados dois a dois
Lunzer R. 2016(71); espondiloartrite axial	8 estudos (espondilite anquilosante): 6 observacionais e 2 de intervenção	Anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe)	Não se aplica: revisão sistemática qualitativa (sem	BASDAI<4 após redução do anti-TNF: 53-100%;



			metanálise)	espaçamento foi mais comum do que redução da dose administrada.
Zhang J, et al (59); espondilite anquilosante	15 estudos (ensaios clínicos e estudos de coorte); 461 indivíduos	Anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe 50mg e 100mg, infliximabe)	Não se aplica: revisão sistemática qualitativa (sem metanálise).	Lesão inflamatória inicial esteve associada a novo sindesmófito em 2 anos (OR 1,9-4,6, $P < 0,05$); 4 estudos com 2 anos de seguimento demonstraram efeito nulo dos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) na progressão radiográfica (quando comparados a coortes históricas com doença menos ativa - OASIS e GESPIC)(52,76); 3 estudos com ≥ 4 anos de seguimento demonstraram efeito inibitório dos anti-TNFs (não especificados) na neoformação óssea

TNF: fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*); ASAS: avaliação da espondiloartrite (*assessment of spondyloarthritis*); OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; BASDAI: índice de atividade de espondilite anquilosante de Bath (*Bath ankylosing spondylitis activity index*); BASFI: índice funcional de espondilite anquilosante de Bath (*Bath ankylosing spondylitis functional index*); OASIS: estudo internacional de desfecho em espondilite anquilosante (*outcome in ankylosing spondylitis international study*); GESPIC: coorte inicial alemã em espondiloartrite (*german spondyloarthritis inception cohort*).

*Em dois estudos, além de placebo, um terceiro grupo recebeu o mesmo anti-TNF com posologia diferente (etanercepte 25mg, 2x/semana, 50mg, 1x/semana, placebo; golimumabe 50mg/4 semanas, 100mg/4 semanas, placebo).

§Em apenas um estudo, houve placebo em substituição ao metotrexato.



APÊNDICE 2
BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX - BASDAI

(versão validada para o Português)

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

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

0 _____ 10 cm
Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm
Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm
Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm
Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm
Nenhum Intenso

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

0h _____ 30min _____ 1h _____ 1h 30min _____ 2h

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



Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS

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

ASDAS – PCR	$0.12 \times \text{Dor axial} + 0.06 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação do Paciente} + 0.07 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.58 \times \text{Ln (PCR+1)}$
ASDAS - VHS	$0.08 \times \text{Dor axial} + 0.07 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação do Paciente} + 0.09 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.29 \times \sqrt{\text{VHS}}$

$\sqrt{\text{VHS}}$, raiz quadrada da velocidade de hemossedimentação (mm/h); Ln (PCR+1), logaritmo natural da proteína C reativa (mg/L) + 1.
Dor axial, avaliação do paciente, duração da rigidez matinal e dor/edema periféricos são avaliados em escala analógica (de 0 a 10 cm) ou em uma escala numérica (de 0 a 10).
Dor axial (questão 2 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?"
Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASDAI): "Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?"
Avaliação do paciente: "Quão ativa esteve a sua espondilite em média na última semana*?"
Dor/edema periférico (questão 3 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?"

*Tradução literal não validada para o português

Doença inativa	< 1,3
Atividade de doença moderada	1,4 -2,0
Atividade de doença alta	2,1 – 3,5
Atividade de doença muito alta	>3,5



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
NAPROXENO, SULFASSALAZINA, METOTREXATO, ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, GOLIMUMABE E
INFLIXIMABE

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

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

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

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

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

- sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

- efeitos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue (aumentam os riscos de sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);

- naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria C quando utilizado no primeiro e segundo trimestres de gestação (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria D quando utilizado no terceiro trimestre de gestação ou próximo ao parto (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

efeitos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;

- metotrexato: medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar);

-



- efeitos adversos do metotrexato: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioletas, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; efeitos adversos mais raros e dependentes da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de áreas da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele. Também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;

- efeitos adversos do adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe: reações no local da aplicação (como dor e coceira), dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial até reações mais graves, que incluem infecções oportunistas fúngicas e bacterianas como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Sim Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- Naproxeno
- Sulfassalazina
- Metotrexato
- Adalimumabe
- Etanercepte
- Golimumabe
- Infliximabe

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

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

NOTA 2 – A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

