

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Agentes biológicos no tratamento da
espondiloartrite axial: impacto na atividade da
doença e na qualidade de vida dos doentes**

Susana Maria Cardoso Moreira

M

2018



Susana Maria Cardoso Moreira Nº aluno: 200905227

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Endereço eletrónico: susymcmoreira@hotmail.com

**AGENTES BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ESPONDILOARTRITE AXIAL:
IMPACTO NA ATIVIDADE DA DOENÇA E NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES**

Revisão bibliográfica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Ano letivo 2017/2018

Orientador: Dr. Álvaro Ferreira

Assistente Graduado de Medicina Interna

Unidade de Imunologia Clínica

Professor Associado Convidado do ICBAS

Porto, Maio de 2018

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Álvaro Ferreira, pela sua orientação científica e pela total disponibilidade e atenção que me dedicou, ao longo deste trabalho.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, pelo apoio e por todos os bons momentos e os sorrisos partilhados.

À minha família, pelos bons valores transmitidos e pelo apoio incondicional, em todos os momentos. Aos meus Pais, que estiveram sempre disponíveis quando precisei de ajuda. Ao meu Marido e à minha Filha, que entenderam e colmataram as minhas ausências, retribuindo com o carinho e o alento, que me permitiram superar as dificuldades e perseverar na dedicação à Tese, ao Curso e ao Sonho.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE: Anti-Inflamatórios Não-Esteroides

APs: Artrite Psoriática

ASAS: Assessment Of Spondyloarthrites International Society (Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites)

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Índice De Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante)

ASI: Articulações Sacroilíacas

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life (Índice De Qualidade de Vida da Espondilite Anquilosante)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Índice de Atividade de Doença da Espondilite Anquilosante de Bath)

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Índice Funcional da Espondilite Anquilosante de Bath)

BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis Global score (Índice Global da Espondilite Anquilosante de Bath)

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Índice De Metrologia de Espondilite Anquilosante de Bath)

DII: Doença Intestinal Inflamatória

EA: Espondilite Anquilosante

ECR: Estudo Controlado E Randomizado

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HRQoL: Health Related Quality Of Life (Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde)

IL: interleucina

OMS: Organização Mundial De Saúde

PNU: Polimorfismos de Nucleotídeo Único

QV: Qualidade De Vida

RMN: Ressonância Magnética

RRP: Resultados Relatados pelo Paciente

SpA: Espondiloartrite

SpAx: Espondiloartrite Axial

SpAxR: Espondiloartrite Axial Radiográfica

SpAxNr: Espondiloartrite Axial Não Radiográfica

SpAxP: Espondiloartrite Axial Psoriática

TNF α : Fator de Necrose Tumoral alfa

VAS: Visual Analogue Scale (Escala Visual Analógica)

RESUMO

Introdução: A Espondiloartrite axial (SpAx) é uma doença inflamatória crónica, autoimune, que afeta, essencialmente, o esqueleto axial, provocando erosões e alterações osteoproliferativas nas articulações sacroilíacas e/ou coluna vertebral. Os antiinflamatórios não-esteroides (AINE) continuam a ser a classe de fármacos de primeira linha no tratamento da SpAx. Na ausência ou limitação na resposta, os anti-TNF α são os agentes biológicos de referência no tratamento da SpAx, sendo muito eficazes no alívio dos sintomas. Embora continue em análise, os estudos recentes não encontraram impacto dos Anti-TNF α na ossificação da coluna vertebral. Como alternativa, outros agentes recentemente aprovados, têm obtido resultados mais promissores. Os resultados do tratamento são avaliados através de escalas baseadas na atividade da doença, como o “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score” (ASDAS) e “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI), e o impacto na sua qualidade de vida é avaliado pela escala “Health Related Quality of Life” (HRQoL).

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sistemática para avaliar o impacto do tratamento continuado com agentes biológicos, na atividade da doença e na qualidade de vida dos doentes com Espondiloartrite axial, através das escalas de avaliação: ASDAS, BASDAI e HRQoL.

Método: Pesquisa sistemática e seleção de estudos clínicos, estudos de caso e artigos de revisão, sobre os efeitos do tratamento continuado com agentes biológicos, na atividade da doença e na qualidade de vida dos doentes com Espondiloartrite axial. Procedeu-se a uma revisão de artigos científicos indexados no sistema Pubmed/Medline, publicados nos últimos 10 anos.

Conclusões: Os agentes inibidores do TNF α melhoraram os sintomas axiais e periféricos dos doentes com SpAx no BASDAI e ASDAS, reduziram a inflamação da coluna vertebral em RMN e mostraram ainda um efeito benéfico sustentado, ao longo de vários anos, na qualidade de vida, avaliada pelo ASQoL e SF-36. Uma questão relevante, que se mantém e não foi confirmada, é se os inibidores do TNF α podem controlar a progressão da doença e ossificação da coluna vertebral. As novas terapias, nomeadamente um inibidor da Interleucina-23 (IL-23) e um inibidor da IL-17, mostraram melhorias clínicas e da inflamação detetada pela RMN. O inibidor da IL-17 é considerado como a primeira terapia promissora direcionada, no entanto, serão necessários mais estudos para melhor concluir sobre a sua eficácia.

Palavras-chave (MeSH do Index Medicus): Espondiloartrite axial, tratamento, agentes biológicos, atividade da doença, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Axial spondyloarthritis (SpAx) is a chronic, autoimmune inflammatory disease that essentially affects the axial skeleton, causing erosions and osteoproliferative changes in the sacroiliac joints and / or spine. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the class of first-line drugs in the treatment of SpAx. In the absence or limitation of response, anti-TNF α are the biological reference agents in the treatment of SpAx and are very effective in relieving symptoms. Although still under review, recent studies have found no impact of Anti-TNF α on ossification of the spine. Alternatively, other recently approved agents have obtained more promising results. The results of the treatment are evaluated through scales based on disease activity, such as the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and the impact on their quality of life is assessed by the "Health Related Quality of Life" scale (HRQoL).

Objective: To perform a systematic literature review to assess the impact of continuous treatment with biological agents on disease activity and quality of life of patients with axial Spondyloarthritis, using the ASDAS, BASDAI and HRQoL evaluation scales.

Method: Systematic review and selection of clinical studies, case studies and review articles on the effects of continued treatment with biological agents on disease activity and quality of life of patients with Axial Spondyloarthritis. A review of scientific articles indexed in the Pubmed / Medline system published in the last 10 years was carried out.

Conclusions: TNF α inhibitors improved the axial and peripheral symptoms of SpAx patients, in BASDAI and ASDAS, reduced spinal inflammation in MRI and also had a sustained beneficial effect, over several years, on the quality of life, as assessed by ASQoL and SF-36. One relevant issue, which remains and has not been confirmed, is whether TNF α inhibitors can control disease progression and ossification of the spine. New therapies, particularly an inhibitor of interleukin-23 (IL-23) and an inhibitor of IL-17, showed clinical improvement and in the inflammation detected by MRI. The IL-17 inhibitor is considered to be the first promising targeted therapy, however, further studies will be needed to better conclude on its efficacy.

Keywords (MeSH of Index Medicus): Axial spondyloarthritis, treatment, biological agents, disease activity, quality of life.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE GRÁFICOS	VII
INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ESPONDILOARTRITE AXIAL	VII
1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
3. O CONCEITO E CLÍNICA DA ESPONDILOARTRITE AXIAL	11
3.1. MANIFESTAÇÕES IMAGIOLÓGICAS E ATIVIDADE DA DOENÇA	12
4. QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL	15
5. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ESPONDILOARTRITE AXIAL	17
6. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E TRATAMENTO	18
7. A TERAPIA BIOLÓGICA: IMPACTO NA ATIVIDADE DA DOENÇA E NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES	19
7.1. INIBIDORES DO TNFA	19
7.2. OUTROS AGENTES BIOLÓGICOS	25
8. CONCLUSÕES	28
APÊNDICE	30
BIBLIOGRAFIA	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Critérios de classificação da Espondiloartrite axial do grupo ASAS	31
Figura 2: Tipos de Espondiloartrites	32
Figura 3: Critérios Modificados de Nova York (1984), para Espondilite Anquilosante	33
Figura 4: Sacroilite radiológica e na RMN	34
Figura 5: Lombalgia inflamatória de acordo com os vários critérios	35
Figura 6: Progressão da Espondiloartrite axial não radiográfica pa Espondilite Anquilosante: Dados do GESPIC	36
Figura 7: Recommendations ASAS-EULAR para o tratamento de pacientes com SpAx com bDMARDs	39
Figura 8: Algoritmo baseado nas recomendações ASAS-EULAR para a abordagem da SpAx... ..	40

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Pontuação na ASQoL, de acordo com variáveis demográficas	37
Tabela II: Pontuações na ASQoL, de acordo com variáveis clínicas	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Resposta ASAS40 após 12 a 16 semanas de tratamento de doentes com SpAxNr com agentes anti-TNF α	41
Gráfico 2: Taxas de resposta ao ustekinumab, na semana 24, no estudo TOPAS (n=20)	42
Gráfico 3: Desfechos primários e secundários, ao longo do tempo, em doentes que receberam secukinumab 2x10 mg/kg	43

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ESPONDILOARTRITE AXIAL	44
--	-----------

1. INTRODUÇÃO

A espondiloartrite (SpA) representa uma condição caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas, anormalidades laboratoriais e de imagem características⁽¹⁾, tratando-se de uma família de desordens reumáticas crónicas de inflamação articular, incluindo a espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (APs), artrite reativa, espondiloartrite indiferenciada e artrite relacionada com a doença inflamatória intestinal (DII)^{(2) (3)}.

A espondiloartrite axial (SpAx) refere-se à inflamação predominante na coluna e/ou articulações sacroilíacas (ASI) e é caracterizada clinicamente por dor lombar inflamatória e rigidez que pode melhorar com o exercício físico. As alterações sacroilíacas nas radiografias convencionais são, há muito tempo, um elemento-chave da classificação da EA, agora considerado um subconjunto da SpAx⁽⁴⁾. Alguns autores sugeriram, recentemente, dividir a SpAx em formas radiográficas (SpAxR) ou não radiográficas (SpAxNr) dependendo da presença ou ausência de alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas. Desta forma, os doentes tradicionalmente classificados como EA seriam considerados SpAxR⁽⁴⁾.

A EA, em especial, está associada a custos diretos e indiretos significativos, que variam de país para país, e que aumentaram bastante desde a introdução da terapia biológica com inibidores do fator de necrose tumoral alfa. A relação custo-eficácia dos agentes biológicos é controversa, embora os estudos de custo-eficácia precisem considerar o impacto potencial dos tratamentos na qualidade de vida (QV) e consequente impacto na atividade laboral⁽⁵⁾. Na verdade, a incapacidade e consequente necessidade de subsídios de doença ou reformas antecipadas por invalidez, devem ser ponderadas nos custos.

Esta doença provoca uma diminuição da qualidade de vida e um alto impacto socioeconómico, tanto para o paciente quanto para a sociedade. Um tratamento adequado incluindo educação, exercícios de fisioterapia e fármacos, é essencial para controlar adequadamente a doença^{(6) (7)}. A remissão e/ou a baixa atividade da doença devem ser o alvo da terapia na SpAx. Com a introdução, nos últimos anos, de agentes biológicos eficazes e tratamentos sintéticos específicos, destinados a inibir citocinas chave e vias intracelulares, o objetivo de remissão clínica tornou-se um alvo viável nestas condições⁽⁸⁾.

Esta revisão irá discutir vários aspectos da espondiloartrite axial, com foco nas implicações e apresentações clínicas desta entidade patológica e as orientações de tratamento com consequente impacto na vida do doente^{(9) (10) (11)}. Esta revisão incidirá principalmente em doentes com EA, pelo facto de existir um maior número de artigos científicos sobre esta

entidade, por ser mais frequente e por acarretar mais alterações clínicas, nomeadamente radiográficas.

Tal como o título indica, nesta revisão, concentro-me no uso de agentes biológicos, essencialmente anti-TNF α , e seu impacto na atividade da doença e na qualidade de vida dos doentes. Os efeitos desses agentes sobre as manifestações periféricas e extra-articulares também são discutidos, assim como os agentes biológicos alternativos e emergentes neste campo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho baseou-se numa pesquisa sistemática e seleção de estudos clínicos, estudos de caso e artigos de revisão, sobre os efeitos do tratamento continuado com agentes biológicos, na atividade da doença e na qualidade de vida dos doentes com Espondiloartrite axial. Procedeu-se a uma revisão de artigos científicos indexados no sistema Pubmed/Medline, publicados nos últimos 10 anos (entre 2007 e 2017). Como descritores foram usados os termos “axial spondyloarthritis”, “treatment”, “biologic agents”, “quality of life”, e “disease activity”, de acordo com a disponibilidade de vocábulos indicados pelo sistema Mesh. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

3. O CONCEITO E CLÍNICA DA ESPONDILOARTRITE AXIAL

A espondiloartrite axial é uma doença reumática inflamatória com apresentação clínica diversa, que se refere a um grupo inter-relacionado de distúrbios que compartilham um fundo genético geral, com o principal antigénio do complexo de histocompatibilidade de classe 1 (HLA-B27) e características clínicas e radiológicas comuns ^{(6) (12)}. Este grupo foi inicialmente dividido em cinco subtipos, incluindo espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (APs), artrite associada à doença intestinal inflamatória (DII), artrite reativa e SpA indiferenciada. A SpAx afeta principalmente o esqueleto axial, levando a erosões e alterações ósseas proliferativas nas articulações sacroilíacas (ASI) e/ou na coluna vertebral, com início antes dos 45 anos.

A dor lombar crónica é o principal sintoma da doença, de natureza inflamatória, com rigidez pronunciada e melhoria das mesmas com o exercício físico (Figura 1). As outras características clínicas são a oligoartrite assimétrica, entesite, dactilite e manifestações extra-esqueléticas específicas, como uveíte anterior, psoríase e DII crónica (em ordem decrescente de prevalência) ^{(12) (13) (14) (15)}.

A EA afeta principalmente homens jovens adultos e caracteriza-se por mudanças estruturais nas ASI, sendo considerada parte do grupo da "espondiloartrite axial". O grupo sem alterações estruturais nas ASI é denominado "SpA axial não-radiográfica" (SpAxNr). A EA causa dor severa, afeta inicialmente as articulações sacroilíacas e, em estagios posteriores, a coluna vertebral. Também pode ocorrer o envolvimento de outros sistemas, como envolvimento pulmonar e cardiovascular, lesões neurológicas, havendo um número considerável de doentes com osteoporose, o que resulta em cifose torácica ⁽¹⁶⁾ (Figura 2).

Muitos dos dados emergentes mostram que a SpAx, durante seu curso, tende a associar-se ao desenvolvimento de algumas comorbidades; em particular, com doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, osteoporose e perturbações depressivas. Os profissionais de saúde em contextos não especializados nem sempre reconhecem os sinais e sintomas da SpAx, particularmente os sintomas da coluna vertebral, que podem ser erroneamente atribuídos a outras causas de dor lombar. Este facto provoca atrasos significativos no diagnóstico e tratamento da doença e comorbidades relacionadas, com conseqüente progressão da doença e incapacidade, comprometendo a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes ⁽¹⁾.

3.1. Manifestações imagiológicas e atividade da doença

Historicamente, os doentes eram reconhecidos por uma postura característica inclinada e pela presença de sindesmófitos em radiografias da coluna vertebral. Mais tarde, a sacroilite radiográfica tornou-se um achado crucial no diagnóstico e classificação dos doentes⁽⁴⁾.

De acordo com os critérios de Nova York, de 1984, o item radiográfico é definido pela presença de sacroilite bilateral, de grau 2-3, ou sacroilite unilateral, de grau 3-4⁽¹⁷⁾. Uma das principais limitações desses critérios é que as mudanças radiográficas nas ASI podem demorar vários anos a ser detetáveis (Figura 3).

Apenas recentemente foi devidamente reconhecido que a sacroilite radiográfica é um achado tardio no curso da doença de muitos doentes. A ressonância magnética (RMN) pode mostrar sinais de inflamação muito mais cedo do que as radiografias mostram os danos estruturais e o diagnóstico pode ser realizado com base num padrão clínico típico, mesmo na presença de exames de imagem normais^{(4) (6)} (Figura 4). O termo SpAx compreende todo o espectro de doentes com sacroilite radiográfica (EA ou SpAxR) e sem sacroilite radiográfica (SpAxNr)⁽⁴⁾. A RMN passou a ser usada como forma de detecção precoce de inflamação das ASI e/ou da coluna, para identificar doentes com características de SpAx que não cumprem os critérios modificados da Classificação de Nova York, ou seja, SpAxNr⁽¹⁸⁾.

Em 2009, a Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS) desenvolveu critérios para a classificação de doentes com SpAx, incluindo os com SpAxNr^{(19) (20)}. O último grupo inclui os doentes que satisfazem os critérios clínicos ASAS para SpAx (ou seja, HLA-B27 positivo e duas outras características de SpAx), na ausência de sacroilite radiográfica, bem como aqueles que têm inflamação ativa nas ASI, que é detetada por RMN antes que a sacroilite radiográfica se desenvolva, mas sem danos nas radiografias convencionais⁽¹⁴⁾. Os critérios de classificação também foram desenvolvidos para SpA periférica e, portanto, esta nova abordagem de classificação diferenciou duas manifestações predominantes de SpAx^{(20) (21)} (figura 5).

Os doentes com SpAxNr são mais frequentemente do sexo feminino e têm marcadores inflamatórios mais baixos do que os doentes com EA⁽¹⁷⁾. Embora os doentes com SpAxNr tenham menor duração da doença e não apresentem alterações radiológicas, eles manifestam uma carga substancial da doença, com atividade autorreferida e prejuízos funcionais comparáveis aos encontrados em doentes com doença radiográfica⁽¹²⁾.

A história natural da SpAx não está completamente compreendida. Alguns estudos, sugeriram que a SpAxNr represente uma forma de EA que é encontrada num estadio mais

precoce de uma entidade única, uma vez que se detetou progressão de alguns doentes para EA, ao longo do tempo (Figura 6). No entanto, existe um grande número de doentes que não progride para EA, ou seja, para sacroilite radiográfica, ao longo da duração destes estudos ⁽¹⁷⁾. Da mesma forma, nem todos os doentes com sacroilite radiográfica desenvolvem sindesmófitos. Além disso, estudos e ensaios recentes lançaram a dúvida sobre a confiabilidade do estabelecimento de anormalidades radiográficas ⁽²²⁾ ⁽²³⁾. A identificação de genes e de outras diferenças entre os dois grupos, levou ao conceito de SpAxNr como entidade distinta da doença ⁽²⁴⁾.

A presença de HLA-B27 apoia um diagnóstico de EA, mas não é considerado um teste de triagem geral para dor da coluna vertebral e a sua associação com a gravidade da EA é questionável ⁽²⁵⁾. Um estudo recente mostrou que os doentes HLA-B27-positivos com EA apresentaram uma duração significativamente maior da doença, marcadores mais altos de atividade da doença, estado funcional inferior, pior qualidade de vida e mais manifestações extra-articulares ⁽²⁶⁾. O HLA-B27 foi também associado a maior gravidade da doença em doentes com dor precoce na coluna dorsal e/ou inflamação nas ASI em RMN ⁽¹¹⁾.

A atividade da doença é avaliada pelo Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), em que os parâmetros utilizados são: dor na coluna lombar (questão 2 do BASDAI), Paciente Global, Dor periférica/inflamação (questão 3), Duração da rigidez matinal (questão 6), Proteína-C-reativa em mg/l [ou velocidade de sedimentação] ⁽²⁷⁾. Estes parâmetros são usados em fórmulas de cálculos que se encontram em anexo. Vários estudos demonstraram que scores elevados de atividade de doença no ASDAS estavam associados a progressão rápida de manifestações radiográficas vertebrais ou nas ASI e/ou inflamação em RMN, principalmente em homens ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾.

O curso da EA é geralmente progressivo com a consequente deterioração da capacidade funcional e incapacidade relacionada com a anquilose da coluna vertebral e envolvimento das articulações coxofemorais ⁽⁶⁾. As variáveis clínicas, como a atividade da doença e a gravidade dos sintomas, influenciam o curso da doença, o que, por sua vez, afeta a qualidade de vida. Não obstante, o curso da SpAx é variável e vários estudos mostraram que o padrão previsível pode surgir na primeira década da doença. Isto foi sugerido por Carette et al ⁽³²⁾, que relataram os achados clínicos de 51 doentes com EA, com uma duração média de doença de 38 anos, num estudo prospetivo, iniciado em 1947, com seguimento final em 1980.

O diagnóstico e a gestão da doença melhoraram bastante com a introdução de novas técnicas de imagem e regimes farmacológicos, que aumentam o potencial de uma remissão clínica ⁽³³⁾. No entanto, se não for tratada, a EA pode resultar em dano grave e

incapacidade ou mesmo maior mortalidade, muitas vezes relacionada com o envolvimento cardiovascular ⁽³⁴⁾. A progressão pode continuar durante uma fase da vida dos doentes, em que se espera que sejam ativos economicamente. No entanto, uma proporção considerável de doentes necessita de assistência médica frequente, de subsídios de doença por incapacidade temporária para o trabalho ou mesmo de reformas por invalidez, sofrendo ainda maiores dificuldades sociais e psicológicas, associadas à depressão ^{(35) (36) (37) (38)}.

4. QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL

Poucos estudos investigaram mudanças na qualidade de vida durante o curso da SpAx e, a maioria dos que existem, refere-se a doentes com EA. Os estudos que investigaram a QV dos doentes com EA, usaram instrumentos genéricos, SF-36, os específicos da doença, ASQoL e, certos parâmetros foram identificados como preditores ou correlatos de QV, incluindo variáveis demonstrativas de fundo, parâmetros de doença, fatores psicossociais e avanços na gestão e tratamento da EA ^{(35) (36) (37) (38) (39) (40)}.

Vários autores de estudos encontraram maior comprometimento na QV nos doentes com EA. A QV física e mental foi notavelmente prejudicada. Curiosamente, mulheres com EA relataram QV mais baixa do que os homens. A maioria dos doentes com EA relatou alterações nas atividades diárias, principalmente no que se refere à habilidade física ^{(41) (42) (43) (44) (45)}. No estudo transversal de Bodur et al. ⁽³⁵⁾ com 962 doentes com EA, a QV foi fortemente correlacionada com os índices do BASDAI, pontuação do BASFI, fadiga e dor. A associação da QV com a atividade da doença parece ser uma realidade constante em vários estudos em diferentes países e culturas ^{(35) (39) (42) (46) (47)}.

A fadiga é uma característica clínica importante de EA presente até 60% dos doentes ⁽⁴⁸⁾. Alkan et al ⁽⁴⁹⁾, no seu estudo transversal com 110 doentes com EA, descobriram que a fadiga estava significativamente associada a todas as dimensões SF-36 da QV, também avaliada com a ASQoL ⁽³⁵⁾. Stebbings ⁽⁵⁰⁾ usou as escalas BASDAI, BASFI, ASQoL, Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire (DISQ) e a Escala Visual Analógica (VAS) da dor, e concluiu que os doentes com SpAx sentem fadiga substancial, que está associada a uma pior qualidade de vida.

Os fatores mais frequentemente associados a fadiga foram a atividade da doença e sintomas intestinais inflamatórios. Também Bianchi ⁽⁵¹⁾ usou a BASDAI no seu estudo, concluindo que a fadiga é maior em doentes do sexo feminino, associada a dor lombar inflamatória, dor nas nádegas, dor cervical e envolvimento da anca. A fadiga apresentou uma boa correlação estatística entre o BASFI e o ASQoL. Alguns autores hipotetizaram que a associação da fadiga com a saúde mental pode ser parcialmente explicada pela depressão ^{(49) (52)}. Por outro lado, Brophy et al ⁽⁵³⁾ mostraram que o principal fator associado à fadiga na EA era a dor.

Os índices de entesite estão associados à atividade da doença ^{(54) (55)}, mas esse achado não é consistente em todos os estudos ⁽⁵⁶⁾. Os estudos que utilizaram ASQoL e SF-36 como instrumentos, mostraram que a entesite influenciou negativamente a QV ^{(55) (56)}. Um estudo multicêntrico brasileiro, que envolveu 1505 doentes com SpAx (65,4% com EA), associou

a presença de entesite a um aumento notável na atividade da doença e um declínio na capacidade funcional e QV ⁽⁵⁷⁾.

Os distúrbios do sono também são queixas comuns entre os doentes com SpAx com taxas de prevalência até 69% ⁽⁵⁸⁾. As dificuldades de sono mais frequentemente relatadas são a má qualidade do sono, insónia inicial, dificuldades no despertar, síndrome da apneia obstrutiva do sono e distúrbios do sono na segunda metade da noite, devido a dor e rigidez axiais ⁽⁵⁹⁾. Hakkou et al ⁽⁶⁰⁾ mostraram que a insónia era significativamente associada a mais dor, maior atividade da doença, diminuição da função global, bem como depressão e ansiedade. Achados semelhantes foram relatados por Da Costa et al ⁽⁵⁸⁾, enquanto a pior qualidade do sono foi associada a maior atividade da doença, deterioração do estado funcional e humor deprimido. Alguns estudos mostraram que a má qualidade do sono está significativamente correlacionada com pior QV ⁽⁶¹⁾ ⁽⁶²⁾.

Um estudo brasileiro recente, analisou as variáveis demográficas e clínicas associadas à diminuição da qualidade de vida numa grande coorte brasileira de doentes com SpAx. A qualidade de vida foi analisada pelo questionário Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (Tabelas I e II).

Um aspeto importante na QV é a vida familiar e social, afetada pela EA ⁽³⁹⁾. Um estudo dos EUA ⁽⁶⁴⁾ mostrou que os doentes com EA eram 50% mais propensos a não casar e tinham 30% mais probabilidade de se divorciarem, em comparação com a população em geral. As mulheres com EA tinham menos probabilidade de ter filhos e a capacidade de parentalidade também era afetada pela EA, pois a percentagem de doentes que relataram dificuldades com a função parental foi de 77%. Outro aspecto da QV afetada nas doenças reumáticas é a relação sexual. Healey's et al. ⁽⁶⁵⁾, num estudo transversal, no Reino Unido, descreveram que 38% dos doentes com EA relataram que suas relações sexuais foram afetadas pela doença, com os homens a referir maiores problemas sexuais, com o aumento da idade.

5. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ESPONDILOARTRITE AXIAL

A SpAx é geralmente avaliada por várias escalas, quer de medidas de atividade (BASDAI, (ASDAS-CRP e ASDAS ESR), funcionalidade (BASFI), mobilidade (BASMI), bem-estar (BASG) e qualidade de vida do doente (SF-36, HRQoL, ASQoL, HAQ e EQ-5D incluindo VAS) do doente⁽⁶⁶⁾.

Recentemente, o grupo da Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS) desenvolveu o ASAS Health Index, para avaliar a saúde em doentes com todas as formas de SpA (especialmente SpAxR e SpAxNr, assim como SpA periférica). O questionário de auto-avaliação mede o funcionamento e a saúde em 17 aspectos da saúde e 9 fatores ambientais (FE) em doentes com SpA⁽⁶⁷⁾.

Os itens medem o conceito de "funcionalidade, incapacidade e saúde" - um conceito da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (Classification of Functioning, Disability and Health - ICF), que tem sido usada pela ASAS como base para definir um conjunto de itens que são típicos e relevantes para doentes com EA⁽⁶⁸⁾.

As escalas e instrumentos de avaliação da espondiloartrite axial encontram-se, no final deste trabalho, em anexo, para consulta.

6. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E TRATAMENTO

A gestão da SpAx evoluiu consideravelmente na última década ⁽⁶⁹⁾. Durante muito tempo, as terapêuticas para o tratamento da EA eram limitadas aos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), sem alternativas, levando a dificuldades na gestão dos doentes refratários e/ou intolerantes a essa classe de fármacos ⁽⁷⁰⁾. Os inibidores de TNF α (fator de necrose tumoral alfa) levaram a uma mudança dramática nesta abordagem terapêutica, entretanto aprovada para doentes sem sacroilite radiográfica ^{(70) (71) (72) (73) (74)}.

As recomendações da ASAS/EULAR sugerem que o tratamento com fármacos deve ser combinado com terapias não-farmacológicas ⁽⁷⁵⁾. A este respeito, fisioterapia e exercício são considerados componentes importantes na gestão da EA ⁽⁷⁶⁾. A revisão sistemática de van den Berg et al, ⁽⁷⁷⁾ sugeriu que os exercícios de fisioterapia, em várias modalidades, têm efeitos positivos na atividade da doença, na dor e na função de mobilidade.

Historicamente, a Assessment of SpondyloArthritis internacional Society (ASAS) elaborou dois conjuntos de recomendações de tratamento, que remontam ao tempo em que o inibidor do TNF α era a única classe de fármacos biológicos anti-reumáticos modificadores de doença (bDMARDs) e o conceito de SpAx ainda não estava bem estabelecido. Estas foram publicadas pela primeira vez em 2003 e atualizadas em 2006 e 2010 ⁽⁴⁾. O segundo conjunto foi elaborado em colaboração com a European League Against Rheumatism (EULAR) ⁽⁴⁾. Em acompanhamento do advento e aprovação de outra classe de bDMARDs, (os inibidores de IL-17) e, após a publicação de estudos que cobriram todo o espectro de SpAx ^{(78) (79)}, foram publicadas novas recomendações em 2016 ⁽⁴⁾, que se encontram resumidas nas figuras 7 e 8. As recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia foram publicadas em 2017 e seguem os mesmos princípios ⁽⁸⁰⁾.

Os novos critérios de classificação para SpAx ajudam a identificar doentes com doença precoce. No cenário da SpAx precoce, uma questão relevante é se o diagnóstico num estadio inicial da doença e, consequentemente, com gestão rápida, é realmente útil para o paciente ou não ⁽⁸¹⁾. Por outras palavras, não foi claramente demonstrado que esta abordagem poderia reduzir as consequências a longo prazo da doença, especialmente as alterações osteoproliferativas das ASI e/ou coluna vertebral e a limitação funcional ⁽⁸²⁾. Contudo, a consideração dos resultados relatados pelo paciente (RRP) e da qualidade de vida, podem orientar alocações de recursos, projetos de intervenção e tratamento farmacológico ^{(83) (84)}.

7. A TERAPIA BIOLÓGICA: IMPACTO NA ATIVIDADE DA DOENÇA E NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES

7.1. Inibidores do TNF α

Atualmente estão disponíveis cinco inibidores de TNF α para o tratamento da EA: três anticorpos monoclonais (adalimumab, infliximab e golimumab), um receptor solúvel p75 (etanercept) e um fragmento Fab peguado do anti-TNF α (certolizumab). Todos eles estão licenciados para o tratamento da EA na Europa e nos EUA e todos produzem os mesmos níveis de resposta no tratamento de EA. Uma vez que não houve comparação direta entre esses medicamentos, não há demonstração da superioridade de nenhum agente, sobre os outros, na EA ⁽⁸⁵⁾.

Vários estudos de coorte mostraram que os doentes com SpAxNr têm a mesma carga de doença que os doentes com EA, isto é, nível similar de dor, rigidez, comprometimento funcional e perda de QV ⁽⁸⁶⁾. Estas questões foram abordadas em diferentes estudos clínicos que avaliaram inibidores de TNF α em doentes com SpAxNr.

No recente ensaio clínico randomizado de van der Heijde et al ⁽⁸⁷⁾, com resultados às 12 semanas, 47 de 179 doentes tiveram resposta ASAS40, tiveram uma melhoria significativa no valor médio do HAQ-S, SF-36 e melhoria no comprometimento total do trabalho e da atividade física. Entre os doentes com SpAxNr, as respostas ASAS40 foram associadas a melhorias significativas na função física, qualidade de vida relacionada com a saúde e produtividade do trabalho.

Os dados disponíveis demonstram claramente uma redução substancial na inflamação da coluna vertebral, como mostrado pela ressonância magnética, na administração de anti-TNF α a curto e longo prazo ⁽¹⁸⁾. No entanto, uma questão relevante é se os inibidores do TNF α podem controlar a progressão da doença no que se refere ao desenvolvimento da ossificação da coluna vertebral ⁽⁸⁸⁾. Em alguns estudos, foi usado o *modified Spinal AS Score of Stoke* (mSASSS) para avaliar os scores radiográficos, contudo, o mSASSS não avalia sindesmófitos a nível torácico e apenas é avaliada a formação óssea e não as mudanças destrutivas ósseas vertebrais. Esses resultados também não foram confirmados noutra análise realizada em 334 doentes com EA ⁽⁸⁹⁾.

Numa meta-análise, realizada por Callhoff et al ⁽⁹⁰⁾, foi investigada a eficácia dos anti-TNF α versus placebo, no tratamento da EA e SpAxNr, com adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab ou infliximab, tendo sido permitido o uso de AINEs concomitantes. Os resultados foram a melhoria na atividade e funcionalidade, medida por BASDAI, BASFI e ASAS40. Num total de 20 estudos, foram incluídos na análise, dados de 3096 doentes: quinze estudos com doentes com EA, quatro com doentes com SpAxNr e um com ambos.

Em comparação com o placebo, os inibidores de TNF α melhoram a atividade da doença e a capacidade funcional clinicamente significativa para ambos os doentes com EA e SpAxNr.

Outra revisão sistemática recente, com meta-análise de ensaios controlados randomizados⁽⁹¹⁾, mostrou que o adalimumab era mais eficaz do que o placebo para a melhoria da QV e melhoria na atividade da doença, em EA. Achados semelhantes também foram relatados para certolizumab⁽⁹²⁾, etanercept⁽⁹³⁾, infliximab⁽⁹⁴⁾ (95) (16) e golimumab⁽⁹⁶⁾ (97).

McLeod C et al. (98) realizaram uma meta-análise de nove ensaios controlados randomizados (ECRs): dois estudos de adalimumab, cinco de etanercept e dois de infliximab em comparação com placebo (juntamente com o tratamento convencional) em doentes com EA. Não foram identificados ECRs que comparassem diretamente os agentes anti-TNF α . A revisão dos dados clínicos indica que, no curto prazo de 12 a 24 semanas, os três tratamentos foram clinicamente eficazes nas respostas ASAS, no BASDAI e no BASFI. As comparações indiretas dos tratamentos foram limitadas e não mostraram diferença significativa na eficácia entre os três agentes.

Migliore et al.⁽⁹⁹⁾ realizaram um ensaio controlado randomizado mais recente para comparar ASAS20 (Avaliação em Critérios de Resposta à Espondilite Anquilosante, em 20 padrões de resposta), entre agentes biológicos anti-TNF α (etanercept, infliximab e adalimumab) no tratamento de doentes com EA, conduzidos ao longo de um período de 18 anos. Todos os agentes anti-TNF α demonstraram ser mais eficazes ao induzir uma resposta ASAS20 do que o placebo, às 24 semanas, e não foram observadas diferenças ao comparar diretamente um agente anti-TNF α contra outro.

Segue-se uma descrição dos estudos analisados, para cada anti-TNF α e respetivas conclusões.

Estudos com Adalimumab:

Num update recente sobre a eficácia do adalimumab, Poddubnyy et al.⁽¹⁰⁰⁾ descrevem que este é clinicamente eficaz e razoavelmente seguro, no tratamento a curto e longo prazo, em doentes com EA que não respondem à terapêutica convencional. Dados recentes indicam boa eficácia deste também em doentes com SpAxNr mas apenas na presença de sinais objetivos de inflamação ativa. Contudo, não há respostas conclusivas sobre a capacidade deste fármaco para parar ou retardar o desenvolvimento de danos estruturais no esqueleto axial em doentes com EA ou SpAxNr. A introdução de biossimilares pode, potencialmente, reduzir os custos associados ao tratamento com adalimumab.

Haibel et al ⁽¹⁰¹⁾, num ensaio clínico, duplamente cego randomizado, registaram que 46 doentes com SpAxNr, sob adalimumab, a cada duas semanas, tiveram uma taxa de resposta ASAS20 de 54,2% em comparação com 12,5% no grupo placebo. Com a mesma metodologia do estudo anterior, Sieper et al ⁽⁷²⁾, registou apenas doentes com SpAxNr; com 192 doentes sob adalimumab ou placebo, a cada duas semanas, por 12 semanas. Este período foi seguido por uma fase de extensão aberta em que todos os doentes foram submetidos a adalimumab. Os resultados mostraram que este foi associado a uma melhor resposta ASAS40 na semana 12 em comparação com o grupo placebo (36 contra 15%). Em paralelo, houve melhoria clínica significativa, avaliada por ASDAS ou BASDAI, na inflamação das ASI na ressonância magnética e QV.

Davis et al ⁽¹⁰²⁾, num estudo duplamente cego randomizado, avaliaram o impacto do adalimumab na QV relacionada com a saúde (HRQoL) em doentes com EA ativa, durante 24 semanas, num total de 315 doentes (208 com adalimumab e 107 com placebo). Houve uma associação entre melhoria significativa na QV relacionada com a saúde (medida por SF-36 PCS e MCS e ASQoL) e as respostas clínicas ASAS. Resultados semelhantes foram encontrados por van der Heijde et al ⁽¹⁰³⁾, num estudo semelhante com duração de 3 anos.

Estudos com Certulizumab pegol:

Landewé et al, num estudo duplamente cego randomizado, com 325 doentes⁽¹⁰⁴⁾, demonstraram que a atividade da doença era semelhante entre EA e SpAxNr e que foram observadas melhorias clínicas semelhantes, em ambos os grupos de doentes. Na primeira semana e na semana 12, as respostas ASAS20 foram significativamente maiores com Certulizumab pegol 200 mg de duas em duas semanas, ou Certulizumab pegol 400 mg de quatro em quatro semanas, versus o placebo. Na semana 24, houve diferenças significativas, entre este fármaco e o placebo, no BASFI, BASDAI e BASMI. Sieper et al⁽¹⁰⁵⁾, num estudo com a mesma metodologia, relataram melhorias significativas dos doentes, desde a semana um para dor lombar noturna e ASQoL, quando comparado com o placebo, com melhorias significativas na dor lombar total a partir do dia dois. Doentes tratados com ambos os regimes de dosagem também tiveram melhorias significativamente maiores quanto à fadiga, ao sono e no SF-36 PCS, MCS. As melhorias foram semelhantes em doentes com EA ou SpAxNr.

Estudos com Etanercept:

Song et al ⁽¹⁰⁶⁾ compararam a eficácia de etanercept versus sulfasalazina, num ensaio clínico randomizado, em 76 doentes com SpAx precoce, metade da qual não apresentou

sacroilite radiográfica. Uma proporção significativamente maior de doentes atingiu a remissão parcial ASAS, após um ano de tratamento no grupo etanercept em comparação com o grupo placebo (19 vs 5%, respetivamente). Além disso, os resultados foram semelhantes entre doentes com e sem sacroilite radiográfica.

Maksymowych et al ⁽¹⁰⁷⁾, estimaram a eficácia e segurança do etanercept (ETN), após 48 semanas, também num ensaio clínico randomizado, em 225 doentes com SpAxNr inicial. Na semana 12, 208 de 225 doentes (92%) dividiram-se em dois grupos: ETN, n = 102; placebo (PBO), n = 106. A percentagem de doentes que atingiram resposta ASAS40 aumentou de 33% para 52% entre as semanas 12 e 48 para o ETN/ETN e de 15% para 53% para o PBO/ETN. As diminuições na inflamação das ASI e na proteína C reativa, correlacionaram-se com vários desfechos clínicos nas semanas 12 e 48. Na semana 12, os doentes demonstraram melhoria na produtividade, assim como na inflamação das ASI na ressonância magnética, que foi mantida até às 48 semanas.

O etanercept também foi testado por Dougados et al ⁽⁷¹⁾, num ensaio clínico, duplamente cego randomizado, com 109 doentes com SpAxNr, numa dose de 50 mg/semana, em que 106 doentes receberam placebo. Na semana 12, a proporção de resposta ASAS40 foi maior no grupo etanercept em comparação com o placebo (32 vs 16%). Além disso, houve uma redução maior nos scores baseados em RMN para a inflamação das ASI no grupo etanercept. Kneepkens et al ⁽¹⁰⁹⁾ investigaram a relação entre os níveis de etanercept e resposta clínica em doentes com EA, num estudo de coorte prospetivo observacional. A atividade da doença e a inflamação foram proporcionais aos níveis de etanercept, em doentes com EA, às 24 semanas de tratamento. A medida dos níveis de etanercept pode ajudar a identificar o tratamento excessivo e o subtratamento e, assim, otimizar a terapia com etanercept na EA.

Colina et al ⁽¹⁰⁸⁾, procuraram determinar o efeito da combinação de tratamento com etanercept e reabilitação em spa, em doentes com EA, num estudo prospetivo randomizado. O resultado primário foi uma melhoria no BASFI. O desfecho secundário foi uma melhoria na escala visual analógica do EuroQol (EQ5Dvas). Após 6 meses, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa nos escores BASFI e EQ-5Dvas, em ambos os grupos. A mudança média no valor de EQ-5Dvas mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de terapia combinada versus o grupo de monoterapia. Um regime terapêutico que combina o etanercept com um programa intensivo de reabilitação contribui para a redução da incapacidade e melhora a qualidade de vida dos doentes com EA.

Estudos com golimumab:

Deodhar et al ⁽¹¹⁰⁾, realizaram um estudo de coorte prospetivo observacional, sobre o impacto de golimumab subcutâneo, a cada quatro semanas, em doentes com EA ativa, que apresentavam distúrbio significativo do sono devido à dor subjacente. Os doentes que receberam golimumab apresentaram melhoria nas pontuações do SF-36, nas questões relacionadas com o sono, melhoria na pontuação do BASFI, na dor lombar total, dor lombar noturna e no BASDAI. Análises de regressão múltipla indicaram que a melhoria no score de dor nas costas noturna foi o preditor mais consistente de redução no distúrbio do sono, melhorando a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Heijde et al ⁽¹¹¹⁾, realizaram um ensaio clínico randomizado de fase III, com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com golimumab, na melhoria da atividade da doença, através do ASDAS, e melhoria na QV e produtividade, durante dois anos, em doentes com EA. Os resultados demonstraram que um grande número de doentes tratados com golimumab alcançaram melhoria ou inatividade da doença no ASDAS nas semanas 14 e 24, em relação ao placebo. Até à semana 104, os doentes que alcançaram ou inatividade da doença no ASDAS ou grande melhoria tiveram melhorias significativamente maiores nos scores PCS e MCS do SF-36 e na produtividade, em relação a doentes que não atingiram essas metas. De uma forma geral, os doentes tratados com golimumab atingiram uma melhoria major ou inatividade da doença no ASDAS e melhoraram a QV em comparação com o placebo.

A eficácia de golimumab, em doentes com SpAxNr, foi testada também por Sieper et al ⁽⁷⁴⁾, mais recentemente, num ensaio clínico, duplamente cego randomizado. De 197 doentes (97 receberam golimumab e 100 receberam placebo). A média de idade dos doentes foi de 31 anos e 57,1% eram do sexo masculino. As respostas ASAS20 e ASAS40, foram alcançadas por mais doentes no grupo golimumab em comparação com o grupo placebo (71,1% versus 40,0% e 56,7% versus 23,0%, respetivamente). A incidência de eventos adversos não diferiu significativamente entre os grupos.

Estudos com infliximab:

Uma meta-análise de Baji et al ⁽⁹⁵⁾ pretendia comparar eficácia e segurança dos agentes biológicos (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab e o biosimilar do infliximab) em EA. Os resultados ASAS20 provaram haver uma eficácia semelhante e um bom perfil de segurança, do tratamento com o biosimilar do infliximab, comparado com os outros biológicos. Barkham et al ⁽¹¹²⁾, realizaram um estudo duplamente cego randomizado, com infliximab, em doentes com doença precoce, com a maioria (cerca de 88%) com uma forma

não radiográfica da doença. 56% dos doentes estavam em remissão parcial na semana 16 do tratamento em comparação com 12% no grupo placebo.

Alguns dos estudos foram esquematizados em gráficos pela ASAS e são apresentados no Gráfico 1.

7.2. Outros agentes biológicos

Embora os inibidores de TNF α tenham demonstrado ser altamente eficazes na SpAx, 20 a 30% dos doentes não respondem ou respondem insuficientemente a estes agentes^{(113) (114)}. Em muitos doentes a remissão não é alcançada e o processo de ossificação da coluna vertebral não parece ser afetado por estes agentes, conforme o que é recomendado. Deste modo, há uma necessidade de terapias novas e inovadoras na SpAx e são necessários tratamentos alternativos para os doentes que têm contra-indicação para inibidores de TNF α ou que desenvolvem efeitos colaterais graves sob esses agentes⁽¹¹⁵⁾.

Análises histológicas recentes relataram a presença de células Th17 nas articulações facetárias da coluna vertebral em doentes com EA⁽¹¹⁶⁾. Além do TNF α , foram encontradas várias citocinas expressas nesses locais, como a interleucina 6 (IL-6) e IL-23⁽¹¹⁵⁾. Este facto abriu uma janela para testar agentes biológicos que não sejam inibidores de TNF α em SpAx. No entanto, a maioria dos estudos realizados não foi controlada e/ou incluiu um número limitado de doentes e apenas foram avaliados os doentes com EA (e não os doentes com SpAxNr e/ou SpAp).

Numa revisão recente, Yeremenko et al⁽¹¹⁷⁾, mostrou que, o Ustekinumab (um anticorpo monoclonal dirigido contra a subunidade p40 comum de IL-23 e IL-12), secukinumab, ixecizumab (ambos anticorpos monoclonais direcionados contra IL-17A) e brodalumab (um anticorpo monoclonal contra o receptor IL-17RA) foram recentemente usados em vários ensaios randomizados, em doentes com EA, com eficácia clínica global muito promissora.

A IL-23 desempenha um papel na polarização de células T⁽¹¹⁸⁾, existem várias linhas de evidência que incluem a IL-23 na fisiopatologia da SpAx e há uma forte associação genética de SpAx com polimorfismos do gene do receptor de IL-23⁽¹¹⁷⁾. Recentemente, Poddubnyy et al⁽¹¹⁹⁾ pretendeu avaliar a eficácia e segurança do ustekinumab (anti-IL-23) em doentes com EA, num estudo prospetivo aberto (*open-label*). Na semana 24, a resposta ASAS40 foi alcançada em 65% dos doentes. O ASAS20, ASAS5/6 e a remissão parcial foram observadas em 75%, 50% e 30% dos doentes, respetivamente. Ocorreu uma melhoria de $\geq 50\%$ no BASDAI (BASDAI50) em 55% dos doentes. Um total de 50% dos doentes conseguiram uma melhoria clinicamente importante no ASDAS e 20% alcançaram uma melhoria major. Na semana 24, 35% dos doentes tinham doença inativa pelo ASDAS (ASDAS $< 1,3$) e houve ainda uma significativa melhoria de outros parâmetros relatados pelo paciente, bem como uma redução significativa da ingestão de AINEs. A resposta clínica correlacionou-se com a redução da inflamação ativa na RMN e do nível sérico de proteína C reativa. No geral, o ustekinumab foi bem tolerado (Gráfico 2).

A IL-17 tem sido considerada uma citocina inflamatória importante no desenvolvimento da EA, uma vez que tem sido genética e terapêuticamente reconhecida como um elemento chave. A identificação das fontes celulares e indutores de IL-17 é crucial na nossa compreensão dos impulsionadores da inflamação na EA. Recentemente, células T invariáveis associadas à mucosa (MAIT) foram implicadas em doenças autoimunes. A sua origem no intestino, o fenótipo efetor e expressão de múltiplos genes associados à EA, como IL7R e IL23R, fazem deles os potenciais contribuintes para a patogénese da EA ⁽¹²⁰⁾. Foram isoladas células mononucleares do sangue e do líquido sinovial, de doentes com EA, controles saudáveis (CS) e doentes com artrite reumatoide. As células MAIT estavam frequentemente reduzidas no sangue de doentes com EA em comparação com os CS, enquanto doentes com EA tiveram uma frequência elevada de células MAIT IL-17A+. O estudo revelou um papel potencial para as células MAIT em doentes com EA e é o primeiro estudo a ligar o IL-7 ao elevado perfil de IL-17 em doentes com EA, através do gene de risco IL7R ⁽¹²⁰⁾.

Num estudo duplamente cego randomizado, de Baeten et al ⁽¹²¹⁾, avaliou-se a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal anti-IL-17A, secukinumab, no tratamento de doentes com EA ativa. Foram selecionados 37 doentes com EA moderada a grave e 30, escolhidos aleatoriamente, fizeram secukinumab intravenoso (n = 24) ou placebo (n = 6). Na semana seis, as estimativas de resposta ASAS20 foram de 59% em secukinumab versus 24% em placebo (99,8% de probabilidade de secukinumab ser superior ao placebo). Este reduziu rapidamente sinais clínicos ou biológicos de espondilite anquilosante ativa e foi bem tolerado (Gráfico 3). É a primeira terapia direcionada que se conhece, que é uma alternativa à inibição do fator de necrose tumoral alfa.

Baeten et al ⁽¹²²⁾ realizaram, posteriormente, outro estudo, semelhante ao anterior, com 371 doentes que não responderam a AINE ou inibidores de TNF α e que foram randomizados para receber secukinumab subcutâneo, 75 mg ou 150 mg, ou um placebo, a cada quatro semanas. Na semana 16, as taxas de resposta ASAS20 foram 59.7%, 60.8% e 28.7%, nos grupos secukinumab 75 mg, 150 mg e placebo, respetivamente. As taxas de resposta foram semelhantes entre os doentes não tolerantes a anti-TNF α e os doentes cuja resposta foi insuficiente. Estes resultados prometem, de facto, um tratamento biológico alternativo na EA.

Outro estudo prospetivo observacional, realizado por Baraliakos et al ⁽¹²³⁾, durante 28 semanas, também sugeriu eficácia do anticorpo monoclonal anti-IL-17A, secukinumab na EA ativa. A inflamação, avaliada por RMN, foi reduzida nas semanas 6 e 28. A maioria dos treze indivíduos avaliados na semana 94 tiveram respostas clínicas sustentadas: oito (62%) alcançaram ASAS20, seis (46%) atingiram resposta ASAS40, correspondendo a reduções

de 75% e 83% no Score de Berlim, respetivamente. O tratamento até aos 2 anos resultou em melhoria clínica sustentada acompanhada de regressão da inflamação da coluna vertebral.

O Rituximab é um anticorpo dirigido às células B, que marca CD20+, aprovado para o tratamento de linfoma e artrite reumatóide. Song et al ⁽¹²⁴⁾ realizaram um estudo aberto randomizado, com 20 doentes com EA ativa, definida com BASDAI > 4, metade com falha de anti-TNF α prévio e outra metade naif/sem nunca ter feito anti-TNF α . Não houve uma resposta clara, na semana 24, no grupo em que os inibidores do TNF α falharam, contudo observou-se uma boa melhoria no grupo naif (50% alcançaram uma resposta ASAS20, 40% alcançaram uma resposta ASAS40, 30% obtiveram remissão parcial, de acordo com para os critérios ASAS, e 50% alcançaram uma resposta BASDAI50). Num estudo aberto alemão ⁽¹²⁵⁾, dez doentes refratários ao anti-TNF α e dez naifs, receberam 1000 mg de rituximab por via intravenosa na linha de base e na semana dois. Somente os doentes naifs responderam de acordo com a ASAS20. O acompanhamento de um ano desses doentes que responderam, mostrou que a metade deles piorou e necessitou de um segundo curso de rituximab. Estes doentes responderam novamente bem a esta segunda volta de tratamento com rituximab. Nos que responderam inicialmente, que não pioraram, a resposta clínica foi estável durante um ano. Contudo há poucos ensaios clínicos e estudos que comprovem a eficácia deste fármaco.

Outros fármacos foram experimentados, mas sem sucesso. Os resultados com anakinra, o receptor de antagonistas de IL-1, não foram encorajadores, em dois estudos abertos realizados na Alemanha, em 2004 e 2005. Concluiu-se que o anakinra é pouco eficaz na EA, mas faltam estudos randomizados e controlados ⁽¹¹⁵⁾. O inibidor de via coestimuladora, abatacept, numa dose de 10 mg/kg, foi testado num estudo aberto, no entanto, foi considerado ineficaz ⁽¹²⁶⁾. Anteriormente, acreditava-se que a IL-6 poderia ser um alvo terapêutico promissor na EA, uma vez que os doentes apresentavam níveis elevados de IL-6 circulante, que se correlacionam com a atividade da doença. Dois ensaios randomizados controlados com placebo avaliaram a eficácia em EA, de agentes inibidores de IL-6, nomeadamente tocilizumab e sarilumab. Esses testes foram interrompidos na semana 12, porque o objetivo final primário não foi alcançado. Para ambos os ensaios, não houve diferença na resposta ASAS20 entre o biológico e o placebo ^{(127) (128) (117)}.

8. CONCLUSÕES

Os avanços em medicina e biotecnologia levaram ao desenvolvimento dos novos agentes terapêuticos, como os agentes anti-TNF α , que se mostraram altamente eficazes para doentes com SpAx⁽⁹⁴⁾, contudo, os doentes registados nos ensaios iniciais eram apenas doentes com EA, de acordo com os critérios modificados de Nova York⁽⁷³⁾. Vários estudos mostraram que os doentes com SpAxNr têm a mesma carga de doença que os doentes com EA, isto é, nível similar de dor, rigidez, comprometimento funcional e perda de QV, com respostas semelhantes^{(86) (87)}.

Os cinco inibidores de TNF α atualmente disponíveis no tratamento da EA são o adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab. Todos eles são admitidos para o tratamento da EA na Europa e nos EUA e todos produzem os mesmos níveis de resposta no tratamento da EA. Uma vez que não houve comparação direta entre eles, não há demonstração da superioridade de nenhum agente sobre os outros⁽⁸⁵⁾.

Estes agentes melhoram os diferentes domínios da avaliação clínica (rigidez matinal e atividade da doença, avaliadas pelo BASDAI e mobilidade e função avaliadas pelo BASMI e o BASFI). Também de acordo com os critérios de resposta ASAS, as taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 foram promissoras^{(32) (129) (130) (131)}. Embora a avaliação dos inibidores de TNF α em SpAx tenha sido focada nos sintomas axiais, provaram-se eficazes para todos os diferentes sintomas clínicos da doença, quer na dor no esqueleto axial, quer na artrite periférica, dactilite e entesite⁽¹²⁹⁾. Os inibidores do TNF α também melhoraram a função pulmonar e os parâmetros laboratoriais da inflamação⁽¹³²⁾ e demonstraram, ainda, ter um efeito benéfico sustentado, ao longo de vários anos, na QV, avaliada pelo ASQoL e SF-36.

Os estudos demonstraram ainda uma redução substancial na inflamação da coluna vertebral, como mostrado pela ressonância magnética, na administração de anti-TNF α a curto e longo prazo⁽¹⁸⁾. No entanto, uma questão relevante que se mantém e que não foi confirmada é se os inibidores do TNF α podem controlar a progressão da doença no desenvolvimento da ossificação da coluna vertebral⁽⁸⁸⁾⁽⁹⁵⁾. Em muitos doentes, a remissão não é alcançada e o processo de ossificação da coluna vertebral não parece ser afetado por estes agentes, conforme o recomendado.

Deste modo, houve uma necessidade de terapias novas e inovadoras na SpAx e foram necessários tratamentos alternativos para doentes que têm contra-indicação para inibidores de TNF α ou que desenvolvem algum efeito colateral grave sob esses agentes⁽¹¹⁵⁾. O facto de terem sido detetadas células Th17 nas articulações facetárias da coluna vertebral em doentes com EA e várias citocinas expressas nesses locais, abriu uma janela para testar outros agentes biológicos^{(115) (116)}.

Os estudos com Ustekinumab mostraram remissão parcial do ASAS, grande melhoria no BASDAI e no ASDAS, com significativa melhoria de outros parâmetros relatados pelo paciente. A resposta clínica correlacionou-se com a redução da inflamação ativa na RMN e do nível sérico de proteína C reativa ⁽¹¹⁹⁾. Os estudos com Secukinumab mostraram boa resposta ASAS20, reduzindo rapidamente sinais clínicos ou biológicos de EA ativa. É a primeira terapia promissora direcionada que se conhece, que é uma alternativa à inibição do fator de necrose tumoral alfa ^{(121) (122) (123)}.

No entanto, a maioria dos estudos realizados não foi controlada e/ou incluiu um número limitado de doentes e apenas foram avaliados os doentes com EA ⁽¹¹⁶⁾. Os estudos são recentes e em pequeno número, pelo que serão necessários mais estudos para melhor concluir sobre a sua eficácia.

APÊNDICE

Em pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos

Sacroiliite na imagem*
mais
 ≥ 1 característica EpA#

OU

HLA-B27
mais
 ≥ 2 características EpA#

*Sacroiliite na imagem

- Inflamação ativa (aguda) na RM, altamente sugestiva de sacroiliite associada a EpA
- Sacroiliite radiológica definida, de acordo com os critérios modificados de New York

#Características EpA

- Dor lombar inflamatória
- Artrite
- Entesite (calcanhar)
- Uveíte
- Dactilite
- Psoríase
- Crohn / colite ulcerativa
- Boa resposta a AINhs
- História familiar de EpA
- HLA-B27
- PCR elevada

n=649 pacientes com dor nas costas;

Geral

Sensibilidade: 82.9%, Especificidade: 84.4%

Somente Imagem

Sensibilidade: 66.2%, Especificidade: 97.3%

Somente Clínica

Sensibilidade: 56.6%, Especificidade: 83.3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (com permissão)



Figura 1: Critérios de classificação da Espondiloartrite axial do grupo ASAS



Figura 2: Tipos de Espondiloartrites

1. Critérios Clínicos:

a. Lombalgia e rigidez articular por mais de 3 meses, que melhoram com exercício, mas não com repouso.

b. Limitação da mobilidade da coluna lombar nos planos sagital e frontal.

c. Limitação da expansibilidade torácica comparado ao normal, em relação à idade e ao sexo.

2. Critério Radiológico:

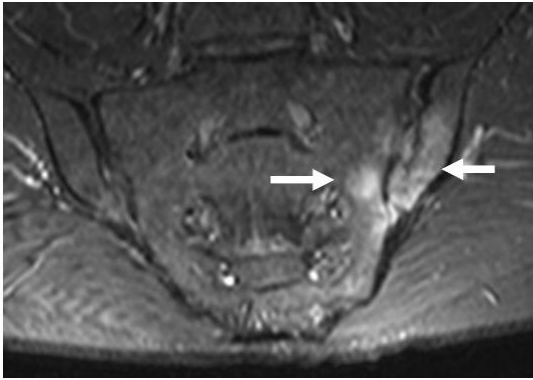
Sacroiliíte grau ≥ 2 bilateral ou grau 3-4 unilateral

Espondilite Anquilosante Definida se o critério radiológico estiver associado a no mínimo 1 critério clínico.

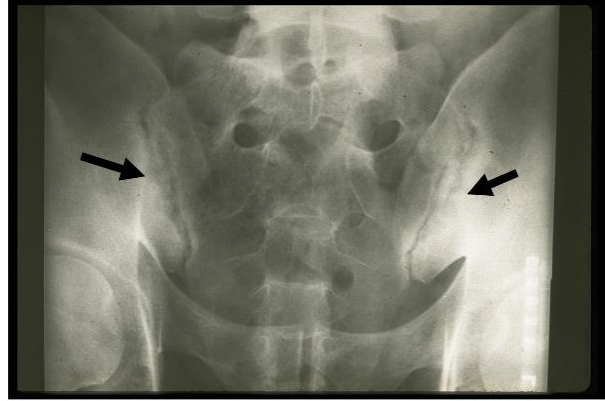
van der Linden S et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361



Figura 3: Critérios Modificados de Nova York (1984), para a Espondilite Anquilosante



Sacroiliíte inflamatória ativa
Sem alterações ósseas



Sacroiliíte com alterações
ósseas (grau II)



Figura 4: Sacroilite radiológica e na RMN

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	ASAS experts ³
<ul style="list-style-type: none"> • idade de início < 40 anos • duração da dor > 3 meses • início insidioso • rigidez matinal • melhora com exercício 	<ul style="list-style-type: none"> • rigidez matinal > 30 min • melhora com exercício, não com repouso • despertar na 2ª metade da noite devido a dor • dor em nádega alternante 	<ul style="list-style-type: none"> • idade de início < 40 anos • início insidioso • melhora com exercício • sem melhora com repouso • dor noturna (com melhora ao levantar-se)
LI se 4 / 5 presentes.	LI se 2 / 4 presentes.	LI se 4 / 5 presentes.

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261; 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78; 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:784-788



Figura 5: Lombalgia inflamatória de acordo com os vários critérios

Tabela I: Pontuação na ASQoL, de acordo com variáveis demográficas (63)

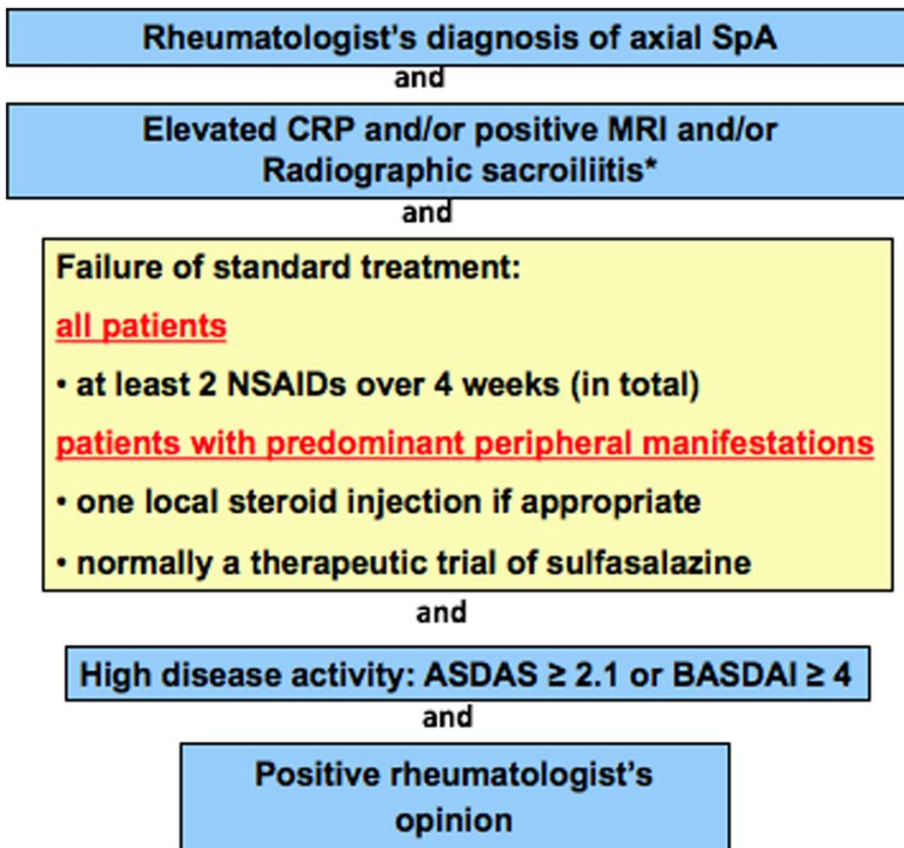
	N (%)	Pontuação no ASQoL		p
		Média	SD	
Gênero				
Masculino	72,3	7,53	5,40	0,014
Feminino	27,7	8,29	5,34	
Etnia				
Branca	67,4	7,10	5,40	< 0,001
Negra	32,6	8,56	5,33	
Exercício				
Sim	40,8	6,90	5,29	< 0,001
Não	59,2	8,36	5,37	
HLA-B27^a				
Positivo	69,0	7,47	5,56	0,504
Negativo	31,0	7,77	5,39	
Antecedentes familiares				
Sim	18,0	7,80	5,28	0,829
Não	82,0	7,73	5,42	

^a Dados disponíveis para 723 pacientes.

Tabela II: Pontuações na ASQoL, de acordo com variáveis clínicas (63)

	N (%)	Pontuação no ASQoL		p
		Média	DP	
Lombalgia				
Sim	67,6	7,88	5,46	0,158
Não	32,4	7,46	5,24	
Dor na região glútea				
Sim	33,1	8,18	5,66	0,032
Não	66,9	7,52	5,24	
Dor cervical				
Sim	30,8	8,64	5,43	< 0,001
Não	69,2	7,34	5,33	
Dor no quadril				
Sim	25,1	8,56	5,49	0,001
Não	74,9	7,46	5,33	
Artrite de membros inferiores				
Sim	48,9	7,97	5,40	0,105
Não	51,1	7,52	5,37	
Artrite de membros superiores				
Sim	22,1	8,00	5,39	0,327
Não	77,9	7,67	5,39	
Entesite				
Sim	27,1	7,73	5,50	0,950
Não	72,9	7,75	5,36	
Dactilite				
Sim	9,1	7,29	5,58	0,331
Não	90,9	7,79	5,37	
Uveíte				
Sim	19,1	7,70	5,38	0,888
Não	80,9	7,75	5,40	
Psoríase				
Sim	17,8	7,36	5,36	0,215
Não	82,2	7,82	5,40	
DII				
Sim	4,7	6,70	5,54	0,151
Não	95,3	7,79	5,38	
Uretrite				
Sim	4,4	8,08	5,54	0,622
Não	95,6	7,73	5,42	

ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; DII, doença inflamatória intestinal.



* Radiographic sacroiliitis is mandatory for infliximab and IL17i

Figura 7: Recomendações ASAS-EULAR para o tratamento de pacientes com SpAx com bDMARDs.

CRP, C-reactive protein; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IL17i, interleukin-17 inhibitor. (4)

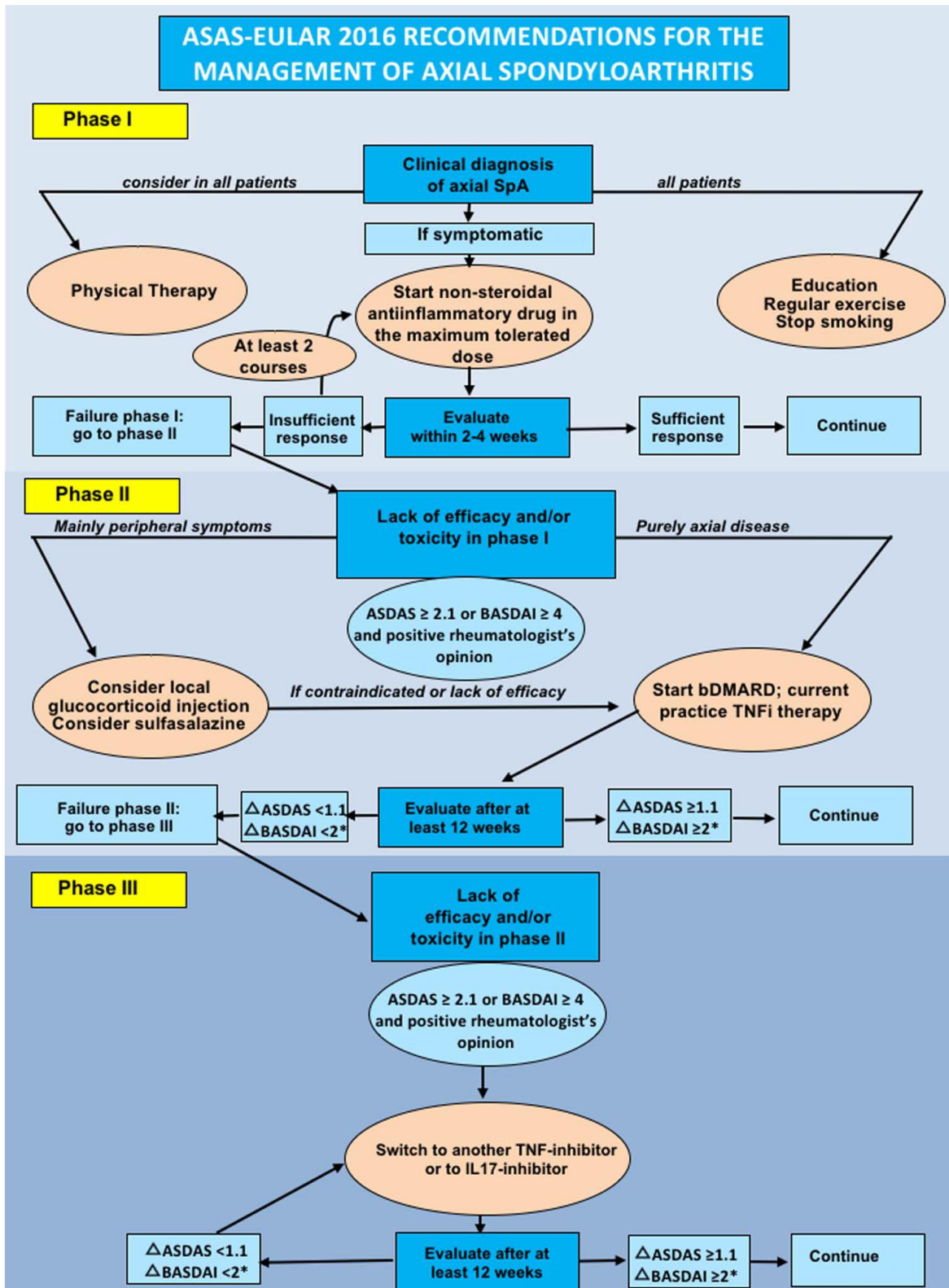
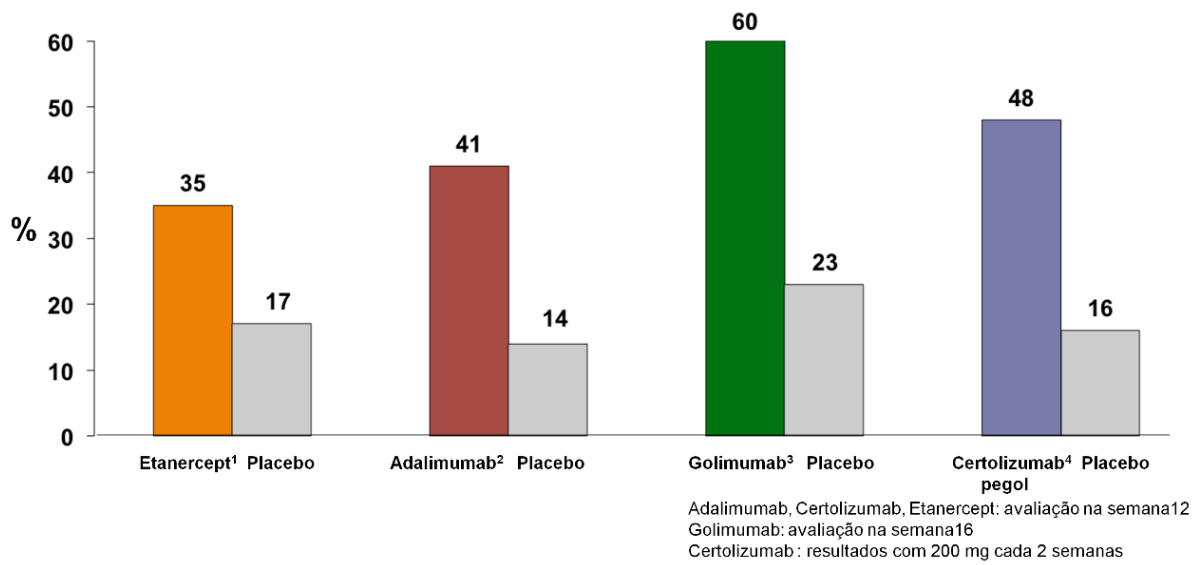


Figura 8: Algoritmo baseado nas recomendações ASAS-EULAR para a abordagem da SpAx.

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor; IL17-inhibitor, interleukin-17 inhibitor. *Either BASDAI or ASDAS, but the same outcome per patient. (4)



1. Dougados M et al. Arthritis Rheumatol 2014;66:2091-102; Pfizer, dados em arquivo
2. Sieper J et al. Ann Rheum Dis 2013;72:815-22
3. Sieper J et al. Arthritis Rheumatol 2015
4. Landewé et al. Ann Rheum Dis 2014;73:39-47



Gráfico 1: Resposta ASAS40 após 12 a 16 semanas de tratamento de doentes com SpAxNr com Anti-TNF α

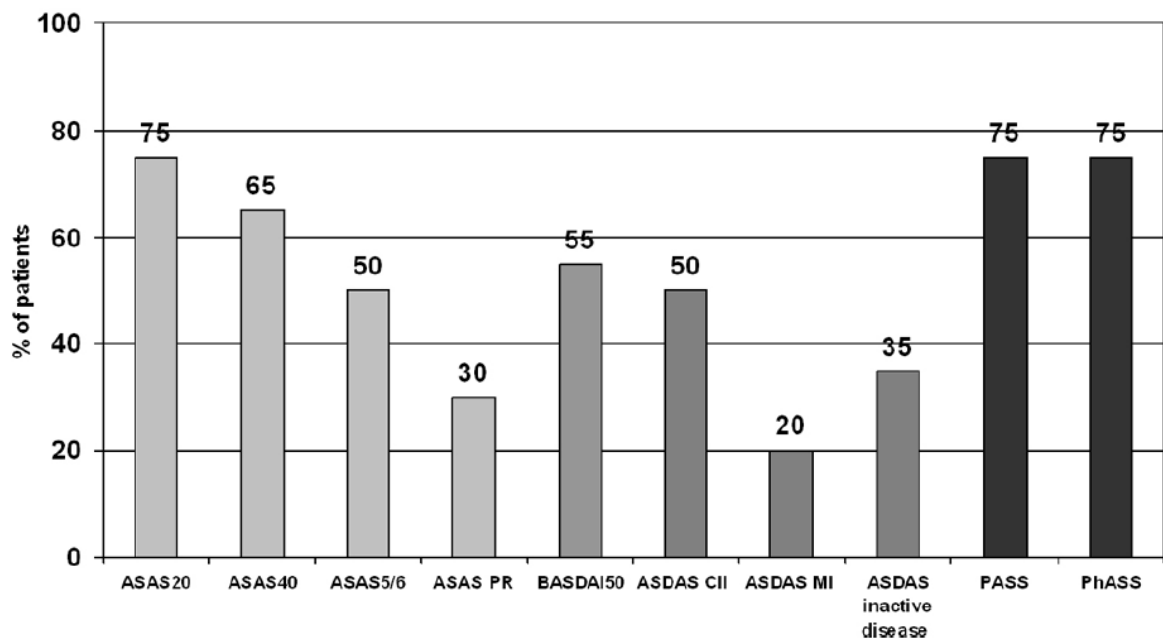


Gráfico 2: Taxas de resposta ao ustekinumab, na semana 24, no estudo TOPAS (n=20) (119)

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS PR, ASAS partial remission; ASDAS, AS Disease Activity Score; ASDAS CII, ASDAS clinically important improvement (change score ≥ 1.1 from baseline); ASDAS MI, ASDAS major improvement (change score ≥ 2.0 from baseline); BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PASS, patient acceptable symptom state; PhASS, physician acceptable symptom state.

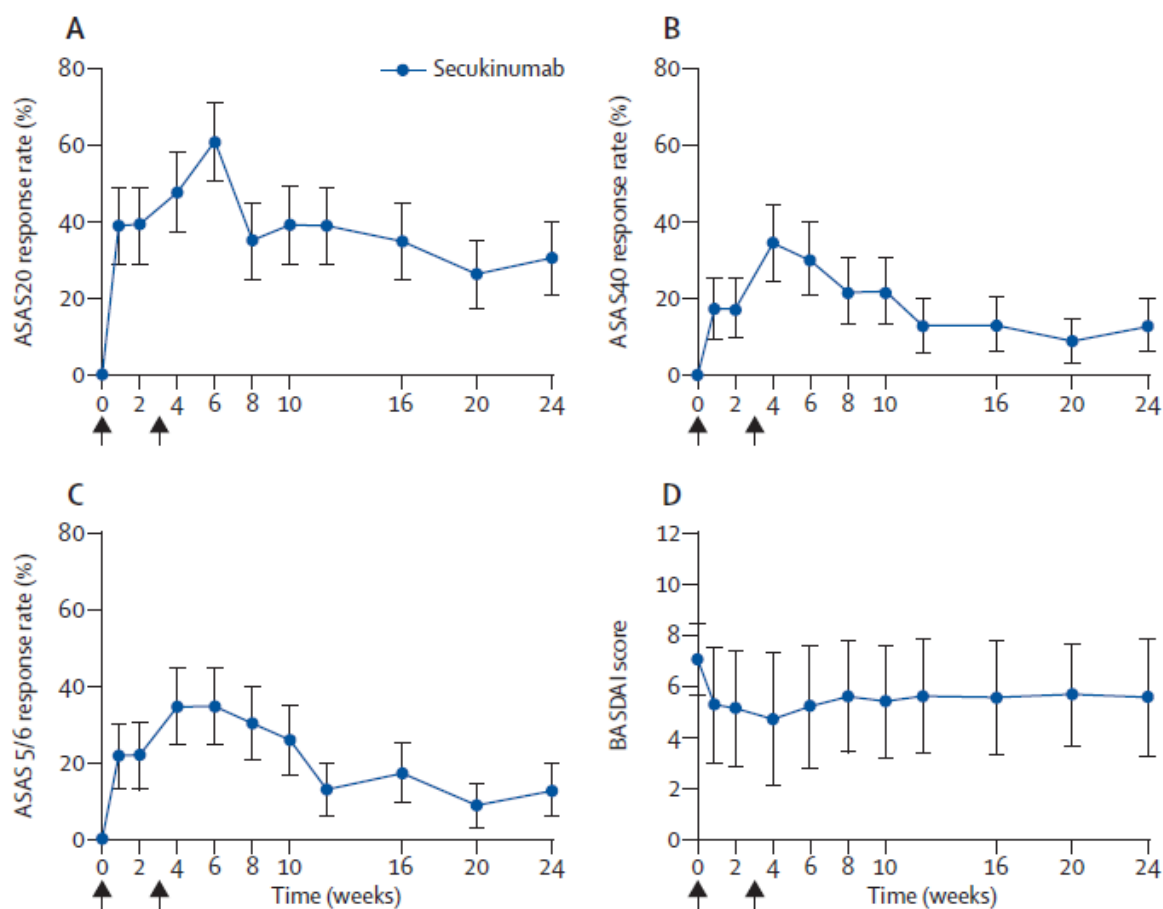


Gráfico 3: Desfechos primários e secundários, ao longo do tempo, em doentes que receberam secukinumab 2x10mg/kg

As setas abaixo do eixo x indicam a administração de drogas. As barras de erro nos gráficos ASAS representam a média. As barras de erro no gráfico BASDAI representam a média.

ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria. BASDAI=Bath ankylosing spondylitis disease activity index.

ÍNDICE DE ACTIVIDADE DE BATH PARA A ESPONDILITE ANQUILOSANTE (BASDAI)

FAÇA UM TRAÇO EM CADA UMA DAS LINHAS QUE SE SEGUEM PARA INDICAR A SUA
RESPOSTA A CADA PERGUNTA, RELATIVAMENTE À ÚLTIMA SEMANA

1 Como descreveria, em geral, a **fadiga / o cansaço** que tem sentido?

NENHUMA |—————| MUITO INTENSA

2 Como descreveria, em geral, a dor que tem tido no **pescoço, nas costas ou na anca**,
devido à doença?

NENHUMA |—————| MUITO INTENSA

3 Como descreveria, em geral, a dor / o inchaço que tem tido nas articulações, com
excepção do **pescoço, das costas e da anca**?

NENHUMA |—————| MUITO INTENSA

4 Como descreveria, em geral, o **desconforto** sentido quando toca ou carrega em zonas
que doem?

NENHUMA |—————| MUITO INTENSA

5 Como descreveria, em geral, a intensidade da **rigidez matinal** que tem tido **desde
que acorda**?

NENHUMA |—————| MUITO INTENSA

6 Quanto tempo dura a rigidez matinal desde que acorda?

0 horas ½ 1 1½ 2 ou mais horas

ÍNDICE FUNCIONAL DE BATH PARA A ESPONDILITE ANQUILOSANTE (BASFI)

FAÇA UM TRAÇO EM CADA UMA DAS LINHAS PARA INDICAR O SEU NÍVEL DE CAPACIDADE PARA CADA UMA DAS SEGUINTE ACTIVIDADES, DURANTE A ÚLTIMA SEMANA

Nota: Uma ajuda técnica é um acessório que o ajuda a executar uma acção ou um movimento

EXEMPLO:

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 1 Calçar meias ou meias-calças (*collants*) sem ajuda de alguém nem ajuda técnica (por exemplo, um dispositivo auxiliar para calçar meias.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 2 Dobrar-se para a frente pela cintura para apanhar uma caneta do chão sem ajuda técnica.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 3 Esticar-se para chegar a uma prateleira alta sem a ajuda de alguém, nem ajuda técnica (por exemplo, alguém dar uma mão).

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 4 Levantar-se de uma cadeira sem braços sem usar as mãos ou qualquer outra ajuda.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 5 Partindo da posição de deitado/a de costas no chão, pôr-se de pé sem ajuda.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 6 Ficar de pé sem apoio durante 10 minutos, sem sentir desconforto.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 7 Subir 12-15 degraus sem usar o corrimão ou ajuda técnica. **Um pé em cada degrau.**

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 8 Olhar por cima do ombro sem virar o corpo.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 9 Fazer actividades fisicamente exigentes (por exemplo, exercícios de fisioterapia, jardinagem ou desporto).

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

- 10 Executar as actividades diárias, em casa ou no trabalho.

FÁCIL | _____ | IMPOSSÍVEL

AVALIAÇÃO GLOBAL DE BATH PARA A ESPONDILITE ANQUILOSANTE (BASG)

- 1 Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar como se tem sentido na **ÚLTIMA SEMANA?**

MUITO BEM |—————| MUITO MAL

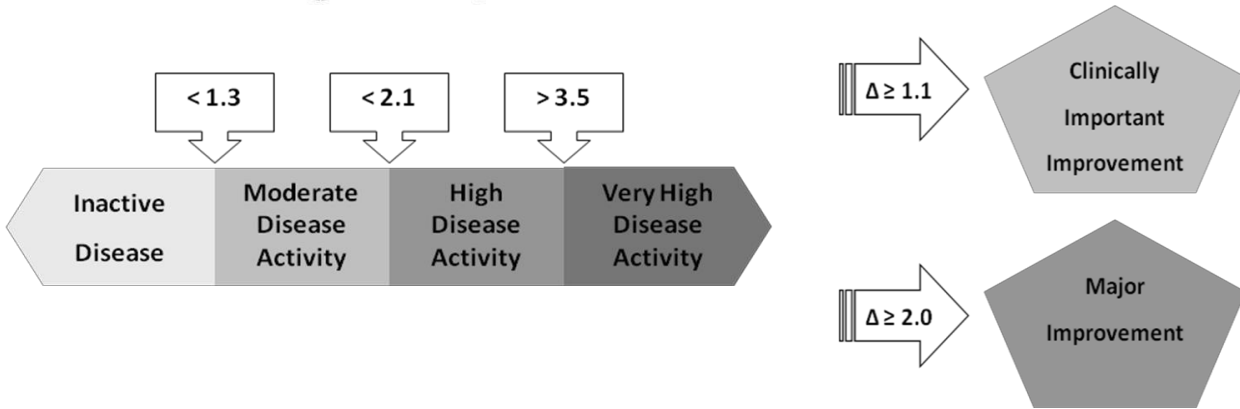
- 2 Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar como se tem sentido nos **ÚLTIMOS 6 MESES?**

MUITO BEM |—————| MUITO MAL

ÍNDICE MÉTRICO DE BATH PARA A ESPONDILITE ANQUILOSANTE (BASMI)

	0	1	2
Tragus / Parede	< 15 cm	15-30 cm	> 30 cm
Schober	> 4 cm	2-4 cm	< 2 cm
Rotação cervical	> 70°	20-70°	< 20°
Schober lateral	> 10 cm	5-10 cm	< 5 cm
Distância intermaleolar	> 100 cm	70-100 cm	< 70 cm
Pontuação Total			

© Jenkinson TR et al (1994) defining spinal mobility in Ankylosing Spondylitis (AS): The Bath AS metrology index. *Journal of rheumatology* 35:66-71.
 © 2007 Versão Portuguesa BASMI. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra.



Name : _____

Date : ____/____/____

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

None

Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

0

1

2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

Not active

Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

None

Very severe

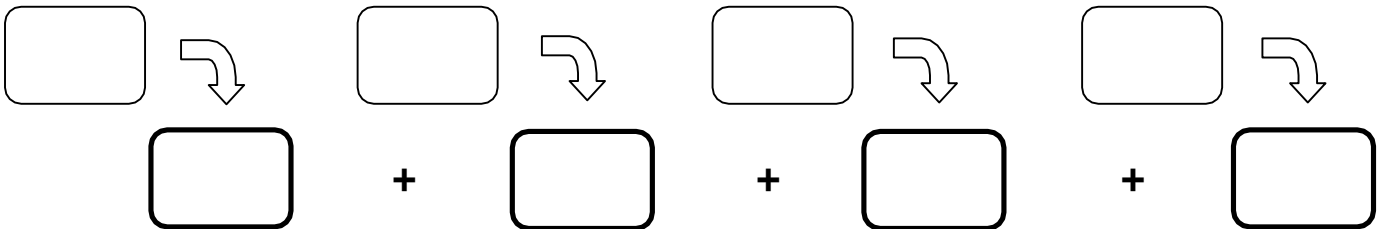
5) C-reactive protein (mg/L)?

Back Pain	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,4
4	0,5
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	1,0
9	1,1
10	1,2

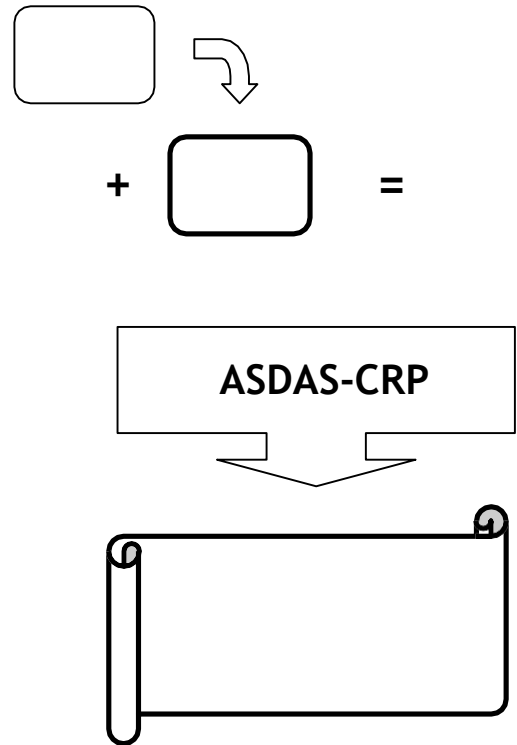
Morning Stiffness	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,2
5	0,3
6	0,4
7	0,4
8	0,5
9	0,5
10	0,6

Patient Global	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	0,9
9	1,0
10	1,1

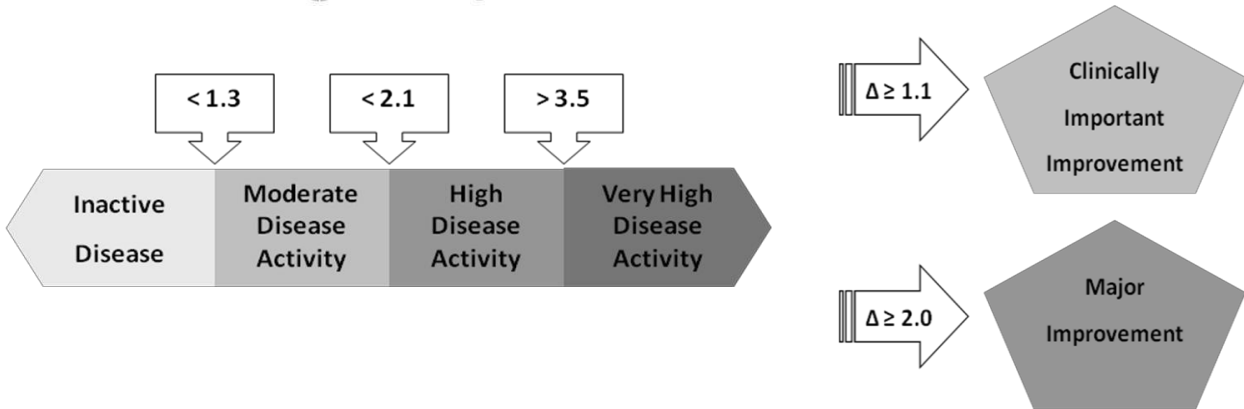
Peripheral Pain/Swelling	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,3
5	0,4
6	0,4
7	0,5
8	0,6
9	0,6
10	0,7



C-Reactive Protein (mg/L)							
Note: when the conventional CRP is below the limit of detection or when the high sensitivity CRP is <2mg/L, the constant value of 2mg/L should be used to calculate ASDAS-CRP.							
≤2	0,6	15	1,6	60	2,4	125	2,8
3	0,8	16	1,6	65	2,4	130	2,8
4	0,9	17	1,7	70	2,5	135	2,8
5	1,0	18	1,7	75	2,5	140	2,9
6	1,1	19	1,7	80	2,5	145	2,9
7	1,2	20	1,8	85	2,6	150	2,9
8	1,3	25	1,9	90	2,6	155	2,9
9	1,3	30	2,0	95	2,6	160	2,9
10	1,4	35	2,1	100	2,7	165	3,0
11	1,4	40	2,2	105	2,7	170	3,0
12	1,5	45	2,2	110	2,7	175	3,0
13	1,5	50	2,3	115	2,8	180	3,0
14	1,6	55	2,3	120	2,8	185	3,0



Quick ASDAS-ESR Calculation Form



Name : _____

Date : ____ / ____ / ____

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

None

Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

0

1

2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

Not active

Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

None

Very severe

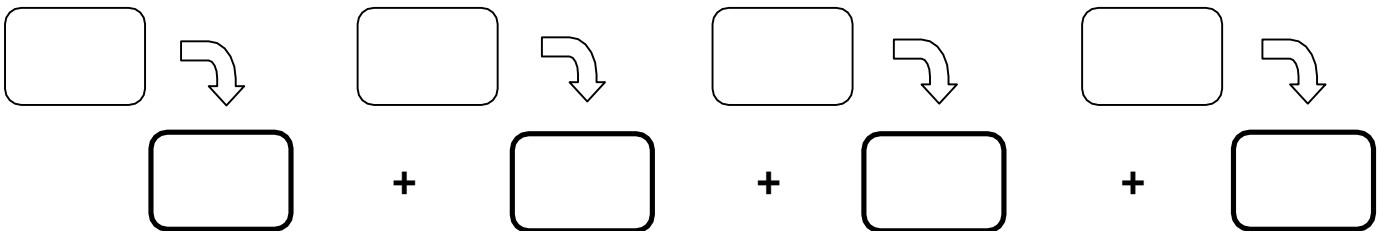
5) Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)?

Back Pain	
0	0,0
1	0,1
2	0,2
3	0,2
4	0,3
5	0,4
6	0,5
7	0,6
8	0,6
9	0,7
10	0,8

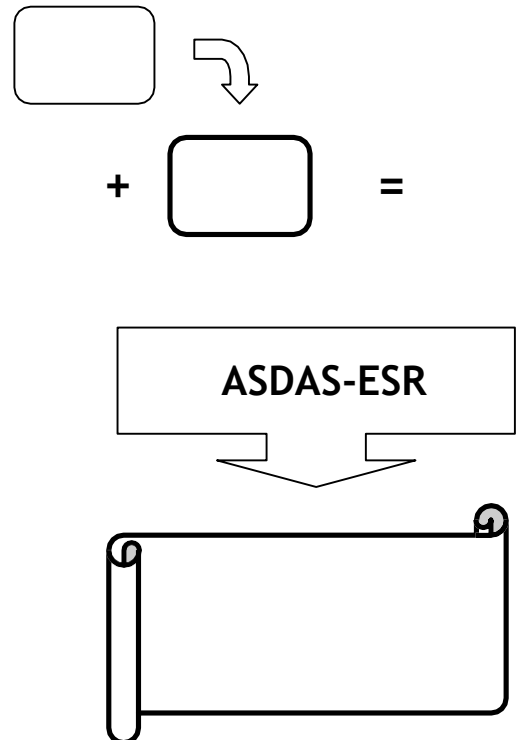
Morning Stiffness	
0	0,0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,3
5	0,4
6	0,4
7	0,5
8	0,6
9	0,6
10	0,7

Patient Global	
0	0,0
1	0,1
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	0,9
9	1,0
10	1,1

Peripheral Pain/Swelling	
0	0,0
1	0,1
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,5
6	0,5
7	0,6
8	0,7
9	0,8
10	0,9



Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)							
0	0,0	14	1,1	28	1,5	70	2,4
1	0,3	15	1,1	29	1,6	75	2,5
2	0,4	16	1,2	30	1,6	80	2,6
3	0,5	17	1,2	31	1,6	85	2,7
4	0,6	18	1,2	32	1,6	90	2,8
5	0,6	19	1,3	33	1,7	95	2,8
6	0,7	20	1,3	34	1,7	100	2,9
7	0,8	21	1,3	35	1,7	105	3,0
8	0,8	22	1,4	40	1,8	110	3,0
9	0,9	23	1,4	45	1,9	115	3,1
10	0,9	24	1,4	50	2,1	120	3,2
11	1,0	25	1,5	55	2,2	125	3,2
12	1,0	26	1,5	60	2,2	130	3,3
13	1,0	27	1,5	65	2,3	135	3,4



Data: _____

Nome: _____

Por favor, responda a todas as questões, assinalando com uma cruz a afirmação que indica a resposta que melhor se aplica a si, neste momento, tendo em conta a sua doença reumática (o termo "doença reumática" engloba todas as formas de espondilartrite incluindo a espondilite anquilosante).

1. A dor por vezes interfere com as minhas atividades normais.
 - Concordo
 - Não concordo
2. Tenho dificuldade em estar de pé durante muito tempo.
 - Concordo
 - Não concordo
3. Tenho dificuldade em correr.
 - Concordo
 - Não concordo
4. Tenho dificuldade em usar a casa-de-banho.
 - Concordo
 - Não concordo
5. Estou frequentemente exausto/-a.
 - Concordo
 - Não concordo
6. Tenho menos motivação para fazer qualquer coisa que exija esforço físico.
 - Concordo
 - Não concordo
7. Perdi o interesse na atividade sexual.
 - Concordo
 - Não concordo
 - Não aplicável; Eu não quero responder.
8. Tenho dificuldade em usar os pedais do carro ao conduzir.
 - Concordo
 - Não concordo
 - Não aplicável; Eu não consigo conduzir ; Eu não conduzo.

1. Tem sido difícil dar-me com as pessoas.
 - Concordo
 - Não concordo
2. Não sou capaz de caminhar fora de casa em terreno plano.
 - Concordo
 - Não concordo
3. Tenho dificuldade em concentrar-me.
 - Concordo
 - Não concordo
4. Tenho limitações em viajar por causa da minha mobilidade.
 - Concordo
 - Não concordo
5. Fico frequentemente frustrado/-a.
 - Concordo
 - Não concordo
6. Tenho dificuldade em lavar o cabelo.
 - Concordo
 - Não concordo
7. Tenho tido alterações da minha situação financeira por causa da minha doença reumática.
 - Concordo
 - Não concordo
8. Durmo mal de noite.
 - Concordo
 - Não concordo
9. Não consigo ultrapassar as minhas dificuldades.
 - Concordo
 - Não concordo

Muito Obrigado por ter respondido ao questionário.

Data: _____

Nome: _____

Por favor, responda a todas as questões, assinalando com uma cruz a afirmação que indica a resposta que melhor se aplica a si, neste momento, tendo em conta a sua doença reumática (o termo "doença reumática" engloba todas as formas de espondilite incluindo a espondilite anquilosante).

Por causa da minha doença reumática, os meus filhos / família têm mais responsabilidades nas tarefas domésticas.

- Concordo
- Não concordo

Não gosto da forma como os meus amigos agem à minha volta.

- Concordo
- Não concordo

Não posso contar com os meus familiares para me ajudarem nos meus problemas.

- Concordo
- Não concordo

Modifico os ambientes (casa e trabalho) em que vivo.

- Concordo
- Não concordo

Tenho dificuldade em fazer com que o meu médico reconheça as crises da minha doença.

- Concordo
- Não concordo

O tratamento da minha doença reumática ocupa algum tempo no meu dia a dia.

- Concordo
- Não concordo

Os meus amigos esperam demasiado de mim.

- Concordo
- Não concordo

Ninguém me dá muita atenção em casa.

- Concordo
- Não concordo

Os meus amigos compreendem-me.

- Concordo
- Não concordo

Muito Obrigado por ter respondido ao questionário.

QUESTIONÁRIO DA QUALIDADE DE VIDA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE (ASQoL)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Por favor leia atentamente e assinale apenas a resposta que se aplica a si neste momento.

	Sim	Não
1. A minha situação limita-me os locais para onde posso ir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Às vezes apetece-me chorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tenho dificuldade em vestir-me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tenho dificuldade em fazer trabalhos domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. É-me impossível dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Não consigo participar em actividades com os meus amigos/família	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Estou sempre cansada(o)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tenho que parar constantemente o que estou a fazer para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tenho dores insuportáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Demoro muito tempo para começar pela manhã	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sou incapaz de fazer trabalhos domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Canso-me facilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Fico muitas vezes frustrado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. A dor está sempre presente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO DA QUALIDADE DE VIDA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE (ASQoL)

	Sim	Não
15. Sinto que perco imenso lá fora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. É-me difícil lavar o cabelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. A minha situação deixa-me em baixo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Desapontar outras pessoas preocupa-me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO DA QUALIDADE DE VIDA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE (ASQoL)

QUESTIONÁRIOS:

Preenchido

- a) **Avaliação Global da actividade da doença pelo doente (EVA)**
- b) **Avaliação Global da actividade da doença pelo médico (EVA)**
- c) **Avaliação Global da dor nos últimos 7 dias (EVA)**
- d) **Avaliação da fadiga pelo doente (EVA)**
- e) **Avaliação da lombalgia nocturna (EVA)**
- f) **Avaliação da lombalgia a qualquer altura do dia (EVA)**
- g) **Medical Outcomes Study Social Support Survey (MOS)**
- h) **BASDAI (Bath Ankilosing Spondylitis Disease Activity Index)**
- i) **BASFI (Bath Ankilosing Spondylitis Functional Index)**
- j) **Qualidade de Vida na EA (ASQoL)**
- k) **Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE (SF-36v2)

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e que responda o mais honestamente possível. Se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:

Óptima	Muito boa	Boa	Razoável	Fraca
1	2	3	4	5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:

Muito melhor	Com algumas melhoras	Aproximadamente igual	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia.

Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?

(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)

Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
--------------------------------------	---	-------------------------------------

a. **Actividades violentas**, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes ...

1	2	3
---	---	---

b. **Actividades moderadas**, tais como deslocar

uma mesa ou aspirar a casa.....

1	2	3
---	---	---

c. Levantar ou pegar nas compras de mercearia....

1	2	3
---	---	---

d. Subir **vários** lanços de escada

1	2	3
---	---	---

e. Subir **um** lanço de escadas

1	2	3
---	---	---

f. Inclinarse, ajoelhar-se ou baixar-se

1	2	3
---	---	---

g. Andar **mais de 1 km**.....

1	2	3
---	---	---

h. Andar **várias** centenas de metros

1	2	3
---	---	---

i. Andar **uma** centena de metros

1	2	3
---	---	---

j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a

1	2	3
---	---	---

Copyright © 1992. New England Medical Center Hospitals, fac All rights reserved.

Copyright © 1997. Versão Portuguesa 2 Centro de Estudos e Investigação em Saúde. Todos os direitos reservados.

4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades.....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades.....	1	2	3	4	5
d. Teve difficuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades.....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6,7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?

Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.

Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

Quanto tempo,
nas últimas quatro semanas...

	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?.....	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?.....	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?.....	1	2	3	4	5
L Se sentiu cansado/a?	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações. Ponha um círculo para cada linha.

	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoeço mais facilmente do que os outros	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar.....	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é óptima	1	2	3	4	5

MUITO OBRIGADO!

Data: _____
Código: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Terenzi R, Monti S., Tesei G, et al. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):1-14.
2. Strand V, Singh J. Evaluation and management of the patient with suspected inflammatory spine disease. *Mayo Clinic Proceedings.* 2017;92(4):555–564.
3. Wallman J., Kapetanovic M, Petersson I, et al. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients - baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(378):1-11.
4. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-991.
5. Reveille J, Ximenes A. e Ward M. Economic Considerations of the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2012; 343(5):371–374.
6. Dougados M, Baten D, et al. Spondyloarthritis. *Lancet,* 2011; 377(9783):2127–2137 .
7. Arturi P, Schneeberger E, Sommerfleck F, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology.* 2013; 32(7):1007–1015
8. Perrotta F, Socio, A., Scriffignano S., et al. From clinical remission to residual disease activity in spondyloarthritis and its potential treatment implications. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2018; 14(3):207-213.
9. Gossec L, Berenbaum F, Chauvin P, et al. Reporting of patient-perceived impact of rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis over 10 years: a systematic literature review. *Rheumatology.* 2014; 53(7):1274-1281.
10. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res.* 2012; 64(9):1415-1422.
11. van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, et al. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11):1981-1985.

12. Boonen, A., Sieper, J., van der Heijde, D., et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Elsevier*. 2014; 44(5):556-562.
13. Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J., et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:65-73.
14. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(Suppl.2):1–44.
15. Braun J, Sieper J., et al. Classification, diagnosis, and referral of patients with axial spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2012;38(3):477–485.
16. Klippel, J., et al. *Primer on the rheumatic diseases*. Springer. 2008.
17. Wallis D., Haroon N, Ayearst R., et al. Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Part of a Common Spectrum or Distinct Diseases? *The Journal of Rheumatology*. 2013; 40(12):2038–2041.
18. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2007, 19(4):346–352.
19. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:770-776.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:770-776.
21. Rudwaleit M, van der Heijde DM, Landewé R et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis*. 2011;70(1):25–31.
22. Sepriano A, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1262–3.
23. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1369–74.
24. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, et al. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early. 2013;72:162-164

25. Golder V, Schachna L., et al. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013;42(11):780-784.
26. Freeston J, Barkham N, Hensor E, et al. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):140-143.
27. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(1):18-24.
28. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(12):2114-2118.
29. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R. et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016,May;75(5):874-8.
30. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1207-11 .
31. Machado P, Baraliakos X, van der Heijde D, et al. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1486-93.
32. Kotsis K., Voulgari P, Drosos A, et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2014;14(6):857–872.
33. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
34. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):57-63.
35. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011;20(4):543-9.
36. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;1(41):R124.

37. Rudwaleit M, Claudepierre P, Kron M, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R43.
38. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):795-800.
39. Hyphantis T, Kotsis K, Tsifetaki N, et al. The relationship between depressive symptoms, illness perceptions and quality of life in ankylosing spondylitis in comparison to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):635-44.
40. Davis J., Mease P. Insights into the pathology and treatment of spondyloarthritis: from the bench to the clinic. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(2):83-100.
41. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25.
42. Wafa H, Azzouz D, Ghannouchi MM, et al. Health-related Quality of Life Assessment on 100 Tunisian Patients with Ankylosing Spondylitis using the SF-36 Survey. *Oman Med J*. 2012;27(6):455-460.
43. Ovayolu N, Ovayolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy individuals. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):655-664.
44. Younes M, Jalled A, Aydi Z, et al. Quality of life in ankylosing spondylitis. *Tunis Med*. 2011;89(4):374-378.
45. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, et al. Patients with well-established ankylosing spondylitis show limited deterioration in a ten-year prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):67-72.
46. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al. Health-related quality of life in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):673-677.
47. Zhao LK, Liao ZT, Li CH, et al. Evaluation of quality of life using ASQoL questionnaire in patients with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Rheumatol Int*. 2007;27(7):605-611.
48. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. *Rheumatol Int*. 2012; 32(7):2117-2124.

49. Alkan BM, Fidan F, Erten S, et al. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1101-1107.
50. Stebbings SM, Treharne GJ, Jenks K, Highton J. Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1467-1474
51. Bianchi A, Elias F, Carneiro S, et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(6):980–984.
52. Huibers MJ, Leone SS, van Amelsvoort LG, et al. Associations of fatigue and depression among fatigued employees over time: a 4-year follow-up study. *J Psychosom Res*. 2007;63(2):137-142.
53. Brophy S, Davies H, Dennis MS, et al. Fatigue in ankylosing spondylitis: treatment should focus on pain management. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):361-367.
54. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948-953.
55. Zahiroglu Y, Ulus Y, Akyol Y, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in Turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(2):173-180.
56. Kaya T, Bal S, Gunaydin R, et al. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):323-327.
57. Carneiro S., Bortoluzzo A., Goncalves C, et al. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1719-1725.
58. Da Costa D, Zummer M, Fitzcharles M, et al. Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthropathy. *Musculoskelet Care*. 2009; 7(3):143-161.
59. Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):211-228.
60. Hakkou J, Rostom S, Mengat M, et al. Sleep disturbance in Moroccan patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int*. 2013; 33(2):285-290.

61. Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(9):1266-1271.
62. Batmaz I, Sariyildiz MA, Dilek B, et al. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):1039-1045.
63. Ribeiro S, Albuquerque E, Bortoluzzo A, et al. Qualidade de vida nas espondiloartrites: análise de uma grande coorte brasileira. *Rev Bras reumatol.* 2016;56(1):22-27.
64. Ward MM, Reveille JD, Leach TJ, et al. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):497-503.
65. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, et al. Ankylosing spondylitis and its impact on sexual relationships. *Rheumatology* . 2009;48(11):1378-1381.
66. Miranda L, Negreiro F, Queiroz MJ, et al. Estudo raise - Estudo observacional, transversal, para avaliação da realidade actual do impacto socio-económico da espondilite anquilosante. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:189-197.
67. Kiltz U., van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:830-835.
68. Boonen A, Braun J, van der Horst B. et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:102-107.
69. Sieper J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(5):280–287 .
70. Braun J, Baraliakos X. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21(4):324–334.
71. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66: 2091–2102.
72. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-822.

73. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3402–3412.
74. Sieper J, Heijde D, Dougados M. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sixteen-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2015. 67(10):2702–2712.
75. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. EULAR 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896–904.
76. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. et al. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Ver.* 2008;23(1) .
77. van der Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1388-1396.
78. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015; 373:2534–2548.
79. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017,Mar;76(3):571-592
80. Machado P, Cerqueira M, Ávila-Ribeiro P., et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update. *Acta Reumatol Port.* 2017;42:209-218.
81. Sieper J, Braun J. How important is early therapy in axial spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012;38(3):635–642
82. Maksymowych W, Morency N, Conner-Spady B, et al. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann. Rheum. Dis.,* 2013; 72(1):23–28.
83. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:25.

84. Haywood KL, Garratt AM, Jordan KP, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis quality of life (EASi-QoL): reliability and validity of a new patient-reported outcome measure. *J Rheumatol.* 2010;37(10):2100-2109
85. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, van der Heijde D. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2012; 51(3):1378–1387.
86. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Listing J, et al. Comparison of high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non radiographic axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1338–1341.
87. van der Heijde D, Joshi A, Pangan A, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2015;55:80-88.
88. Sieper J, Can structural damage be prevented in ankylosing. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21(4): 335–339.
89. Haroon N, Inman R, Learch T, et al. The impact of tumor necrosis factor inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2645–2654.
90. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. 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):1241-1248
91. Wang H, Zuo D, Sun M, et al. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-anal. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):142-148.
92. Dhillon S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthriti. *Drugs.* 2014;74(9):999-1016.
93. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently Good Clinical Response in Patients with Early Axial Spondyloarthritis After 3 Years of Continuous Treatment with Etanercept: longterm Data of the ESTHER Trial. *J Rheumatol.* 2014, Oct; 41(10):2034-2040
94. Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term study. *Joint Bone Spine.* 2010;77(4):325-9.

95. Baji P, Péntek M, Szántó S, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ.* 2014;15(Suppl 1):S45–S52 .
96. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar; 74(3):538-546
97. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* 2014; 41(6):1095-1103.
98. McLeod C, Bagust A, Boland A et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Liverpool : Health Technol Assess. 2007;11(28):1-158.
99. Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. et al. 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. Rome : *J Med Econ.* 2012;15(3):473-480.
100. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis - a five-year update. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(11):1599-1611.
101. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis. Results of a twelve-week randomized, double blind, placebo-controlled trial followed by an open label extension up to fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981–1991.
102. Davis J, Revicki D, Van Der Heijde D, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis Treated With Adalimumab: Results From a Randomized Controlled Study . *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2007;57(6):1050–1057.
103. van de Heijde D, Revicki D, Gooch K, et al. Physical function, disease activity, and health related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy.* 2009;11(4):1-12.
104. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a

doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):39-47.

105. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research.* 2015; 67(10):1475–1480.

106. Song I, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:590–596.

107. Maksymowych W, Dougados M, van der Heijde D, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1328–1335.

108. Colina M, Ciancio G, Garavini R, et al. Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2009; 22(4):1125-1129.

109. Kneepkens E, Kriekaert C, van der Kleij D, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct; 74(10):1825-9

110. Deodhar A, Braun J, Inman R, et al. Golimumab Reduces Sleep Disturbance in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62(9):1266–1271.

111. Heijde D, Deodhar A, Braun J, et al. The Effect of Golimumab Therapy on Disease Activity and Health-related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: 2-year Results of the GO-RAISE Trial. *J Rheumatol.* 2014; 41:1095–103..

112. Barkham N, Keen HI, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27 positive patients with magnetic resonance imaging–determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946–954.

113. Her M, Kavanaugh A. Treatments of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25(4):455–459.

114. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, et al. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives. *Curr. Opin Rheumatol.* 2012; 24(3):252-260.

115. Toussirot E. Biologics in spondyloarthritis: TNF α inhibitors and other agents. *Immunotherapy*. 2015;7(6):669-681
116. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17 mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011, Jun; 13(3):R95
117. Yeremenko N, Paramarta J, Baeten D, et al. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):361–370.
118. Toussirot E. The IL-23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2012;11(2):159–168 .
119. Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:817–823.
120. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:2124–2132.
121. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013; 382:1705–1713.
122. Baeten D, Braun J, Baraliakos X, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: results of a 52-week Phase 3 placebo controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;373(26):2534-2548.
123. Baraliakos X, Borah B, Braun J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):408-412.
124. Song I.H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocking naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed. A twenty four week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1290-1297.
125. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. One-year follow up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):305–306.

126. Song I.H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open label 24 week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011, Jun; 70(6):1108–1110.
127. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L., et al. Assessment of short-term efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomized, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.*, 2014; 73(1):95–100.
128. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1051-1057.
129. Heldmann F, Dybowski F, Sarachasi-Zender E et al. Update on biological therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2010;12(5):325–331.
130. Chen JS, Makovey J, Lassere M, et al. Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(3):464-72.
131. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3 E initiative in rheumatology involving a broad panel of experts and practicing rheumatologists. *Rheumatology*. 2008;47(3):355–361.
132. Dougados M, Braun J, Szanto S et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomized, double blind, placebo controlled study (SPINE). *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(5):799–804.