

# ESPONDILITE ANQUILOSANTE: Diagnóstico e Tratamento





## **Espondilite Anquilosante: Diagnóstico e Tratamento**

*Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia*

**Elaboração Final:** 26 de maio de 2013

**Participantes:** Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Carneiro S, Ranza R, Bernardo WM, Gonçalves CR

**Diagramação:** Ana Paula Trevisan

*O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Os integrantes da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia (biênio 2010-2012) participaram do Curso de Elaboração de Evidências da Associação Médica Brasileira, em São Paulo, durante o primeiro semestre de 2011. As questões foram concluídas em reunião presencial da Comissão de Espondiloartrites no dia 15 de outubro de 2011, durante a XVIII Jornada Cone Sul de Reumatologia, em Florianópolis - SC, e foram posteriormente aprovadas por todos os coordenadores do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. As 15 questões clínicas consideradas relevantes foram estruturadas por meio da estratégia do P.I.C.O. (Paciente; Intervenção ou Indicador; Comparação; Outcome). As estratégias de busca avaliaram a base de dados MEDLINE, EMBASE, Scielo/Lilacs, Cochrane Library até fevereiro de 2012 (**Anexo 1**). Os artigos selecionados na primeira estratégia de busca foram submetidos à avaliação crítica das evidências, utilizando-se o escore de Jadad. Posteriormente, foram elaboradas as respostas às perguntas das Recomendações, sendo que cada referência bibliográfica selecionada apresentava o correspondente grau de recomendação e força de

evidência científica. Para as Recomendações finais, as referências bibliográficas foram atualizadas até agosto de 2012, redigidas em texto único pelo coordenador, e submetidas aos co-autores em dois rounds, para elaboração do texto final.

### **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### **OBJETIVO:**

Estabelecer as recomendações para o diagnóstico das Espondiloartrites e para o Tratamento da Espondilite Anquilosante.

### **CONFLITOS DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 25.

# INTRODUÇÃO

O conceito das **espondiloartropatias soronegativas** foi estabelecido em 1974, quando os pesquisadores ingleses Moll e Wright propuseram que se englobassem dentro de um mesmo conjunto algumas doenças até então consideradas completamente distintas entre si, mas que, na verdade, apresentavam diversas características comuns. Tais características englobavam aspectos clínicos (dor axial inflamatória, associada à artrite, predominante em grandes articulações de membros inferiores, e entesopatias periféricas), radiológicos (sacroiliíte) e laboratoriais (soronegatividade para o fator reumatoide, pois, até a década de 1970, alguns pesquisadores consideravam a espondilite anquilosante (EA) como o componente axial da artrite reumatoide) em indivíduos com predisposição genética (ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27). Este conjunto incluiu a EA, a artrite psoriásica, a artrite reativa e as artropatias enteropáticas (associadas às doenças inflamatórias intestinais)<sup>1(D)</sup>.

Em 2009, especialistas do grupo ASAS (*Assessment on SpondyloArthritis International Society*) propuseram a troca do nome do grupo para **espondiloartrites (EpA)**, enfatizando os

componentes axial (“espondilo”) e periférico (“artrite”) das doenças do grupo. Ao mesmo tempo, foram propostos critérios classificatórios para **espondiloartrites axiais<sup>2,3(B)</sup>** e, posteriormente, **espondiloartrites periféricas<sup>4(B)</sup>**. Estas mudanças também incluíram a descrição dos critérios para diagnóstico de sacroiliíte por ressonância magnética (RM)<sup>5(B)</sup>. A proposição destes novos critérios diagnósticos e de classificação contribuiu para melhor caracterizar o amplo espectro das doenças dentro do grupo.

Dentre as doenças do grupo das EpA, sem dúvida a EA é a doença mais frequente e aquela que melhor representa o conjunto das manifestações clássicas das EpA. Um número significativo de pacientes com diagnóstico de EpA indiferenciada, que inicialmente poderiam ser denominados EpA axial não radiológica ou EpA periférica nos dias de hoje, evoluirão como EA no seguimento a longo prazo<sup>6(B)</sup>. Por isto, o conhecimento dos critérios classificatórios de EpA e de EA é importante no diagnóstico e no seguimento dos pacientes do grupo. Com o advento de novos tratamentos para a EA, a importância de um diagnóstico precoce e da instituição de um tratamento específico se faz necessária, a fim de melhorar a qualidade de vida

destes pacientes, geralmente adultos jovens no auge de sua vida produtiva.

**1. Quais são os critérios clínicos para que um indivíduo seja considerado acometido por uma espondiloartrite?**

ESPONDILIOARTRITE AXIAL

O grupo ASAS (*Assessment on SpondyloArthritis international Society*) conduziu um estudo Delphi, com a participação de todos seus membros titulares, selecionando todas as possíveis variáveis que deveriam ser avaliadas em um paciente com espondiloartrite axial. Todas estas variáveis foram avaliadas num estudo prospectivo que incluiu 647 pacientes com dor nas costas de mais de três meses de duração, sem causa definida ou diagnóstico conhecido, com ou sem sintomas periféricos, e que iniciaram sintomas antes dos 45 anos de idade, seguidos em 25 centros universitários de 16 países. Após avaliação estatística, foram propostos critérios fundamentados em duas variáveis principais: a *sacroiliíte por imagem* (radiografia de bacia e/ou RM) e o *antígeno de histocompatibilidade HLA-B27*. A presença de uma variável principal (*sacroiliíte por imagem* ou HLA-B27 positivo) e um (quando *sacroiliíte por imagem*) ou dois (quando HLA-B27



*positivo*) critérios característicos das espondiloartrites (lombalgia inflamatória; artrite periférica; entesite; dactilite; psoríase cutânea; doença de Crohn ou retocolite ulcerativa; boa resposta ao anti-inflamatório não hormonal; história familiar de espondiloartrite; HLA-B27 positivo; proteína C reativa elevada) precisa estar presente para que o paciente seja classificado como **espondiloartrite axial**. A sensibilidade deste grupo de critérios foi de 82.9% e a especificidade de 84.4%<sup>2,3</sup>(B).

## ESPONDILoarTRITE PERIFÉRICA

Os critérios do grupo ASAS para **espondiloartrite periférica** utilizam as manifestações articulares periféricas artrite ou entesite ou dactilite associadas a **um ou mais dos seguintes parâmetros** (psoríase, doença inflamatória intestinal, infecção prévia, HLA-B27, uveíte, imagem de sacroiliite), ou **dois ou mais de outros parâmetros** (artrite, entesite, dactilite, lombalgia inflamatória no passado, história familiar de espondiloartrite), aplicado em pacientes com manifestações periféricas de início antes de 45 anos de idade. A sensibilidade destes critérios é de 79,5% e a especificidade de 83,3%. Então, em ambiente clínico de prevalência elevada de espondiloartrite

periférica (66,2%), a utilização desse critério diagnóstico eleva a probabilidade de certeza diagnóstica para 90%<sup>4</sup>(B).

### **Recomendação**

Atualmente, o melhor grupo de critérios que permite classificar um paciente como *espondiloartrite axial* ou *espondiloartrite periférica* é aquele proposto pelo grupo ASAS.

## **2. Qual é o papel da rm na avaliação inicial de uma espondiloartrite axial?**

### **DIAGNÓSTICO**

A utilização da RM, por meio dos componentes edema, erosão, infiltração gordurosa e anquilose, permite fazer o diagnóstico de espondiloartrite axial com sensibilidade e especificidade de 90% e 97%, conferindo razão de verossimilhança positiva de 30, e portanto, certeza diagnóstica, quando positiva, de 97% e de 91% quando negativa<sup>7</sup>(A).

O diagnóstico de um número maior do que 5 lesões gordurosas de Romanus (sinal elevado nas imagens de T1 na RM) está associado ao diagnóstico de espondiloartrite axial, em pacientes com

lombalgia, com certeza (razão de verossimilhança: 12,6) de 86%<sup>8</sup>(B).

## PROGNÓSTICO

A combinação de sacroiliíte intensa, diagnosticada na RM, com HLA-B27 positivo, prediz o desenvolvimento de futura (8 anos de seguimento) EA, com sensibilidade e especificidade de 62% e 92%, respectivamente, sendo a probabilidade pós-teste positiva de 80%, e negativa de 83%. A sacroiliíte importante, isolada, prediz o diagnóstico com probabilidade pós-teste positiva de 50%, e negativa de 84%<sup>9</sup>(A).

A persistência de inflamação ativa nos ângulos vertebrais (*shiny corners*), diagnosticada pela RM, durante 2 anos de seguimento, de pacientes com EA em tratamento com anti-TNF $\alpha$ , prediz o aumento no risco, de 14,9% (NNH: 7), no desenvolvimento de novos sindesmófitos. Há aumento no risco de 11,4% (NNH: 8) nos casos onde a inflamação foi tratada pelo anti-TNF $\alpha$ <sup>10</sup>(A).

O seguimento de 2 a 7 anos de pacientes com espondiloartrite axial, e a avaliação das mudanças sacroilíacas (escore Danish - erosão, edema e infiltração gordurosa), por meio da RM, demonstra

que as alterações crônicas tem risco aumentado nos pacientes com EA. O escore de atividade  $\geq 2$ , o escore crônico  $\geq 1$ , o escore de erosão  $\geq 1$ , e o escore de infiltração gordurosa  $\geq 4$ , no início do seguimento, está associado à cronicidade das alterações sacroilíacas, com acurácia diagnóstica de 74%, 77%, 79% e 68%, respectivamente<sup>11</sup>(A).

### **Recomendação**

Em pacientes com espondiloartrite axial, a RM tem importância diagnóstica e prognóstica.

### **3. Quando o hla-b27 deve ser solicitado em um paciente com espondiloartrite axial?**

#### **ESPONDILOARTRITE AXIAL**

Há aumento da prevalência de HLA-B27 positivo de 38,2% em pacientes com espondiloartrite axial, em comparação com pacientes sem espondiloartrite axial, sendo que o HLA-B27 faz parte de critérios classificatórios obrigatórios, e quando associado com outras variáveis (como imagem e critérios clínicos), permite classificar um paciente como espondilartrite axial, com sensibilidade e especificidade de 83,7% e 83,3%, respectivamente, levando a certeza diagnóstica quando positivo e negativo de 83%<sup>3</sup>(B).

## ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Em pacientes com EA a prevalência de HLA-B27 positivo pode ser de 90,2%. Comparado com os pacientes HLA-B27 negativos, esses pacientes tem duração maior de doença, aumento de 23,6% (NNH: 4) no uso prévio ou atual de AINH, e aumento do risco de indicação (critério ASAS) de biológicos de 18,9% (NNH: 4). Os pacientes HLA-B27 positivo podem ter maior gravidade da doença, como aumento no risco de co-morbidades ocular (38,9% vs. 12,5%), pulmonar (4,2% vs. 0%) e cardíaca (4,3% vs. 0%), associado a valores mais elevados dos índices funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI) e de atividade de doença (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI)<sup>12</sup>(**B**).

A análise de dos fatores preditores de EA, em pacientes com lombalgia inflamatória, demonstra que a sacroiliíte diagnosticada na RNM, quando associada ao HLA-B27 positivo, aumenta a especificidade e a sensibilidade diagnósticas, em comparação com a presença isolada da imagem, de 84% para 92%, e de 33% para 62%, respectivamente. Sendo que, somente o HLA-B27 positivo é capaz de prever doença com 48% de probabilidade e afastar

doença quando negativo com probabilidade de 88%<sup>13</sup>(A).

Na avaliação de pacientes com EA, ao se dividir os pacientes pela idade de início da doença, em < 20 anos, 21-30 anos, 31-40 anos, e > 40 anos, o HLA-B27 positivo é achado em 94,6%, 90,2%, 74,1%, e 61,2% dos pacientes, respectivamente. Então, o HLA-B27 positivo está associado com uma idade mais jovem de início<sup>14</sup>(B).

A chance da presença do gene HLA-B27 em pacientes com EA de caráter familiar é 344% maior do que em pacientes com espondilite esporádica<sup>15</sup>(B).

### **Recomendação**

O HLA-B27 é útil principalmente na avaliação prognóstica, especialmente em pacientes com EA, sobretudo com relação ao tempo de início da doença.

#### **4. Quais são as evidências para o uso da reabilitação física em pacientes com ea?**

O tratamento de pacientes com EA baseado na reabilitação postural e da musculatura flexora e extensora, de acordo com o método Reeducação Postural Global (RPG), ou por meio de 20 exercícios (de mobilidade e flexibilidade cervical, torácica, e de coluna lombar; alongamento de musculatura flexora e fortalecimento de musculatura extensora, e exercícios de expansibilidade torácica), determina significativa melhora em relação à situação pré-tratamento, mensurada por meio dos escores BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrologic Index*, que inclui teste de Schöber modificado, rotação cervical, flexão lombar, e distância intermaleolar), BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), e BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), sendo que a comparação entre as duas formas de tratamento revela melhores resultados com a reabilitação postural pelo método RPG em até um ano de seguimento<sup>16,17</sup>(A).

Pacientes com EA submetidos a programas regulares de reabilitação, de 4 semanas de duração, são submetidos a avaliação, após 28 semanas, quanto ao estado de saúde (avaliação global do paciente, dor, rigidez matinal, BASFI, BASDAI, e

fadiga) e segundo o critério ASAS-IC (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group's Improvement Criteria*). Os programas oferecem avaliação personalizada de fisioterapia, exercícios em grupo, terapia passiva, relaxamento, e educação do paciente, com diferença em dois componentes, resistência versus mobilidade. Após 16 semanas, ambas as formas de reabilitação (resistência e mobilidade) apresentam melhora significativa nas diversas variáveis (exceto *BASDAI*), mas a reabilitação centrada na mobilidade leva a um aumento na proporção de pacientes que alcançam ASAS20 e ASAS40 em 27% (NNT: 4) e 19% (NNT: 5), em comparação com a resistência. Em 28 semanas de seguimento, os resultados são superiores nos pacientes com dominância no componente mobilidade. Em 16 semanas ainda, a mobilidade aumenta o benefício, medido pelo teste de Schober (20% e 40%), em 18% e 19%, respectivamente, e com relação à melhora na flexão lateral (20% e 40%), em 37% e 36%, respectivamente<sup>18</sup>(A).

### **Recomendação**

Os programas de reabilitação produzem benefício aos pacientes com EA, especialmente durante o período de realização dos mesmos. Os programas específicos centrados na melhora do



componente *mobilidade* apresentam melhores resultados.

## 5. Quais são as evidências para o uso de corticosteroides em pacientes com ea?

A comparação entre duas doses de metilprednisona (375 mg vs. 1g IV por 3 dias) no tratamento de pacientes com EA não responsivos aos AINH, demonstra que a mobilidade lombar e torácica, a dor e a rigidez matinal melhoram em ambas as doses, sem diferença entre elas. Os eventos adversos ocorrem em ambos os grupos, sendo os principais tontura, boca seca, distúrbios de sono, irritabilidade, impotência e ganho de peso<sup>19</sup>(A). **Não tem sido mais utilizada na prática clínica na última década, devido a seus efeitos colaterais e ao surgimento de melhores modalidades terapêuticas.**

O tratamento de pacientes com EA com dor lombar há mais de 3 meses, por meio da injeção de 40mg de acetato de triamcinolona na articulação sacroilíaca, guiado por tomografia computadorizada (TC), permite demonstrar após 6 meses de seguimento, que há redução na intensidade da dor (avaliada por escala visual analógica) e na sacroilíte (avaliada por RM), com sinais de aumento de resposta de 72% (NNT: 1). Há também redução

significativa no consumo de AINH, e no sinal de Menell de 31 % (NNT: 3)<sup>20,21</sup>(**B**).

### **Recomendação**

A injeção intra-articular com acetato de triamcinolona nas sacroilíacas pode produzir benefício de curto a médio prazos, sendo opção terapêutica para os casos não responsivos ao uso de AINH e com dor isolada nas sacroilíacas. Não existem evidências permitindo avaliar o uso de baixas doses de prednisona (ou corticosteroide equivalente) em EA.

### **6. Em que situações o uso contínuo de ainh deve ser recomendado em pacientes com ea?**

A comparação do uso de piroxicam 20 mg/dia, meloxicam 15 mg/dia ou meloxicam 22,5 mg/dia em pacientes com EA, durante 52 semanas, revela redução na intensidade da dor em 27%, 28% e 27%, respectivamente. O aumento na porcentagem de resposta (*Ankylosing Spondylitis Functional Index - ASFI*) é semelhante, com 6 semanas e 12 meses de seguimento, no tratamento com piroxicam, meloxicam 15 mg e meloxicam 22,5 mg, sendo de 20%, 33% e 26%, respectivamente. Uma porcentagem menor (16% - NNT: 6) de pacientes utilizando meloxicam 22,5 mg tem que descontinuar

o tratamento durante 12 meses, em comparação com os demais regimes de tratamento. Em 52 semanas, há sinais de aumento de eventos adversos gastrointestinais de 19%, 7% e 5%, respectivamente<sup>22</sup>(A).

Pacientes com EA e dor entre 40 mm e 100 mm (medida pela EVA), tratados com um destes regimes: etoricoxibe 90 mg/dia, etoricoxibe 120 mg/dia, ou naproxeno 500 mg 2x/dia, apresentam os seguintes resultados, após 6 semanas de seguimento: a melhora significativa nos três regimes de tratamento nos desfechos dor na coluna (*100-mm EVA*), na atividade da doença pela avaliação global do paciente (*100-mm EVA*), e avaliação funcional (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI*). Comparando as medicações, o etoricoxibe tem resultados superiores ao naproxeno, enquanto as doses de etoricoxibe têm resultados semelhantes. Há aumento na proporção dos pacientes que atingem o critério de remissão parcial, no etorocoxibe 90 mg (NNT: 9), no etorocoxibe 120 mg (NNT: 7), e no naproxeno (NNT:16). Não há diferença entre eventos adversos, sendo os mais comuns: cefaleia, diarreia, queimação retroesternal, infecção respiratória, eventos gastrointestinais e cardiovasculares<sup>23</sup>(A).

Em pacientes necessitando de tratamento diário com anti-inflamatório não hormonal e com intensidade da dor superior a 50 mm (EVA), a comparação entre celecoxibe 200 mg/dia, celecoxibe 400 mg/dia, ou naproxeno 500 mg 2x/dia, em 12 semanas, demonstra os seguintes resultados em relação à intensidade da dor, atividade da doença (avaliação global do paciente - EVA), melhora funcional (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI*), e eventos adversos: os três regimes de tratamento produzem melhora e benefício, sendo que o regime com menor efeito é celecoxibe 200 mg. O evento adverso mais frequente é o distúrbio gastrointestinal, sendo o mais comum a dispepsia. Com o naproxeno há a ocorrência de eventos graves (úlceras e hemorragias)<sup>24</sup>(A). A comparação do celecoxibe 200 mg ou 400 mg com o diclofenaco 75 mg 2x/dia, demonstra aumento de eventos adversos gastrointestinais no diclofenaco, de 13% (NNH: 8)<sup>25</sup>(A).

Frente à ação analgésica em pacientes com EA, pode-se descrever em relação aos diversos desfechos, o número necessário para tratar (NNT), em 6 semanas de seguimento, do etoricoxibe 90 mg, etoricoxibe 120 mg e naproxeno 1 g: relativo à melhora da dor na coluna ( $\geq 30\%$ ): NNT de 2, 2 e 3,

respectivamente; relativo à melhora  $\geq 30\%$  no escore BASDAI: NNT de 2, 2, e 3, respectivamente<sup>26</sup>(A).

Utilizar AINH (celocoxibe 100 mg ou 200 mg 2x/dia) contínuo ou por demanda durante 2 anos, em pacientes com EA, pode levar a benefícios relacionados aos sinais e sintomas e à progressão radiológica da lesão (*Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*), ou a danos relacionados a eventos adversos. Os sinais e sintomas após 24 meses de seguimento são semelhantes entre os dois regimes de tratamento, mas a progressão radiológica é três vezes maior no regime por demanda do que no contínuo. Apesar de mais eventos adversos no regime contínuo, a diferença não é significativa, e os mais frequentes são: hipertensão, dor abdominal e dispepsia<sup>27</sup>(A).

### **Recomendação**

O uso contínuo de AINH é mais eficaz do que o uso por demanda, e em pacientes com intensidade de dor moderada para intensa, a prescrição de inibidores COX-2 é opção terapêutica de longo prazo.

**7. Quais são as evidências para o uso de drogas de base convencionais (metotrexato e sulfasalazina, entre outras) em pacientes com ea?**

**METOTREXATO**

Há evidência de que o uso de metotrexato 10 mg por semana, durante 24 semanas, em pacientes com EA, não produz diferença na atividade da doença, medido pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*, e na mobilidade, medido pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)*, quando comparado com pacientes sem tratamento com metotrexato<sup>28</sup>(**B**).

Considerando como resposta ao tratamento de pacientes com EA com metotrexato 7,5 mg/semana, por 24 semanas, o índice composto, no qual a resposta corresponde à melhora  $\geq 20\%$  em ao menos 5 das seguintes escalas: a] Intensidade da rigidez matinal (EVA); b] Bem estar físico (EVA); c] Atividade da doença (BASDAI); d] Função (BASFI); e] Função (*Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies - HAQ-S*); f] Atividade da doença (*Avaliação global do médico - EVA*); g] Atividade da doença (Como você descreve o nível atual de atividade da doença?), pode-se obter o

seguinte resultado, quando comparado com pacientes sem uso de metotrexato: aumento na resposta (índice composto) de 42% (NNT: 2) em 24 semanas e aumento na resposta (BASDAI) de 32% (NNT: 3). Não há diferença em eventos adversos entre os pacientes que utilizam, ou não, o metotrexato<sup>29</sup>(A).

### SULFASALAZINA

Não há diferença entre o início do tratamento com sulfasalazina (2 a 3 g/dia), e após 3 meses a 36 meses de tratamento, quanto aos desfechos de função física, dor, mobilidade de coluna, artrite periférica e avaliação global do paciente. Entretanto, quando comparamos os desfechos de resposta entre os pacientes tratados com sulfa e os não tratados, verifica-se diferença significativa favorável ao tratamento. Quanto ao desfecho rigidez na coluna o tratamento com sulfasalazina produz benefício reduzindo o escore (medido por EVA), apesar de que no desfecho duração da rigidez matinal não há diferença. Há aumento no risco de perda de aderência devido a eventos adversos nos pacientes tratados com sulfa de 0,47 (redução do risco relativo), sendo que há relato de reação adversa grave (erupção eritematosa pruriginosa, com náusea, anorexia e insônia)<sup>30</sup>(A).

Em pacientes com espondiloartrite axial, a remissão (critérios ASAS e RM) em 48 semanas é superior em pacientes tratados com etanercepte (33%) em comparação com a sulfasalazina (11%). Entretanto, após um ano de seguimento não há diferença na manutenção de resposta entre as duas formas de tratamento<sup>31</sup>(**B**).

### **LEFLUNOMIDA**

Em pacientes com EA, o número de respondedores de acordo com o critério ASAS 20 com o uso da leflunomida (27%) é semelhante a pacientes não submetidos ao tratamento (20%). Após 24 meses de tratamento não há diferenças significativas na atividade da doença (BASG), no índice de atividade da doença (BASDAI), no índice funcional (BASFI), na dor, na mobilidade (BASMI) e no edema articular. Há aumento no risco de eventos adversos de 20% (NNH: 5): distúrbios gastrointestinais, infecções respiratórias, dermatite e prurido, fadiga, trombose venosa, e aumento de enzimas hepáticas<sup>32</sup>(**A**).

#### **Recomendação**

O metotrexato e a sulfasalazina representam opções terapêuticas para a EA.



**8. Quais são as indicações para o uso dos agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral (drogas anti-tnf) na ea?**

**INFLIXIMABE**

O tratamento de pacientes com EA ativa e grave, definida como *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)  $\geq 4$ , e dor na coluna  $\geq 4$  mm (medida por EVA), pela infusão endovenosa de infliximabe (5 mg/kg) nas semanas 0, 2, e 6 pode produzir benefícios relacionados à regressão na atividade da doença em 50%, medida pelos critérios de atividade da doença (BASDAI), de índice funcional (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI*), e de mobilidade (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index - BASMI*). O infliximabe é eficaz em todos os critérios: há aumento na porcentagem de pacientes com melhora no BASDAI (melhora de 50%) de 44% (NNT: 2), em 12 semanas, com melhora de 38% no escore em relação à semana anterior ao início do tratamento; redução de 27% (NNT: 4) e de 17% (NNT: 6) na porcentagem de artrite e entesite após 12 semanas; redução do uso de AINH (50%) de 37% (NNT: 3); aumento no número de pacientes sem necessidade de uso de AINH no período, de 28% (NNT: 4). O evento

adverso mais frequente é a infecção respiratória, podendo também ocorrer tuberculose ganglionar, febre, ou leucopenia<sup>33</sup>(**A**).

A manutenção do tratamento com infliximabe (5 mg/kg a cada 6 semanas) após a fase inicial (semanas 0, 2, e 6), e após 54 semanas demonstra que 47% dos pacientes (NNT: 2) tem redução no BASDAI (redução de 50%); o uso de medicações tem redução de 70%; há redução de artrite periférica e entesite de 33,3% (NNT: 3); e há redução nas hospitalizações em 31% (NNT: 3)<sup>34,35</sup>(**B**).

No seguimento de dois anos, 58% dos pacientes alcançaram ao menos 50% de redução no escore BASDAI, nível semelhante de resposta em um ano. Dos pacientes tratados, 94% e 85% alcançaram ao menos 20% de resposta no BASDAI nas semanas 54 e 102, respectivamente. As mudanças no escore BASFI e BASMI são significativas em relação ao início do tratamento, e semelhantes entre 1 e 2 anos de seguimento<sup>36</sup>(**A**). Durante o segundo ano de seguimento, 90% dos pacientes reportam eventos adversos, sendo o mais frequente a infecção respiratória, a rinite, o herpes, a osteoporose, síncope, pancreatite e metrorragia<sup>37</sup>(**B**). Após 3 anos (156 semanas) de seguimento a resposta ao tratamento medida pelo *ASsessment in Ankylosing*

*Spondylitis (ASAS) International Working Group (ASAS40)* é de 50%<sup>38</sup>(**B**). Após 5 anos de seguimento a resposta ASAS20 e ASAS40 é de 84% e 63%, respectivamente<sup>39</sup>(**B**).

No final de 8 anos de seguimento, um estado de menor atividade da doença (BASDAI < 3) está presente em 63,6% dos pacientes, resultado semelhante ao obtido em 3 meses de seguimento; além disso, 71,4% permanecem com valores de BASDAI < 3. A resposta ASAS20 está mantida em 84,8% e a BASDAI 50 está presente em 57,6% dos casos. Os eventos adversos presentes são: tuberculose, granulomatose alérgica, pancreatite e piora do estado geral. Há redução de entesite em 30,3% (NNT: 3), da artrite periférica em 21,2% (NNT: 5), e da uveíte anterior em 36% (NNT: 3)<sup>40</sup>(**B**).

O critério ASAS20 como medida de resposta ao tratamento de pacientes com EA é composto por ao menos 20% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos 1 unidade (escala de 0 a 10) em ao menos 3 dos seguintes 4 domínios: avaliação global do paciente, dor em coluna, função (BASFI), e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI), não podendo haver deterioração na condição inicial. Pacientes com EA com BASDAI  $\geq$  4, e dor na coluna  $\geq$  4 mm (medida por EVA),

tratados com infliximabe (5 mg/kg) nas semanas 0, 2, 6, 12 e 18, após 24 semanas de seguimento, apresentam aumento na resposta ASAS20 de 42% (NNT: 2), e há também aumento na resposta parcial ASAS de 21,1% (NNT: 5). A resposta BASDAI aumenta em 40,3% (NNT: 2) e a resposta BASFI em 34,2% (NNT: 3). Há a ocorrência de eventos adversos graves: tontura, colecistite, artrite, leucocitose, pneumonia, hemiparesia, lombalgia, febre e ganglioneuroma<sup>36</sup>(A).

Em pacientes com EA e escore BASDAI  $\geq 4$ , o tratamento com infliximabe 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, determina em 12 semanas de seguimento, aumento na porcentagem de pacientes que atingem o ASAS20 em 23,2% (NNT: 4), e que atingem o ASAS40 em 37,9% (NNT: 3), sendo que até 1 ano de seguimento a dose elevada para 5 mg/kg mantém a resposta clínica. Os eventos adversos mais frequentes são nasofaringite, infecção respiratória, prurido, náusea, tontura, cefaleia e febre<sup>41</sup>(A).

## ETANERCEPTE

Pacientes com EA ativa, definida como lombalgia inflamatória, rigidez matinal por ao menos 45 minutos, e atividade da doença moderada, submetidos a tratamento com

etanercepte 25 mg SC, 2x/semana, por 4 meses, aumentam a resposta ao tratamento, definida como melhora  $\geq 20\%$  em três de cinco medidas de atividade da doença (*ASAS*, *BASFI*, *avaliação global do paciente*, e *escore de edema articular*), em 50% (NNT: 2). As reações adversas mais comuns são infecções leves, diarreia, tinnitus, e cefaleia<sup>42</sup>(A).

Em pacientes com EA ativa [BASDAI  $\geq 4$  e dor em coluna  $\geq 4$  mm (medida por EVA)], o tratamento com etanercepte 25mg SC duas vezes/semana, por 6 semanas, produz benefícios: aumenta a resposta no escore BASDAI50 em 51% (NNT: 2); aumento no escore ASAS20 de 53,6% (NNT: 2); aumento na descontinuidade de uso de AINH em 55% (NNT: 2). No seguimento de 3 meses, 75% dos pacientes apresentam recorrência, e o evento adverso mais comum é infecção respiratória<sup>43</sup>(A).

O tratamento com etanercepte 25 mg/2x/semana SC, durante 24 semanas, de pacientes com EA ativa [escore de 30 mm para rigidez matinal (EVA), escore de 30 mm para 2 de 3 parâmetros (avaliação global do paciente, lombalgia (EVA) e escore *BASFI*], determina: aumento de 31% (NNT: 3) no ASAS20, em 12 semanas; aumento de 35% (NNT: 3) no ASAS20, em 24 semanas, melhora no escore BASDAI e na mobilidade. Em relação aos eventos

adversos, os mais comuns são: linfadenopatia, celulite, infecção respiratória, colite ulcerativa, obstrução intestinal e fraturas ósseas<sup>44</sup>(A). A proporção de pacientes que, após 192 semanas de tratamento, alcançou a resposta ASAS20 é de 81% e ASAS40 de 69%, com aumento de 33% e 39%, respectivamente, em comparação com o escore de duas semanas de tratamento<sup>45</sup>(B).

Considerando atividade da EA como a intensidade  $\geq 30$  mm (medida por EVA) medida em quatro domínios: inflamação de coluna (escore), lombalgia, avaliação global da atividade da doença, e função física, a prescrição de etanercepte (25 mg, 2x/semana) durante 12 semanas, determina aumento na resposta ASAS20 de 37% (NNT: 3); aumento na resposta ASAS50 de 50%; melhora de 43% na inflamação de coluna e na lombalgia; redução de 37% na avaliação global do paciente; melhora de 35% no índice funcional (BASFI); melhora de 62% no índice de atividade de doença (BASDAI). Os eventos adversos mais comuns são: reação alérgica ou hemorragia no local da injeção, cefaleia, náusea, astenia, tontura, diarreia, prurido, dor abdominal e parestesia<sup>46</sup>(A).

Pacientes com EA apresentando um dos seguintes três critérios que definem anquilose de

coluna grave: duas pontes intervertebrais adjacentes e/ou fusão na coluna lombar; três pontes intervertebrais adjacentes e/ou fusão da coluna torácica; ou duas pontes intervertebrais adjacentes e/ou fusão na coluna cervical podem ser tratados com etanercepte 50 mg/semana durante 12 semanas, levando a melhora dos seguintes parâmetros: aumento na porcentagem de pacientes que alcançam ASAS20 de 34% (NNT: 3); aumento de 23% (NNT: 5) nos pacientes que atingem BASDAI50; aumento de 25% (NNT: 4) no número de pacientes com melhora medida pelo *Minimum Clinically Important Improvement (MCII)*; e melhora nos parâmetros de função pulmonar (capacidade vital - CV), capacidade vital forçada, relação FEV<sub>1</sub>/CV. Os eventos adversos mais frequentes são: reação infusional e neutropenia<sup>47</sup>(A).

Espondilite anquilosante com atividade inflamatória (BASDAI  $\geq$  4 e dor em coluna  $\geq$  4) mantida por mais de 12 semanas, não responsiva ao tratamento com ao menos dois AINH por ao menos 3 meses pode ser tratada com etanercepte 50 mg/semana ou 100 mg/semana, durante 12 semanas, obtendo os seguintes resultados: ausência de diferença entre as duas formas de tratamento com relação aos parâmetros ASAS20, ASAS40, remissão parcial, e BASDAI. Os eventos adversos

em ambos os regimes de tratamento não são diferentes, sendo os principais: infecções, distúrbios gastrointestinais, e reações infusoriais<sup>48</sup>(A).

## ADALIMUMABE

O tratamento de pacientes com EA não responsiva a AINH com adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, por 24 semanas, reduz a dor [medida pelos escores *dor total na coluna* (EVA), *dor noturna* (EVA), *Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey* (SF-36)], melhora na fadiga e na atividade da doença (medida pelo BASDAI), e melhora na rigidez matinal (medida pelo BASFI)<sup>49</sup>(B).

Pacientes com EA tratados com adalimumabe 40 mg, em semanas alternadas, por 24 semanas, apresentam benefício com relação à atividade da doença (BASDAI), à função (BASFI) e à qualidade de vida [medida pelo *AS Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)]. Há aumento no escore *Minimum Clinically Important Difference* (MCID) de 27,2% (NNT: 4). A resposta/melhora medida pelo escore ASAS20 e ASAS40 é mantida em 2 anos de tratamento, sendo de 64,5% e 50,6%, respectivamente. O seguimento desses pacientes por 3 e 5 anos de tratamento



demonstra estabilidade na resposta medida pelos diversos escores, incluindo o SF-36<sup>50-52</sup>(A).

## GOLIMUMABE

Pacientes com EA, com escore BASDAI  $\geq 4$ , escore de dor em coluna  $\geq 4$  (medido por EVA), e resposta inadequada ao uso prévio de AINH ou drogas modificadoras do curso da doença, quando tratados com golimumabe 50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas, por 24 semanas, apresentam os seguintes resultados: aumento na resposta ASAS20 de 37,6% e 38,2% nas doses de 50 mg e 100 mg, respectivamente; aumento na resposta ASAS40 de 28,1% e 38,9% nas doses de 50 mg e 100 mg, respectivamente; e aumento da porcentagem de pacientes que alcançam escore BASDAI50 em 36,1% (NNT: 3). Até a 24<sup>a</sup> semana, a proporção de pacientes que experimentou ao menos um evento adverso é de 79,9%, sem diferença com relação à dose, mas com aumento em relação a pacientes que não fazem uso da droga ativa, estando entre eles: nasofaringite, infecção respiratória, fadiga, cefaleia, diarreia, eritema na injeção, aumento nas enzimas hepáticas. A proporção de pacientes com um evento adverso grave é de 3,6% com 50mg e de 6,4% com 100 mg, estando entre eles: infarto do miocárdio, fadiga, depressão, hipertensão, dor torácica,

blefarite, náusea, vômitos, hepatite, influenza-like, dor nas extremidades e ganho de peso<sup>53</sup>(A). Há sinais de benefício com relação à qualidade do sono [medido pelo *Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire* (JSEQ)]<sup>54</sup>(A). O seguimento destes pacientes por dois anos mostra manutenção da boa resposta por meio dos diferentes escores<sup>55</sup>(A).

### **Recomendação**

Os pacientes com EA ativa e grave, definida clinicamente como BASDAI  $\geq 4$ , e dor na coluna  $\geq 4$  mm (EVA) e por ausência de resposta em 3 meses a AINH e/ou a drogas modificadoras do curso da doença podem ser tratados com infliximabe 3-5 mg/kg a cada 6 a 8 semanas em até 8 anos de seguimento; ou com etanercepte 50 mg por semana, em até 4 anos de seguimento; ou com adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, em até 5 anos de seguimento; ou com o golimumabe 50 mg a cada 4 semanas, em até 2 anos de seguimento.

### **9. Existe diferença de eficácia entre as drogas anti-tnf em pacientes com ea?**

Os principais resultados de eficácia, individuais, de infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe nos desfechos BASDAI, ASAS,

descontinuidade de AINH, hospitalização, artrite e entesite, são:

## INFLIXIMABE

O infliximabe é eficaz nos seguintes critérios: aumento na porcentagem de pacientes com melhora no BASDAI50 de 44% (NNT: 2), em 12 semanas, com melhora de 38% no escore em relação à semana anterior ao início do tratamento; redução de 27% (NNT: 4) e de 17% (NNT: 6) na porcentagem de artrite e entesite após 12 semanas; redução do uso de AINH (50%) de 37% (NNT: 3); aumento no número de pacientes sem necessidade de uso de AINH no período, de 28% (NNT: 4)<sup>33</sup>(A).

Após 54 semanas, observa-se que 47% dos pacientes (NNT: 2) tem redução de 50% no BASDAI; o uso de outras medicações tem redução de 70%; há redução de artrite periférica e entesite de 33,3% (NNT: 3); e há redução nas hospitalizações em 31% (NNT: 3)<sup>34,35</sup>(B).

No seguimento de dois anos, 58% dos pacientes alcançaram ao menos 50% de redução no BASDAI, nível semelhante à resposta em um ano. Dos pacientes tratados, 94% e 85% alcançaram ao menos

20% de resposta no BASDAI nas semanas 54 e 102, respectivamente<sup>37</sup>(**B**).

A eficácia medida pelo ASAS40 é de 50%<sup>37</sup>(**B**). Após 5 anos de seguimento a resposta ASAS20 e ASAS40 é de 84% e 63%, respectivamente<sup>39</sup>(**B**). No final de 8 anos de seguimento, um estado de menor atividade da doença (BASDAI<3) está presente em 63.6% dos pacientes, resultado semelhante ao obtido em 3 meses de seguimento, além disso, 71,4% permanecem com valores de BASDAI < 3; a resposta ASAS20 está mantida em 84,8% e a BASDAI50 está presente em 57,56% dos casos<sup>40</sup>(**B**).

Após 24 semanas de seguimento, apresentam aumento na resposta ASAS20 de 42% (NNT: 2), e há também aumento na resposta parcial ASAS de 21,1% (NNT: 5). A resposta BASDAI aumenta em 40,3% (NNT: 2) e a resposta BASFI em 34,2% (NNT: 3)<sup>36</sup>(**A**). Determina em 12 semanas de seguimento, aumento na porcentagem de pacientes que atingem o ASAS20 em 23,2% (NNT: 4), e que atingem o ASAS40 em 37,9% (NNT: 3)<sup>41</sup>(**A**).

### **ETANERCEPTE**

O uso do etanercepte produz benefícios aos pacientes tratados: aumenta a resposta BASDAI50 em 51% (NNT: 2); aumento no escore ASAS20 de

53,6% (NNT: 2); aumento na descontinuidade de uso de AINH em 55% (NNT: 2)<sup>43</sup>(A). Determina: aumento de 31% (NNT: 3) no ASAS20, em 12 semanas; aumento de 35% (NNT: 3) no ASAS20, em 24 semanas, melhora no escore BASDAI e na mobilidade<sup>44</sup>(A).

A proporção de pacientes que, após 192 semanas de tratamento, alcança a resposta ASAS20 é de 81% e de ASAS40 69%, com aumento de 33% e 39%, respectivamente, em comparação com o escore de duas semanas de tratamento<sup>45</sup>(B).

Determina aumento na resposta ASAS20 de 37% (NNT: 3); aumento na resposta ASAS50 de 50%; melhora de 43% na inflamação de coluna e na lombalgia; redução de 37% na avaliação global do paciente; melhora de 35% no BASFI; e melhora de 62% no BASDAI<sup>46</sup>(A).

## ADALIMUMABE

A resposta/melhora medida pelo escore ASAS20 e ASAS40 é mantida em 2 anos de tratamento, sendo de 64,5% e 50,6%, respectivamente<sup>50,51</sup>(A).

## GOLIMUMABE

Em 24 semanas, apresenta os seguintes resultados: aumento na resposta ASAS20 de 37,6% e 38,2% nas doses de 50 mg e 100 mg, respectivamente; aumento na resposta ASAS40 de 28,1% e 38,9% nas doses de 50 mg e 100 mg, respectivamente; e aumento da porcentagem de pacientes que alcançam BASDAI 50 em 36,1% (NNT: 3)<sup>53,54</sup>(A).

### SÍNTESE DOS RESULTADOS POR DESFECHO BASDAI (Tabela 1)

**Tabela 1:** Aumento no desfecho absoluto (em %) do desfecho BASDAI (20, 50, < 3) em diversos tempos de seguimento (12, 24, 54, 102 semanas e 8 anos), por medicação (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe), em comparação com o placebo

MEDICAÇÃO	ASAS 20			ASAS 40		
	Tempo seguimento			Tempo seguimento		
	12 sem	24 sem	> 2 anos	12 sem	24 sem	> 2 anos
INFLIXIMABE	23,2%	42%	84,8%	37,9%		63%
ETANERCEPTE	37%	35%	33%			39%
ADALIMUMABE			64,5%			50,6%
GOLIMUMABE		37,6%			28,1%	

### ASAS (Tabela 2)

**Tabela 2:** Aumento no desfecho absoluto (em %) do desfecho ASAS (20 e 40) em diversos tempos de seguimento (12, 24 sem e > 2 anos), por medicação (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe), em comparação com o placebo.

MEDICAÇÃO	REDUÇÃO NO USO DE AINH (50%)		
	Tempo seguimento		
	8 sem	12 sem	54 sem
INFLIXIMABE		37%	70%
ETANERCEPTE	55%		

### USO DE AINH (Tabela 3)

**Tabela 3:** Aumento no desfecho absoluto (em %) do desfecho redução no uso de AINH (50%) em diversos tempos de seguimento (8,12 e 54 sem), por medicação (infiximabe, etanercepte), em comparação com o placebo.

### ARTRITE E ENTESITE

#### INFLIXIMABE

Redução de 27% (NNT: 4) e de 17% (NNT: 6) – 12 semanas

Redução de 33% (NNT: 3) – 54 semanas

### HOSPITALIZAÇÃO

#### INFLIXIMABE

Redução de 31% (NNT: 3) – 54 semanas



MEDICAÇÃO	DESFECHO				
	BASDAI (NNT)		ASAS (NNT)		Redução de 50% no uso de AINH (NNT)
	20	50	20	40	
INFLIXIMABE	1	2	1	2	1
ETANERCEPTE	2	5	3	3	2
ADALIMUMABE			2	2	
GOLIMUMABE		3	3	3	

Os desfechos comuns entre as medicações permitem comparar indiretamente por meio do cálculo do Número Necessário para Tratar (NNT) dos desfechos principais: BASDAI 20 e 50, ASAS 20 e 40 e redução no uso de AINH (50%) (Tabela 4):

**Tabela 4:** Número necessário para tratar (NNT) no tempo máximo de seguimento, por medicação (infiximabe, etanercept), em comparação com o placebo.

### Recomendação

Os agentes biológicos anti-TNF (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe) demonstraram benefício no tratamento de pacientes com EA, em relação aos critérios BASDAI e ASAS, e

ao uso de AINH. Nenhuma droga mostrou-se mais eficaz que as outras.

### **10. Existe diferença de segurança entre as drogas anti-tnf em pacientes com ea?**

Existe informação heterogênea relativa a eventos adversos entre as 4 medicações a serem expostas, provavelmente devido a fatores como o tempo de seguimento, ao número de estudos consistentes disponíveis, à multiplicidade dos eventos que ocorrem, e à parcial informação recuperada. Apesar disso, muitos eventos adversos são comuns a todas as formas de tratamento.

#### **INFLIXIMABE**

O evento adverso mais frequente é infecção respiratória, podendo ocorrer tuberculose ganglionar, febre, granulomatose pulmonar, ou leucopenia. A descontinuidade por eventos adversos sérios ocorre em 12%<sup>33</sup>(A).

Alta proporção de pacientes (82,2%) apresenta mais de um evento adverso. A maioria dos eventos adversos é de gravidade moderada, sendo que 3,5% dos pacientes apresentam eventos adversos sérios (tontura, colecistite, artrite, leucocitose, pneumonia, hemiparesia, lombalgia, febre e ganglioneuroma), e

2,7% dos pacientes descontinuem o tratamento. Outros eventos adversos são faringite, rinite, elevação transitória das enzimas hepáticas, e náusea<sup>36</sup>(A).

Há ocorrência de 12% de eventos adversos graves, sendo a taxa de descontinuidade de 6%. Durante o segundo ano de seguimento, 90% dos pacientes reportam eventos adversos, sendo os mais frequentes: infecção respiratória, rinite, herpes, mialgia, pancreatite e reação infusional<sup>37</sup>(B).

Podem ocorrer 90,8% de eventos adversos, com maioria de moderada intensidade, 18,4% graves, requerendo hospitalização 9,2%, e descontinuidade de 2,6%. Os eventos adversos mais frequentes são nasofaringite, infecção respiratória, prurido, náusea, tontura, cefaleia e febre<sup>41</sup>(A).

Dos pacientes que descontinuem o tratamento, 55% são devido a eventos adversos, sendo destes os mais frequentes: aumento das enzimas hepáticas, reação infusional e perda da eficácia. Outros eventos adversos presentes são: tuberculose, granulomatose alérgica, pancreatite e piora do estado geral. Há redução de entesite em 30,3% (NNT: 3), da artrite periférica em 21,2% (NNT: 5), e da uveíte anterior em 36% (NNT: 3)<sup>40</sup>(B).

## ETANERCEPTE

As reações adversas mais comuns são: infecções leves, reações no local da injeção, diarreia, tinitus, fasciculação orbicular, cefaleia e infecções respiratórias, náusea, astenia, tontura, dor abdominal e parestesias<sup>42,43,46</sup>(A).

Pode haver descontinuidade de 5% no tratamento com etanercepte por eventos adversos, sendo os mais comuns: linfadenopatia, celulite, infecção respiratória, colite ulcerativa, obstrução intestinal e fraturas ósseas<sup>44</sup>(A).

Os eventos adversos graves (5%) podem levar a descontinuidade do tratamento: câncer de pulmão e neutropenia. Os eventos adversos mais frequentes (62% dos casos) são: reação infusional e neutropenia<sup>47</sup>(A).

50% dos pacientes podem apresentar eventos adversos, sendo 5% destes, graves (diarreia com dor abdominal e distensão), sendo os principais: infecções, distúrbios gastrointestinais, e reações infusionais<sup>48</sup>(A).

## ADALIMUMABE

Durante 2 anos de uso de adalimumabe, os eventos adversos moderados mais comuns (5%) são nasofaringite, infecção respiratória e cefaleia, doença de Crohn, sendo 10% de eventos adversos graves, 4,5% de eventos levando à descontinuidade, neoplasias em 1,3%, e uveítes em 3,9%<sup>50</sup>(A).

## GOLIMUMABE

Até a 24<sup>a</sup> semana, a proporção de pacientes que experimentam ao menos um evento adverso é de 79,9%, sem diferença com relação à dose, mas com aumento em relação a pacientes que não fazem uso da droga ativa, estando entre eles: nasofaringite, infecção respiratória, fadiga, cefaleias, diarreia, eritema na injeção, aumento nas enzimas hepáticas, e ao menos uma infecção (48,6%). A proporção de pacientes com um evento adverso grave é de 3,6% com 50 mg e de 6,4% com 100 mg, estando entre eles: infarto do miocárdio, fadiga, depressão, hipertensão, dor torácica, blefarite, náusea, vômitos, hepatite, influenza-like, dor nas extremidades e ganho de peso. Por esses eventos, 2,9% descontinuam o tratamento<sup>53</sup>(A).

### **Recomendação**

Os eventos adversos moderados e graves, e a descontinuidade ao tratamento apresentam índices e tipos semelhantes nos 4 regimes de tratamento (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe), Nenhuma droga mostrou-se mais segura que as outras.

- 11. O uso da terapia anti-tnf é capaz de reduzir o dano estrutural em pacientes com ea?**

### **INFLIXIMABE**

O tratamento de pacientes com EA com infiximabe 5 mg/kg reduz o número de lesões ósseas (pela RM) em 30 semanas de seguimento, sendo esse resultado superior quando combinado ao metotrexato em comparação ao tratamento isolado com metotrexato. Um significativo aumento na densidade mineral óssea ocorre em pacientes tratados com infiximabe, sobretudo no femur, bacia e coluna<sup>56</sup>(A).

Em pacientes com EA tratados com infiximabe 5 mg/kg, a cada 6 semanas, por 3 anos, podem ser avaliados pelo *Stokes Ankylosing Spondylitis Spinal Score* modificado (*mSASSS*), considerando como

lesão, a presença de ao menos um sindesmofito (*mSASSS* >2), e pela progressão radiográfica, definida como mudança de 0 a 1 para sindesmófitos ou anquilose (*mSASSS* >2). Nesse período há aumento do escore *mSASSS* e do número maior de pacientes (aumento de 11,3% - NNH: 8) com lesões radiológicas, sendo o desenvolvimento de novas lesões maior nos primeiros 2 anos de tratamento, desacelerando no período seguinte<sup>57</sup>(B).

O uso de infliximabe 5mg/kg durante 96 semanas em pacientes com EA leva a aumento no escore *mSASSS*, sendo que 34% tem piora de um ou mais pontos no escore. Além disso, parte desses pacientes pioram 2 ou mais pontos no escore (19,9%), 3 ou mais (14,7%) e 4 ou mais pontos (10,9%)<sup>58</sup>(B).

## ETANERCEPTE

As mudanças no escore radiológico de lesão óssea (*Stoke AS Spinal Score* modificado - *mSASSS*) na coluna cervical e lombar, após 96 meses de tratamento com etanercepte são semelhantes às que ocorrem em pacientes sem tratamento, sendo que há piora no escore em relação ao início do tratamento<sup>59</sup>(B).

### **Recomendação**

O uso de drogas anti-TNF (infliximabe e etanercepte) não produz redução no dano estrutural em pacientes com EA.

### **12. Existem evidências para eficácia e segurança das drogas anti-tnf nas manifestações extra-articulares em pacientes com ea?**

#### **UVEÍTE**

Entre pacientes com EA tratados com infliximabe, a incidência de uveíte anterior é de 3,4 por 100 pacientes/ano. Em comparação, entre pacientes tratados com etanercepte, de incidência 7,9 por 100 pacientes/ano. Em pacientes não tratados a incidência de uveíte anterior é de 15,6 por 100 pacientes/ano, diferença significativa em comparação com as medicações anti-TNF<sup>60</sup>(B).

O uso de adalimumabe 40 mg em semanas alternadas por 12 semanas em pacientes com EA reduz a incidência de uveíte anterior em 51% (NNT: 2); reduz, em 58% (NNT: 2), a incidência de uveíte anterior em pacientes com história de uveíte; em 68% (NNT: 2) em pacientes com história recente; em 50% (NNT: 2) em pacientes com uveíte anterior sintomática; e em 45% (NNT: 2), em pacientes com



uveíte crônica; e reduz a recorrência de uveíte em 58% (NNT: 2)<sup>61</sup>(**B**).

## DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Em pacientes com EA estima-se a incidência de 1,3 casos por 100 pacientes/ano de doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa). O tratamento com anti-TNF desses pacientes por período de 14 a 156 semanas tem resultados distintos na dependência do uso do infliximabe, etanercepte ou adalimumabe: 0,2 pacientes/ano, 2,2 pacientes/ano e 2,3 pacientes/ano, respectivamente, sendo essa diferença favorável e significativa ao uso de infliximabe. O tratamento com infliximabe (0,04) reduz o risco de doença inflamatória intestinal em 42% (NNT: 2), quando comparado ao etanercepte e em 12% (NNT: 8), quando comparado com o adalimumabe<sup>62</sup>(**B**).

## PSORÍASE

A utilização de adalimumabe, etanercepte e infliximabe em pacientes com EA pode cursar com o desenvolvimento de psoríase (psoríase vulgar (placa psoriásica) ou palmoplantar pustulosa), em tempo médio de 4 meses. Entretanto, em cerca de 40% de

pacientes com psoríase de base, o uso de antiTNF pode produzir resolução das lesões<sup>63</sup>(C).

## OSTEOPOROSE

Como efeito do uso de agentes antiTNF, após 2 anos, em pacientes com EA, pode haver aumento da densidade mineral óssea em coluna e fêmur, independente da presença de sindesmófitos lombares. As mudanças na densidade óssea da coluna lombar estão correlacionadas, em dois anos de seguimento, às mudanças nos escores BASDAI e BASFI. Não há diferenças entre os resultados obtidos com o infliximabe e o etanercepte<sup>64</sup>(C).

### **Recomendação**

Com relação às manifestações extra-articulares, os medicamentos anti-TNF reduzem a incidência de uveíte anterior em pacientes com EA, podem reduzir a incidência de doença inflamatória intestinal (especialmente o infliximabe), apresentam resultados controversos, quanto ao benefício ou dano, em relação à indução de psoríase cutânea, e causam aumento da densidade mineral óssea alinhado com a resposta clínica em EA.

### 13. Quais são as evidências que suportam a troca (“switch”) de agentes anti-tnf em pacientes com ea?

Dentre os pacientes com EA que apresentam descontinuidade do tratamento com infliximabe (5 mg/kg a cada 6 a 8 semanas, durante os últimos 2 anos) por falha clínica (ausência de redução no escore BASDAI), 70% respondem à troca por etanercepte, com redução no BASDAI médio de 7,1 ( $\pm 3,6$ ) para 4,1 ( $\pm 7,3$ ), em 10 meses de seguimento<sup>65</sup>(C).

Pacientes com EA tratados com 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, com falha em manter uma resposta clínica de 20% de acordo com o critério ASAS20, podem ser tratados com 50 mg de etanercepte por 24 a 54 semanas, sem apresentar eventos adversos graves (reação infusional, tontura, cefaleia), mas com os seguintes benefícios: 78% de resposta ASAS20, 52% de ASAS50 e 39% de ASAS70, em 24 semanas; e 74% de resposta ASAS20, 61% de ASAS50 e 39% de ASAS70, em 54 semanas; mudança no escore BASDAI de 6,9 ( $\pm 1,3$ ) para 3,1 ( $\pm 3,1$ ), na 24<sup>a</sup> semana, e de 2,9 ( $\pm 1,7$ ), na 54<sup>a</sup> semana<sup>66</sup>(B).

Ao definirmos resposta ao tratamento com anti-TNF em pacientes com EA a partir de resposta de 50% no escore *BASDAI*, uma resposta clínica é obtida em 75% dos pacientes que mudaram de infliximabe para etanercepte, e em 57,1% naqueles que trocaram de etanercepte para adalimumabe. Pacientes que trocaram de agente anti-TNF por eventos adversos ou eficácia inadequada apresentam resposta clínica semelhante (70% e 61,5%, respectivamente). Os pacientes que trocaram de infliximabe para etanercepte, após 3 meses, mostram resposta em 83,3% (NNT: 1)<sup>67</sup>(B).

O uso de medicações anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe) no tratamento de pacientes com EA pode, após 12 semanas, determinar 88% de resposta clínica (medida pelos escores *BASDAI* e *BASFI*). Dos pacientes que não respondem, ou que durante o tratamento, apesar da resposta, apresentam reações adversas, 13% trocam de anti-TNF, sendo que desses, 93% apresentam resposta clínica após a mudança<sup>68</sup>(C).

Pacientes com EA severa em tratamento com infliximabe, etanercepte ou adalimumabe, podem necessitar a troca do anti-TNF (17% dos casos) devido a ineficácia (67%) ou eventos adversos (28%). Destes pacientes, 67% e 86% mantêm resposta

(medida pela redução de 50% no BASDAI) em 6 e 12 meses, respectivamente. O valor médio do BASDAI (IQR) antes da troca é de 6,92, e após a troca de tratamento de 3,98; 3,70 e 2,92 após 3, 6 e 12 meses, respectivamente<sup>69</sup>(B).

Em 38% dos pacientes com EA, que após o tratamento com agentes anti-TNF não obtiveram resposta clínica, em 3 a 4 meses, cerca de 24% e 11% desses pacientes, respectivamente, necessitam de um segundo e terceiro agente anti-TNF diferente no seu tratamento. Dos pacientes tratados com o segundo agente anti-TNF, 46% obtêm resposta adequada e dos pacientes que requerem o terceiro agente anti-TNF, 100% obtêm resposta completa<sup>70</sup>(B).

Pacientes que trocam de medicações anti-TNF (16%), são tratados com seu primeiro medicamento (etanercepte, infliximabe ou adalimumabe) por média de 294 dias, e começam o segundo anti-TNF em média de 32 dias após descontinuar o primeiro. O etanercepte é administrado subcutâneo, na dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, o infliximabe é prescrito intravenoso nas semanas 0, 2, 6 e a cada 6-8 semanas, com dose média de 4 a 5 mg/kg; e o adalimumabe é utilizado subcutâneo na dose de 40 mg quinzenal. Após 3

meses da primeira troca de anti-TNF, a resposta clínica medida pelo BASDAI50, ASAS20 e ASAS40, é de 25%, 47% e 30%, respectivamente. Após 3 meses de tratamento com o segundo anti-TNF, a resposta medida pelo BASDAI50, ASAS20 e ASAS40 é alcançada em 28%, 40% e 30%, respectivamente. Não há diferença na resposta obtida entre a primeira e a segunda troca<sup>71</sup>(B).

A troca de anti-TNF por resposta insuficiente ou eventos adversos pode produzir aumento na resposta BASDAI 50 e ASAS 40 em três meses, de 14% e 21%, na primeira e segunda troca, respectivamente<sup>71</sup>(B).

### **Recomendação**

A troca de agente anti-TNF pode representar uma opção de estratégia terapêutica quando ocorre resposta clínica inadequada ou eventos adversos.

#### **14. Quanto tempo se deve utilizar uma droga anti-tnf no seguimento de um paciente com ea?**

O tratamento da EA por 102 semanas com infliximabe (5 mg/kg) demonstra que os resultados obtidos na 24<sup>a</sup> semana, de aumento na resposta clínica (ASAS20) de 42%, são mantidos nesse 2<sup>o</sup>

período. A resposta clínica medida pelo ASAS20 nas 2 semanas de tratamento aumenta de 34% para 89%. Apesar de até a 102ª semana, 97,5% dos pacientes apresentarem eventos adversos, durante o período de tratamento não há diferença de ocorrência de eventos adversos entre a 24ª semana e a 102ª semana, sendo o aumento em relação a pacientes não tratados com infliximabe, de 22% (NNH: 5). O evento adverso mais frequente é a infecção do trato respiratório superior (48,7%)<sup>72</sup>(**A**).

No seguimento de dois anos, 58% dos pacientes tratados com infliximabe alcançaram ao menos 50% de redução no escore BASDAI, nível semelhante de resposta em um ano. Dos pacientes tratados, 94% e 85% alcançaram ao menos 20% de resposta no BASDAI nas semanas 54 e 102, respectivamente. Os eventos adversos no segundo ano (90% dos pacientes) de tratamento ocorrem em proporção semelhante ao 1º ano<sup>37</sup>(**B**).

A remissão parcial, definida como escore  $\leq 2$  em cada um dos quatro domínios ASAS (PatGA, NRS-P, BASFI e BASDAI) é atingida em 34,2% dos pacientes com EA em 5 anos de tratamento com infliximabe, em comparação a 36,8% com 3 anos. Após 5 anos de tratamento a eficácia do infliximabe permanece estável em relação a 3 anos, com escore

médio BASDAI de 2,5 e 2,5, escore BASFI de 3,0 e 2,9, PatGA de 2,7 e 2,6, e BASMI de 2,8 e 2,6, respectivamente. Não há diferença na ocorrência de eventos adversos entre os dois períodos (94%)<sup>39</sup>(**B**).

No final de 8 anos de seguimento, um estado de menor atividade da doença (BASDAI < 3) está presente em 63,6% dos pacientes tratados com infliximabe, resultado semelhante ao obtido em 3 meses de seguimento; além disso, 71,4% permanecem com valores de BASDAI < 3. A resposta ASAS20 está mantida em 84,8% e a BASDAI50 está presente em 57,6% dos casos. Dos pacientes que descontinuam o tratamento, 55% ocorrem devido a eventos adversos, sendo destes os mais frequentes: aumento das enzimas hepáticas, reação infusional e perda da eficácia<sup>40</sup>(**B**).

Durante 5 anos de seguimento há aumento de adesão ao tratamento com Infliximabe de 50% (NNT: 2) por redução na recorrência dos sintomas<sup>73</sup>(**B**).

A proporção de pacientes que, após 192 semanas de tratamento com etanercepte, alcançou a resposta ASAS20 é de 81% e ASAS40 de 69%, com aumento de 33% e 39%, respectivamente, em comparação com o escore de duas semanas de tratamento. Há



aumento de eventos adversos de 14,1% e descontinuidade de 4,7%, quando comparado com pacientes não tratados com etanercepte<sup>45</sup>(B).

A resposta/melhora ao tratamento com adalimumabe, medida pelos escores ASAS20 e ASAS40, é mantida durante 3 anos de tratamento, sendo de 64,5% e 50,6%, respectivamente. Além disso, o benefício medido pelos escores BASDAI, BASFI e SF-36, obtidos na 24<sup>a</sup> semana, são mantidos até a 156<sup>a</sup> semana. Durante 2 anos de adalimumabe, os eventos adversos levam a descontinuidade em 4,5% dos casos, e a 30% em 3 anos<sup>50</sup>(A).

### **Recomendação**

A utilização de drogas anti-TNF na EA por longo prazo costuma manter resposta clínica, sem aumento de eventos adversos. Atualmente, estima-se que seu uso deva ser por tempo indeterminado.

- 15. Existem evidências para o uso de agentes biológicos com outros mecanismos de ação na ea?**

### **RITUXIMABE**

O tratamento durante 24 semanas, por meio de 1.000 mg de rituximabe, de pacientes com EA ativa (BASDAI > 4), sem antecedentes de uso de anti-TNF produz resposta clínica ASAS20, ASAS40 ou BASDAI50, de 30%, 10% e nenhuma resposta, respectivamente. Em pacientes com antecedente de falha terapêutica ao anti-TNF, a resposta ASAS20, ASAS40 ou BASDAI50, é de 40%, 30% e 50%, respectivamente<sup>74</sup>(B).

### **TOCILIZUMABE**

Paciente com diagnóstico de EA e doença de Crohn não responsiva ao tratamento com três agentes biológicos (infliximabe, abatacepte e certolizumabe), tratada por 11 meses com tocilizumabe (8mg/kg a cada 15 semanas), apresentou BASFI estável (6,0), melhora do BASDAI de 6,1 para 4,3, e redução do edema e da rigidez matinal<sup>75</sup>(C). Paciente com EA não responsiva a infliximabe, etanercepte e adalimumabe, medicado com tocilizumabe 8 mg/kg a cada 4 semanas,

apresenta, após 26 semanas, melhora BASDAI de 6,1 para 3,6, e redução no ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) de 5,8 para 1,6, apesar da RM demonstrar persistência dos sinais inflamatórios<sup>76</sup>(C). Paciente com EA com falha terapêutica após 5 anos de tratamento com medicações anti-TNF (infliximabe, etanercepte e adalimumabe), tratada com tocilizumabe 8 mg/kg, após 4 semanas, apresentou redução BASDAI de 3 para 0,9, BASFI de 6 para 1,5, e ASDAS de 2,2 para 1,3, e após 12 meses, ASDAS de 0,9<sup>77</sup>(C).

### **ABATACEPTE**

Em pacientes com diagnóstico de EA e doença ativa (escores *BASDAI* e *dor lombar*  $\geq 4$ ), independente de tratamento com ao menos dois AINH, o tratamento com abatacepte durante 24 semanas, leva a resposta ASAS40 em 13% e 0% dos pacientes sem antecedente de uso de anti-TNF e não responsivos, respectivamente. Assim também, a resposta ASAS20, 27% e 20%, respectivamente. Não há sinais de resposta nos escores *BASDAI* e *ASDAS* nos pacientes, sejam os sem contato prévio com anti-TNF ou sem resposta<sup>78</sup>(B).

### **Recomendação**

O uso de rituximabe e abatacepte *não é eficaz*, não justificando seu uso em pacientes com EA. A evidência disponível de tocilizumabe não permite recomendá-lo.

## CONFLITO DE INTERESSE

Sampaio-Barros PD: Participou em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche; Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelo laboratório Roche.

Keiserman M: Participou em consultorias aos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche; Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Bristol-Myers-Squibb, MSD e Roche.

Meirelles ES: Participou em boards dos laboratórios Janssen e Pfizer; Recebimento de pagamento para palestras e participação em

congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, AstraZeneca, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis e Servier; Investigador principal em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Novartis e Roche.

Pinheiro MM: Participou em board da MSD; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, Novartis, MSD, Pfizer e Roche; Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pela Roche.

Ximenes AC: Participou em boards dos laboratórios Bristol, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Aché, Janssen, Pfizer e Roche; Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios MSD, Pfizer, Roche e UCB.

Azevedo VF Participou em consultorias aos laboratórios Abbott, Janssen, Pfizer e Roche; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Janssens, MSD e Roche; Investigador em ensaios clínicos

executados no Brasil pelos laboratórios BMS, Galen Research, Roche e UCB.

Bonfiglioli R Participou em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche; Principal Investigador e/ou subinvestigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Bristol-Myers-Squibb, MSD e Roche.

Carneiro S: Participou em board do laboratório MSD; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, MSD e Pfizer.

Ranza R: Participou em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, MSD, Pfizer e Roche; Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelo laboratório Roche.

## ANEXO 1 – Estratégias de busca por questão clínica.

### **QUESTÃO 1: Quais são os critérios clínicos para que um indivíduo seja considerado acometido por uma espondiloartrite?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND specificity[Title/Abstract]

### **QUESTÃO 2: Qual é o papel da RM na avaliação inicial de uma espondiloartrite axial?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND Magnetic Resonance Imaging AND (specificity[Title/Abstract] OR (prognos\*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]))

### **QUESTÃO 3: Quando o HLA-B27 deve ser solicitado em um paciente com espondiloartrite axial?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND HLA-B27 AND (specificity[Title/Abstract] OR (prognos\*[Title/Abstract] OR

(first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract])

#### **QUESTÃO 4: Quais são as evidências para o uso da reabilitação física em pacientes com EA?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND HLA-B27 AND (specificity[Title/Abstract] OR (prognos\*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]))

#### **QUESTÃO 5: Quais são as evidências para o uso de corticosteroides em pacientes com EA?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND (Steroids OR Androstanes OR Androstanols OR Androstenes OR Cardanolides OR Cardenolides OR Cardiac Glycosides OR Sterols OR Cyclosteroids OR Estranes OR Estrenes OR Gonanes OR Homosteroids OR Testolactone OR Hydroxysteroids OR Ketosteroids OR 17-Ketosteroids OR Norsteroids OR Norandrostanes OR Norpregnanes OR Pregnanes OR Pregnadienes OR Pregnanediol OR Pregnanediones OR Pregnanetriol OR Pregnanolone OR Pregnatrienes OR Pregnenes OR Tetrahydrocortisol OR Sapogenins OR Secosteroids OR Beclomethasone OR Chlormadinone OR Cyproterone OR Fluorinated OR Betamethasone OR Dexamethasone OR Flumethasone OR Fluocinolone OR Fluocortolone OR Fluorometholone OR Fluoxymesterone OR



Fluprednisolone OR Flurandrenolone OR Flurogestone OR Paramethasone OR Triamcinolone OR Prednisolone OR Hydrocortisone OR corticosteroids OR Mineralocorticoids OR Glucocorticoids OR Hydroxycorticosteroids) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

### **QUESTÃO 6: Em que situações o uso contínuo de AINH deve ser recomendado em pacientes com EA?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND (Anti-Inflammatory Agents OR Cyclooxygenase 2 OR COX-2 OR rofecoxib OR Ibuprofen OR celecoxib OR Naproxen OR Acetaminophen OR NSAID OR paracetamol OR parecoxib OR diclofenac OR aspirin OR meloxicam OR acetylsalicylic OR piroxicam) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

### **QUESTÃO 7: Quais são as evidências para o uso de drogas de base convencionais (metotrexato e sulfasalazina, entre outras) em pacientes com EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR

Marie-Struempell Disease AND (methotrexate OR leflunomide OR sulfasalazine OR gold sodium OR hydroxychloroquine OR ciclosporin)

**QUESTÃO 8: Quais são as indicações para o uso dos agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral (drogas anti-TNF) na EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (methotrexate OR leflunomide OR sulfasalazine OR gold sodium OR hydroxychloroquine OR ciclosporin)

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept)

**QUESTÃO 9: Existe diferença de eficácia entre as drogas anti-TNF em pacientes com EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept)

**QUESTÃO 10: Existe diferença de segurança entre as drogas anti-TNF em pacientes com EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept)

**QUESTÃO 11: O uso da terapia anti-TNF é capaz de reduzir o dano estrutural em pacientes com EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept)

**QUESTÃO 12: Existem evidências para eficácia e segurança das drogas anti-TNF nas manifestações extra-articulares em pacientes com EA?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (Uveitis OR Iridocyclitis OR Cardiovascular Diseases OR Pulmonary Fibrosis OR Lung diseases OR Extra-articular OR Extra articular OR Inflammatory Bowel Diseases OR psoriatic arthritis OR Psoriasis OR Crohn Disease OR bone)

**QUESTÃO 13: Quais são as evidências que suportam a troca (“switch”) de agentes anti-TNF em pacientes com EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND switch\* AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

**QUESTÃO 14: Quanto tempo se deve utilizar uma droga anti-TNF no seguimento de um paciente com EA?**

(Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept)

**QUESTÃO 15: Existem evidências para o uso de agentes biológicos com outros mecanismos de ação na EA?**

Spondylitis, Ankylosing OR Bechterew's Disease OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Rheumatoid Spondylitis OR Marie-Struempell Disease AND (rituximab OR tocilizumab OR abatacept OR Antibodies, Monoclonal)

## REFERÊNCIAS

1. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 1974;53:343-64.
2. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
5. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining

active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach for the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.

6. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a long-term followup. *J. Rheumatol* 2010;37:1195-9.

7. Weber U, Lambert RG, Østergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010;62:3048-58.

8. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010;69:891-4.

9. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.

10. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG.

Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102.

11. Madsen KB, Schiøttz-Christensen B, Jurik AG. Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a followup study. *J Rheumatol* 2010;37:1718-27.

12. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine* 2007;74:140-3.

13. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.

14. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.

15. Joshi R, Reveille JD, Brown MA, Weisman MH, Ward MM, Gensler LS, et al. Is there a higher genetic load of susceptibility loci in familial ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:780-4.
16. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:407-19.
17. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:559-67.
18. Staalesen Strumse YA, Nordvåg BY, Stanghelle JK, Røisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting. *J Rehabil Med* 2011;43:534-42.
19. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
20. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Häberle HJ, Eggens U, Mertz A, et al. Computed tomography



guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-64.

21. Bollow M, Braun J, Taupitz M, Häberle J, Reibhauer BH, Paris S, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:512-21.

22. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235-44.

23. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15.

24. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805-12.

25. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
26. Peloso PM, Gammaitoni A, Smugar SS, Wang H, Moore AR. Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:165.
27. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
28. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330-2.
29. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gomez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.

30. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
31. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1212-5.
32. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
33. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
34. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
35. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor

alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1670-2.

36. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.

37. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-34.

38. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:670-6.

39. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.

40. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1690-9.
41. Inman RD, Maksymowych WP; CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:1203-10.
42. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
43. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
44. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
45. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy

in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.

46. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.

47. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.

48. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, Loza E, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1828-37.

49. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008;35:1346-53.

50. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R124.
51. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-9.
52. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie S, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:700-6.
53. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
54. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized,

placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1266-71.

55. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:661-7.

56. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.

57. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1450-3.

58. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.

59. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of



treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.

60. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.

61. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696-701.

62. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.

63. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:315-8.

64. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor

necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2008;35:855-61.

65. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 2005;32:2183-5.63.

66. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-6.

67. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1393-7.

68. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:897-900.

69. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1726-7.

70. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:220-4.
71. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-63.
72. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum* 2008;59:1270-8.
73. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:672-80.
74. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-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;62:1290-7.

75. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77:625-6.

76. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, Kanz L, Koetter I. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2217-8.

77. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 2011;38:1527.

78. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108-10.