

A espondilite anquilosante e o componente especializado da assistência farmacêutica do Piauí**Anquilosante spondilite and the specialized component of pharmaceutical assistance of Piauí**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-072

Recebimento dos originais: 05/04/2019

Aceitação para publicação: 21/05/2020

Randerson da Conceição dos Santos

Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA - Teresina (PI) – Brasil
Farmacêutico, Hospital Regional de Chapadinha, Chapadinha-MA-65.500-000
e-mail: randersoncsantos@gmail.com

Marlane Almeida Silva

Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA - Teresina (PI) – Brasil
Farmacêutica, Hospital Regional de Chapadinha, Chapadinha-MA-65.500-000
e-mail: marlanealmeidasilva1@gmail.com

Ravena Maria Belchior de Sousa

Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA - Teresina (PI) - Brasil

Antonio Tito de Araújo Neto

Universidade Federal do Maranhão (UFMA) - São Luís-MA
Farmacêutico Clínico e Hematologista, Hospital Regional de Chapadinha, Chapadinha-MA-65.500-000

Rogério Almeida Machado

Graduado em Biomedicina pela Faculdade Estácio de São Luís
Biomédico, Rua do fio, 315, Centro Coroatá-MA

Thayse Tamara Carreiro Ayres

Enfermeira Graduada pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
e-mail:thayseyayres@gmail.com

Luanda Sinthia Oliveira Silva Santana

Faculdade Piágoras –Bacabal Maranhão
e-mail:lusossanana@gmail.com

Francisca das Chagas Araújo

Faculdade Maurício de Nassau- Campus Teresina-PI
Pós Graduada em Hematologia e Banco de Sangue
Quadra 22, casa 2, portal da alegria-Teresina-PI

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Geralmente acomete adultos jovens, com um maior predomínio em pacientes do sexo masculino, de cor branca, e em indivíduos positivos ao antígeno de histocompatibilidade HLA B27; a mesma altera a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica, dependendo de sua atividade e gravidade. Justifica-se a realização do estudo mediante a importância de disponibilizar fontes de informações para ampliar e melhorar a acessibilidade no SUS, contribuindo para que o indivíduo portador dessa patologia possa ter uma melhor qualidade de vida. O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil farmacoepidemiológico dos portadores de EA cadastrados no SUS, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de Teresina-PI. O estudo tem caráter descritivo e observacional do tipo transversal, utilizando uma abordagem quantitativa. Os dados foram coletados do CEAF-PI de Teresina por meio do sistema Hórus, juntamente com a avaliação dos processos dos pacientes em estudo. A pesquisa foi composta por 124 pacientes, sendo a maioria homens, na faixa etária em torno de 40 anos e os principais medicamentos utilizados foram: adalimumabe 40 mg, etanercepte 50 mg, metotrexato 2,5 mg, infliximabe 10 mg e sulfassalazina 500 mg. Em relação ao hemograma, não houve alterações significativas nas hemácias, leucócitos e plaquetas, assim como não houve mudanças nas enzimas hepáticas TGO e TGP. Por fim, foi possível realizar uma análise completa do perfil farmacoepidemiológico e laboratorial dos pacientes portadores de EA, além da realização de uma correlação da doença em seus aspectos clínicos e laboratoriais por meio de hemograma e avaliação das transaminases hepáticas. Os dados epidemiológicos e laboratoriais coletados e analisados nesse estudo estão de acordo com a literatura científica consultada e são de suma importância para o conhecimento do perfil dos pacientes com EA em tratamento, contribuindo, dessa forma, para o direcionamento de ações efetivas para o cuidado destes pacientes.

Palavras chave: Espondilite Anquilosante; Farmacoepidemiologia; Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that affects the spine preferentially, and can progress with rigidity and progressive functional limitation of the axial skeleton. It usually affects young adults, with a higher prevalence in white male patients and HLA B27 histocompatibility antigen positive individuals; it alters the quality of life of the patient, resulting in different degrees of physical, social, economic or psychological incapacity depending on their activity and severity. The study is justified by the importance of providing sources of information to expand and improve accessibility in SUS, contributing to the individual having this pathology can have a better quality of life. The present study aimed to evaluate the pharmacoepidemiological profile of the AEs registered in the SUS, under the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF) of Teresina-PI. The study has a descriptive and observational character of the transversal type, using a quantitative approach. The data were collected from the CEAF-PI of Teresina through the Horus system, along with the evaluation of the patients' processes. The study was composed of 124 patients, the majority of whom were men in the age group around 40 years and the main drugs used were adalimumab 40 mg, etanercept 50 mg, methotrexate 2.5 mg, infliximab 10 mg and sulfasalazine 500 mg. Regarding the hemogram, there were no significant changes in the red blood cells, leukocytes and platelets, nor were there changes in the hepatic enzymes TGO and TGP. Finally, it was possible to perform a complete analysis of the pharmacoepidemiological and laboratorial profile

of patients with AD, in addition to performing a correlation of the disease in its clinical and laboratory aspects by means of a hemogram and evaluation of liver transaminases. The epidemiological and laboratory data collected and analyzed in this study are in agreement with the scientific literature consulted and are of great importance for the knowledge of the profile of the patients with AD in treatment, thus contributing to the direction of effective actions for the care of these patients.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Pharmacoepidemiology; Pharmaceutical care.

1 INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial⁽¹⁾. Geralmente acomete adultos jovens, com um maior predomínio em pacientes do sexo masculino, de cor branca, e em indivíduos positivos ao antígeno de histocompatibilidade HLA B27⁽²⁾.

Inicialmente, o paciente espondilítico costuma ter como sintoma inicial a lombalgia com baixo ritmo inflamatório, caracterizada por uma melhora com o movimento e piora com o repouso. A evolução costuma ser ascendente, acometendo progressivamente a coluna dorsal e cervical, contribuindo para o desenvolvimento da “postura do esquiador”, caracterizada pela retificação da lordose lombar, acentuação da cifose dorsal e retificação da lordose cervical⁽³⁾.

A EA altera a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica, dependendo de sua atividade e gravidade⁽⁴⁾. Os exames mais utilizados para o diagnóstico e o seguimento da doença são a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), associados a radiografias e a características clínicas, na qual pelo menos um critério clínico e um critério radiográfico devem estar presentes para um diagnóstico final da doença⁽⁵⁾.

O tratamento da doença é realizado através de medidas farmacológicas com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), corticóides em casos específicos, e também através de medicamentos imunobiológicos; além do tratamento farmacológico, deve-se também realizar medidas não farmacológicas, como exercícios físicos para o alívio das dores e preservação da fisiologia do paciente ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

A mesma é assistida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que tem como objetivo garantir a integralidade do tratamento medicamentoso a partir das linhas de cuidados definidas pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS⁽⁸⁾. O acesso aos medicamentos do CEAF é precedido por procedimentos definidos, que

estabelecem os requisitos a serem atendidos pelo possível usuário e tem suas documentações definidas nos PCDT's⁽⁹⁾.

Justifica-se a realização desse estudo mediante a importância de disponibilizar fontes de informações para ampliar e melhorar acessibilidade no SUS, contribuindo para que o indivíduo portador dessa patologia possa ter uma melhor qualidade de vida, favorecendo um maior conhecimento sobre o tratamento da doença e do perfil dos pacientes com EA assistidos pelo CEAF-PI. Diante disso, a presente pesquisa tem por objetivo analisar o tratamento e o perfil dos pacientes com Espondilite Anquilosante assistidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do estado do PI.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo e observacional do tipo transversal, utilizando uma abordagem quantitativa. Para obtenção da amostra, foram coletados dados no CEAF Teresina - PI, localizado na Rua 24 de Janeiro, nº124 – Térreo – Edifício Theresa Christina – Centro. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde, consiste na busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Ministério da Saúde⁽¹⁰⁾.

A amostra foi composta por pacientes cadastrados no Hórus com a patologia em estudo e em tratamento medicamentoso fornecido pelo CEAF. Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o software Raosoft® Sample Size, considerando os seguintes parâmetros: população de referência igual a 245; nível de confiança de 95%; e erro de 5%, sendo calculada, inicialmente, a análise de dados de 124 pacientes cadastrados.

Foram utilizados como critérios de inclusão homens e mulheres em todas as faixas etárias que são assistidos pelo componente especializado e estão em tratamento para Espondilite Anquilosante no estado do Piauí e que preencham os critérios de diagnóstico e classificação de Espondilite Anquilosante de acordo com PCDT de EA⁽¹¹⁾. Os pacientes que não se enquadraram nos critérios acima estabelecidos foram excluídos da pesquisa.

A coleta de dados foi realizada a partir de registros do sistema Hórus, software de gerenciamento de dados da AF, oriundos da dispensação mensal de medicamentos no CEAF Teresina - PI. Segundo Costa e Nascimento Junior⁽¹²⁾, o Hórus é sistema *web* no qual os cadastros iniciais são preenchidos pelos gestores estaduais e municipais, compreendendo:

informações sobre estabelecimentos de saúde e departamentos envolvidos na distribuição e dispensação de medicamentos; características dos usuários de medicamentos do SUS; locais de armazenamento de medicamentos e insumos estratégicos; e procedência das prescrições.

Os dados coletados do Hórus foram analisados juntamente com a avaliação dos processos dos pacientes em estudo, levando-se em conta a situação de cada paciente, através dos parâmetros: idade, sexo, medicamentos utilizados e alterações laboratoriais. Além da utilização dessas ferramentas, a pesquisa foi pautada em estudos já publicados em revistas nacionais que abordam temática similar a esta, por meio de artigos disponíveis nos bancos de dados Scielo e PubMed, além dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

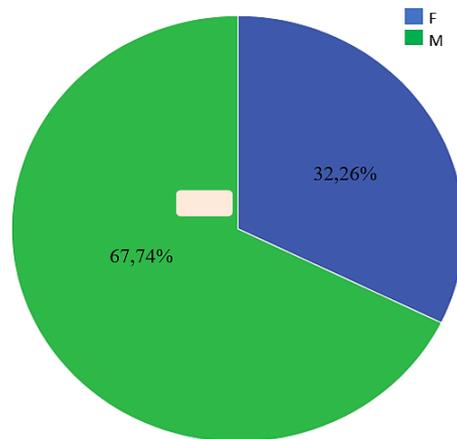
A pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santo Agostinho (CEP/FSA), em conformidade com a Resolução nº006/2012, e com Portaria de designação dos membros de nº029/2012, com o que determina a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS), sob CAAE nº 75233917.2.0000.5602.

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha no *Microsoft Office Excel 2007* e, posteriormente, analisados no programa estatístico *IBM SPSS versão 20*, por meio de análise exploratória de dados através da frequência absoluta e relativa das variáveis nominais e através de medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão) para as variáveis quantitativas (discretas e contínuas).

3 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de aceitação e rejeição do estudo, teve-se um espaço amostral de 124 pacientes atendidos pelo CEAF em Teresina, PI; destes, 67,74% são do sexo masculino, como observado na figura 1.

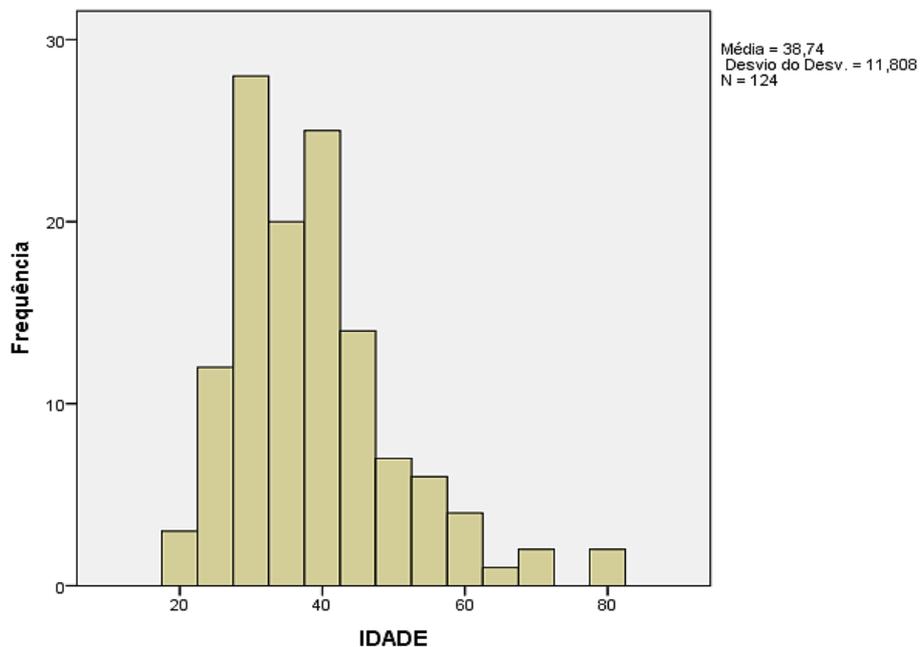
Figura 1: Gênero dos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante assistidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí



Fonte: CEAF, Teresina – PI (2017)

A figura 2 apresenta a idade dos pacientes acometidos com Espondilite Anquilosante, mostrando que a maior prevalência se situa entre 30 e 40 anos.

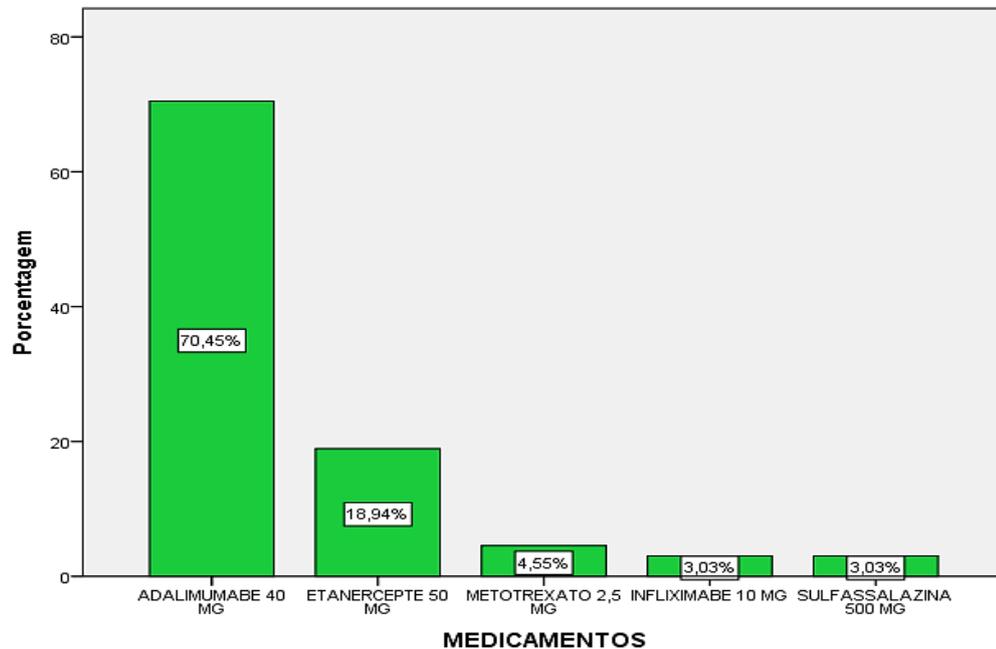
Figura 2: Perfil etário de portadores de Espondilite Anquilosante cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Teresina-PI



Fonte: CEAF, Teresina – PI (2017)

Entre os medicamentos dispensados pelo CEAF de Teresina, PI, recebe destaque o Adalimumabe (40mg), que é utilizado por um pouco mais de 70% dos pacientes, como mostra a figura 3.

Figura 3: Medicamentos mais utilizados para o tratamento de pacientes portadores de Espondilite Anquilosante



Fonte: CEAF, Teresina – PI (2017)

Os exames laboratoriais utilizados para o acompanhamento das reações adversas causadas pelos medicamentos do tratamento de EA incluem hemograma completo, para verificar se há presença de leucopenia e anemia, e as transaminases hepáticas para avaliação de possível inflamação hepática. A tabela 1 mostra as variações laboratoriais dos portadores de EA cadastrados no CEAF de Teresina - PI. De forma geral, não houve alterações nos exames dos pacientes, de acordo com os valores da média e do desvio padrão. Porém, alguns casos isolados apresentaram alterações laboratoriais, como o valor máximo de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), podendo indicar lesão hepática, e os valores mínimos de hemoglobina e leucócitos, que indicam anemia e leucopenia, respectivamente.

Tabela 1: Variações laboratoriais descritivas dos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica-PI

	N	Mín	Máx	X	DP
HEMÁCIAS	124	3,50	6,31	4,7922	0,48389
HEMOGLOBINA	124	10,2	17,2	14,144	1,4108
LEUCÓCITOS	124	2890,0	13940,0	7351,879	1906,4363
PLAQUETAS	124	29100	630000	263654,03	68131,141
TGO	124	13,0	126,0	27,657	12,2746
TGP	124	9,0	133,0	36,730	19,9309

Legenda: Mín: Mínimo; Máx: Máximo; X: Média; DP: Desvio Padrão.

Fonte: CEAF, Teresina – PI (2017)

4 DISCUSSÃO

A EA é uma patologia reumática inflamatória crônica caracterizada pela inflamação das articulações da coluna vertebral e das articulações sacilíacas e em menor percentagem das articulações periféricas. É uma patologia incapacitante, o que diminui a qualidade de vida dos doentes⁽¹³⁾. Pacientes com esta doença exigem uma abordagem de equipe com vários profissionais e várias modalidades de tratamento, continuamente; além disso, a doença pode levar à perda da capacidade de trabalho em uma população jovem, de modo que é necessário medir o seu impacto socioeconômico⁽¹⁴⁾.

Imboden e Stone⁽¹⁵⁾ afirmam que essa doença acomete principalmente homens, da segunda a quarta década de vida. Em estudo realizado por Aydin e colaboradores⁽¹⁶⁾, dos 55 portadores de EA, 40 (73%) eram homens, enquanto que em estudo realizado por Machado e colaboradores⁽¹⁷⁾, dos 200 portadores da doença, 71% (142) pertenciam ao sexo masculino. Estes estudos corroboram com os dados da presente pesquisa, que demonstram que, dos 124 portadores da doença em tratamento, 84 pertencem ao sexo masculino (67,74%), como observado no gráfico 1.

O curso clínico da EA caracteriza-se por elevada variabilidade, desde formas frustradas e bem toleradas até apresentações com anquilose total e incapacidade extrema, não existindo até aqui cura conhecida. Recentemente, surgiram novas opções terapêuticas capazes de interferir na história natural da doença, nomeadamente os fármacos anti-fator de necrose tumoral. Historicamente, a reabilitação é apresentada como parte fundamental do tratamento destes doentes⁽¹⁸⁾.

Nos últimos 20 anos surgiram diversos avanços terapêuticos para o manejo clínico de pacientes com EA, incluindo abordagem não farmacológica (conscientização, educação, exercícios) e medicamentosa (terapia com bloqueadores do TNF α), bem como aqueles que possibilitaram o diagnóstico mais precoce, especialmente com o emprego da ressonância nuclear magnética. Em geral, quanto maior o número de medicações em uso, maior a vulnerabilidade para o afastamento precoce do trabalho, provavelmente relacionado com maior gravidade e longo tempo de doença e pela presença de doenças concomitantes⁽¹⁹⁾.

A diminuição da dor, manutenção da atividade física e os aspectos psicossociais da saúde devem ser levados em consideração para aumentar a qualidade de vida em EA. Quando comparada a EA a um grupo controle sem EA, o impacto negativo é mencionado em todos os domínios de qualidade de vida, especialmente nas escalas refletindo categorias físicas, sendo que os indivíduos com menor mobilidade da coluna sofriam de dor mais intensa. Com isto, sugere-se que o tratamento deve se concentrar na diminuição algica, manutenção do exercício físico e melhora dos aspectos psicossociais⁽²⁰⁾.

O tratamento baseia-se na administração de fármacos, sendo receitados pelo médico: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides e fármacos antifator de necrose tumoral, entre eles o infliximabe, o etanercepte, e adalimumabe; entretanto, não existe evidência que estes agentes previnam a progressão de danos estruturais⁽²¹⁾. Atualmente, utiliza-se também os modificadores da doença inflamatória, que são projetados para reduzir os danos da inflamação, porém só são eficazes em um período a longo prazo, como sulfassalazina e o metotrexato⁽²²⁾.

Para o tratamento da EA, o adalimumabe tornou-se disponível em 2010. Essa maior utilização do adalimumabe também foi encontrada em outros estudos brasileiros⁽²³⁾. Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, foi constatada a elevada eficácia do adalimumabe em monoterapia e em associação com algum medicamento modificador do curso da doença (MMCD)⁽²⁴⁾ e, além disso, um dos motivos para esse maior uso pode ser o fato de que o mesmo é utilizado quinzenalmente, diferentemente dos outros que em sua maioria são usados semanalmente⁽²⁵⁾. Os achados deste estudo vão de encontro àqueles mencionados na literatura, dando destaque ao adalimumabe, que é utilizado por um pouco mais de 70% dos pacientes, como mostra o gráfico 3.

Conforme o PCDT (2017) para EA, não há exames laboratoriais que possam dar o diagnóstico desta doença. Os marcadores de inflamação, nomeadamente a Velocidade de hemossedimentação (VHS) e a Proteína C Reativa (PCR), estão frequentemente elevados, podendo, no entanto, ser normais. Caracteristicamente o Fator Reumatoide é negativo, bem

como os anticorpos anti-nucleares. Uma anemia de doença crônica está presente em 15% dos casos⁽¹¹⁾. Um teste especial, a pesquisa do antígeno de histocompatibilidade HLA B27, se for positivo, indica que existe maior tendência para ocorrer EA, no entanto, não serve para confirmar o diagnóstico. Os exames radiológicos podem fazer o diagnóstico quando já existe calcificação dos ligamentos intervertebrais (sidesmófitos) ou alterações das articulações sacroilíacas. Inicialmente, apesar dos sintomas serem exuberantes, os exames radiológicos podem ser normais⁽²⁶⁾.

Exames laboratoriais (por exemplo, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), que devem ser feitos antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade de doença, a cada 1-3 meses e de menor, a cada 3 meses), são úteis na avaliação de atividade de doença. Radiografias simples de articulações sacrílicas, bacia, coluna dorsal e lombos sacral podem ser realizadas no início do acompanhamento e a cada 2 anos, buscando danos estruturais evolutivos, que, quando presentes, indicam mudança de tratamento⁽²⁷⁾.

Exames laboratoriais, tais como hemograma, plaquetas, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina-aminotransferase (ALT), devem ser realizados antes do início do tratamento, constituindo o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos relacionados às AINEs, sulfassalazina, metotrexato e anti-TNF. Antes do início do uso dos anti-TNFs, recomenda-se a investigação de tuberculose latente (teste tuberculínico radiografia de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana). Casos positivos devem ser considerados como especiais e a conduta deve ser individualizada⁽²⁸⁾. O hemograma completo é realizado para verificar se há presença de leucopenia e anemia, e as transaminases hepáticas para avaliação de possível inflamação hepática. Em casos de doença ativa, é muito frequente a presença de leucocitose, no entanto, não constitui um indicador específico da atividade da doença⁽¹¹⁾.

Exames como hemograma completo, TGO e TGP, além de serem importantes na monitorização das reações adversas dos medicamentos, também são obrigatórios no momento de renovação do cadastro junto à farmácia dos excepcionais para recebimento dos medicamentos⁽¹¹⁾. Daí a necessidade do acompanhamento laboratorial, que dentre outros aspectos pode ser importante fator para acompanhar o aparecimento de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), mostrando, dessa forma, o quão é importante o papel do farmacêutico no processo de acompanhamento farmacoterapêutico e dispensação de medicamentos no CEAF-PI, objetivando a promoção do Uso Racional dos Medicamentos.

5 CONCLUSÃO

O perfil farmacoepidemiológico dos portadores de EA mostrou uma predominância de pacientes do sexo masculino e com idade média de 38 anos, predominando a faixa etária de 30 a 40 anos, com o adalimumabe sendo o medicamento mais dispensado pelo CEAF em Teresina-PI. Os exames laboratoriais analisados no presente estudo demonstraram normalidade na maioria dos pacientes, podendo indicar que os pacientes possuem um bom acompanhamento pela equipe de saúde, inclusive pelo farmacêutico, porém alguns exames tiveram anormalidades e reforçam a necessidade e a imprescindibilidade do farmacêutico no acompanhamento contínuo e rigoroso aos pacientes em tratamento para EA assistidos pelo SUS.

Portanto, os dados epidemiológicos e laboratoriais coletados e analisados nesse estudo estão de acordo com a literatura científica consultada e são de suma importância para o conhecimento do perfil dos pacientes com EA em tratamento, contribuindo, dessa forma, para o direcionamento de ações efetivas para o cuidado destes pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores afirmam que o manuscrito não possui conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

Sampaio-Barros PD, Carvalho MAP, Azevedo VF, Campos WR, Carneiro SCS, Giorgi RDN, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Pereira IA, Vilela EG, Xavier RM, Ximenes AC. Espondiloartropatias: espondilite Anquilosante e artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol.* 2004; 44(6):464-469.

Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5):1324-1331.

Percival D, Sampaio-Barros, Valderílio FA, Rubens B, Wesley RC, Sueli CSC, Marco Antonio P, Carvalho, Célio RG, Maria OEH, Mauro WK, Nocy HL, Karen M, Eduardo SM, Walber PV, Antonio Carlos X. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(4):233-242.

Weber U, Lambert RG, Ostergaard 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(10):3048-58.

Zochling J, Van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4):423-432.

Armada L, Boechat LH. À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2013.

McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenasis P, Dickson R, Dundar R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica MR, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007; 11(28):1-58.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência. Brasília, Ministério da Saúde, 2008.

CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Coleção Para Entender a Gestão do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasília: CONASS, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013. Brasília, Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espondilite Ancilosante: Portaria nº 7, de 17 de julho de 2017. Brasília, Ministério da Saúde, 2017

Costa KS, Nascimento Jr JM. HÓRUS: Inovação tecnológica na Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 2012; 46(supl 1):91-99.

Lopes S, Costa S, Mesquita C, Duarte J. Programas de exercício no domicílio e em grupo em doentes com espondilite anquilosante: revisão sistemática. *Acta Reumatol Port.* 2016; 41:104-11.

Azevedo VF, Chayanne NR, Pedro GL, Mariana YT, Bruna F, Denizar VA. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. *Rev Bras Reumatol.* 2016; 56(2):131-7.

Imboden JB, Stone JH. *Current reumatologia: diagnóstico e tratamento.* São Paulo, SP: AMGH Editora; 2014.

Aydin E, Bayraktar K, Turan Y, Omurlu I, Tastaban E, Sendur OF. Qualidade do sono em pacientes com espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumat.* 2015; 55(4):340-345.

Machado NP, Nogueira E, Oseki K, Ebbing PCC, Origassa CST, Mohovic T, Câmara NOS, Pinheiro MM. Características clínicas e frequência de polimorfismos em TLR4 em pacientes brasileiros com espondilite anquilosante. *Revi Bras de Reumatol.* 2016; 56(5):432-440.

De Sá CFL, Capela JILDA, Pires ESDMA. Papel actual da reabilitação na Espondilite Anquilosante. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação.* 2010; 19(2):45-51.

Frauendorf, R, Pinheiro MM, Ciconelli RM. Variáveis relacionadas com perda da produtividade no trabalho em pacientes com espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(3):303-309.

Rugienė R, Kirdaitė G, Grazuleviciute E, Dadonienė J. The quality of life and functional ability in patients with ankylosing spondylitis. *Acta medica lituanica,* 2008; 15(2).

Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard 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(1):93-102.

Haroon N, Inman RD. Ankylosing spondylitis: new criteria, new treatments. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010; 68(3):171-4.

Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R, Rezende LS, Pinheiro GC, Santos JLF, Miranda JR, Carvalho JF, Bertolo MB, Freire M, Scheinberg MA, Skare TL, Fernandes V, Bianchi W, Laurindo IMM. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51(2):145-60.

Machado MAÁ, Maciel AA, Lemos LLP, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Acurcio FA. Adalimumabe no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(5):419-430.

Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAÁ, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, Andrade ELG. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização as saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2012; 46(5): 784-90.

Martins NA. Espondilite anquilosante com critérios de Nova Iorque modificados e o exercício físico: revisão sistêmica de ensaios clínicos controlados com metanálises [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra: 2012.

Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6):905-908.

Zochling J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(4):398-403.