

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Marcela Paula Santos Penteado

**DANO ESTRUTURAL EM COLUNA E CAPACIDADE FUNCIONAL NOS
PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL**

Belo Horizonte

2023

Marcela Paula Santos Penteado

**DANO ESTRUTURAL EM COLUNA E CAPACIDADE FUNCIONAL NOS
PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Belo Horizonte

2023

P419d Penteadó, Marcela Paula Santos.
Dano estrutural em coluna e capacidade funcional nos pacientes com espondiloartrite axial [recursos eletrônicos]. / Marcela Paula Santos Penteadó. - - Belo Horizonte: 2023.
76 f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Ferreira, Gilda Aparecida.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Espondiloartrite Axial. 2. Radiografia. 3. Padrões de Referência. 4. Índice de Gravidade de Doença. 5. Correlação de Dados. 6. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Gilda Aparecida. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WE 737



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

DANO ESTRUTURAL EM COLUNA E CAPACIDADE FUNCIONAL NOS PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL

MARCELA PAULA SANTOS PENTEADO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia vinte e cinco de maio de dois mil e vinte e três, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Gilda Aparecida Ferreira - Orientadora
UFMG

Marcelo de Medeiros Pinheiro
UNIFESP

Adriana Maria Kakehasi
UFMG

Belo Horizonte, 25 de maio de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Maria Kakehasi, Professora do Magistério Superior**, em 01/06/2023, às 13:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilda Aparecida Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 14/06/2023, às 12:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo de Medeiros Pinheiro, Usuário Externo**, em 06/07/2023, às 22:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2218675** e o código CRC **03573AC7**.

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Fernando Marcos dos Reis

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Diretor

Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Marcio Weissheimer Lauria

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Coordenadora

Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Luciana Costa Faria

Representantes docentes

Claudia Alves Couto

Gilda Aparecida Ferreira

Karina Braga Gomes Borges

Luciana Costa Faria

Luciana Diniz Silva

Melissa Orlandin Premaor

Representante discente

Fábia Carolina Pereira Resende

A meu marido, Ernani, pela vida linda que construímos juntos.

Aos meus pais, Paulo e Raquel, por todo amor e apoio.

E aos meus irmãos e sobrinhos, pelos momentos de alegria

que tornam tudo mais leve.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Gilda Aparecida Ferreira, por ampliar minha perspectiva diante desse estudo e me mostrar que não existe apenas um caminho. Agradeço por todos os ensinamentos e pela compreensão inestimável durante esse período desafiador.

Ao Dr. Gustavo Resende, pela ajuda inesgotável, paciência, disponibilidade e pelo acolhimento entusiasmado de cada ideia que surgiu ao longo do trajeto.

Ao Dr. Ricardo Lage, pela participação na produção dos dados e por todas as sugestões valiosas.

Ao Dr. Wilson Tavares, pela pronta receptividade ao projeto e cooperação na leitura das radiografias.

Aos demais integrantes da equipe de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pela parceria, incentivo e por tudo que aprendo diariamente com vocês.

E aos pacientes, sem os quais este trabalho não teria se concretizado.

*“Vivendo, se aprende;
mas o que se aprende, mais,
é só a fazer outras maiores perguntas.”*

João Guimarães Rosa

RESUMO

Objetivo Investigar a relação entre dano estrutural em coluna e capacidade funcional em pacientes com espondiloartrite (EpA) axial, e comparar a força da associação de dois escores radiográficos [*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (mSASSS) e *Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score* (CASSS)] com a variável clínica supracitada. **Métodos** Radiografias de 101 pacientes consecutivos com diagnóstico de EpA axial foram avaliadas por três leitores de acordo com o método proposto por de Vlam *et al.* para articulações facetárias cervicais [*cervical facet joint* (CFJ) *score*] e de acordo com o mSASSS para corpos vertebrais. O CASSS foi calculado como o somatório de ambos os escores. A função física foi avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), atividade de doença pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e pelo *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), mobilidade pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) e qualidade de vida pelo *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQOL). As correlações entre os parâmetros clínicos e os escores radiográficos foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. Análises univariada e multivariada foram realizadas para investigar a associação entre os desfechos e possíveis variáveis explanatórias. Os efeitos da idade, sexo, duração dos sintomas, tabagismo e história de artroplastia total do quadril (ATQ) também foram explorados nos modelos de regressão linear multivariada. **Resultados** O BASFI se correlacionou fortemente com o ASQoL (r de Spearman = 0,655; $p < 0,001$) e o BASDAI (r = 0,699; $p < 0,001$), moderadamente com o BASMI (r = 0,457; $p < 0,001$) e o ASDAS (r = 0,586; $p < 0,001$) e fracamente com o mSASSS (r = 0,285; $p = 0,004$) e o CASSS (r = 0,275; $p = 0,005$). O BASDAI ($B = 0,761$; $p < 0,001$), o BASMI ($B = 0,617$; $p < 0,001$) e ATQ ($B = 1,218$; $p = 0,050$) apresentaram associação com a variável desfecho BASFI, após ajuste do modelo multivariado para duração dos sintomas, idade, sexo e tabagismo. Os escores radiográficos foram preditores do BASFI apenas quando o BASMI foi removido do modelo: mSASSS ($B = 0,026$; $p = 0,012$) e CASSS ($B = 0,024$; $p = 0,005$). **Conclusão** No presente estudo, o dano estrutural em coluna foi associado de forma independente à função física nas EpA axiais, mas com menor impacto na função do que a atividade de doença e a mobilidade. Além disso, incorporar a avaliação das articulações facetárias cervicais ao mSASSS não aumentou sua capacidade de predizer função.

Palavras-chave: espondiloartrite axial; dano estrutural; função física; mSASSS; CASSS.

ABSTRACT

Objective To investigate the relationship between structural damage of the spine and functional capacity in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and to compare the strength of the association of two radiographic scores [modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) and Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score (CASSS)] with the clinical variable mentioned above. **Methods** Radiographs from 101 consecutive axSpA patients were scored by three readers according to the method of de Vlam *et al.* for cervical facet joints (CFJ) and according to the mSASSS for vertebral bodies. CASSS was calculated as the sum of both scores. Physical function was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), disease activity by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), mobility by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and quality of life by the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL). Correlations between clinical parameters and radiographic scores were analyzed by Spearman's test. Univariate and multivariate analyses were performed to investigate the association between outcomes and possible explanatory variables. Contributory effects of age, sex, symptoms duration, smoking and history of total hip arthroplasty (THA) were also explored in the multivariate linear regression models. **Results** BASFI correlated strongly with ASQoL (Spearman's rho = 0.655; $p < 0.001$) and BASDAI (Spearman's rho = 0.699; $p < 0.001$), moderately with BASMI (Spearman's rho = 0.457; $p < 0.001$) and ASDAS (Spearman's rho = 0.586; $p < 0.001$) and weakly with mSASSS (Spearman's rho = 0.285; $p = 0.004$) and CASSS (Spearman's rho = 0.275; $p = 0.005$). A best-fit multivariate model for BASFI, adjusted for symptoms duration, age, sex and smoking status, included BASDAI ($B = 0.761$; $p < 0.001$), BASMI ($B = 0.617$; $p < 0.001$) and THA ($B = 1.218$; $p = 0.050$). Radiographic scores were predictors of the BASFI only when BASMI was removed from the model: mSASSS ($B = 0.026$; $p = 0.012$) and CASSS ($B = 0.024$; $p = 0.005$). **Conclusion** In the present study, spinal damage was independently associated with physical function in axSpA but to a lesser extent than disease activity and mobility. Moreover, incorporating cervical facet joints assessment in the mSASSS did not increase its strength in predicting function.

Keywords: axial spondyloarthritis; structural damage; physical function; mSASSS; CASSS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: O papel do HLA-B27 nas espondiloartrites axiais	22
Figura 2: Via de sinalização Wnt canônica (Wnt/ β -catenina)	26
Figura 3: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS)	31
Figura 4: Cervical facet joint (CFJ) score	35
Figura 5: Diferenciação entre sindesmófitos e osteófitos	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE: anti-inflamatório não esteroide

ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society*

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

ASQoL: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*

ATQ: artroplastia total do quadril

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

BASRI: *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*

BMP: *bone morphogenetic protein*

BMUs: unidades multicelulares básicas

CASSS: *Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score*

CD: *cluster of differentiation*

CFJ: *cervical facet joint*

DICOM: *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DKK: *Dickkopf*

EA: espondilite anquilosante

Ebserh: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

EpA: espondiloartrites

ERAP1: *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*

GSK-3 β : *glycogen synthase kinase 3 β*

GWAS: *genome-wide association study*

HLA: antígeno leucocitário humano

ICC: coeficiente de correlação intraclassa

IBD: *inflammatory bowel disease*

IL-1: interleucina-1

IL-17: interleucina-17

IL23R: receptor da interleucina-23

KIRs: *killer cell immunoglobulin-like receptors*

LRP: *low-density-lipoprotein receptor related protein*

M-CSF: *macrophage-colony-stimulating factor*

MHC: complexo principal de histocompatibilidade

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

mSASSS: *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*

NK: *natural killer*

OMERACT: *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*

OPG: osteoprotegerina

PCR: proteína C reativa

PTH: paratormônio

RANK: *receptor activator of nuclear factor kappa B*

RANKL: *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*

Sfrp: *secreted frizzled-related protein*

TCF/LEF: *T cell factor/lymphoid enhancer factor*

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TNFR1: *TNF receptor 1*

TRADD: *TNF receptor 1-associated death domain protein*

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UPR: *unfolded protein response*

VHS: velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	Considerações iniciais	17
1.1	Introdução	17
1.2	Antecedentes científicos	18
1.2.1	Espondiloartrites	18
1.2.2	Osteoproliferação	23
1.2.3	Desfechos clínicos e radiográficos	28
2	Objetivos	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos	37
3	Métodos	38
3.1	Delineamento do estudo	38
3.2	Seleção da amostra	38
3.3	Crítérios de inclusão	38
3.4	Crítérios de exclusão	38
3.5	Avaliação clínica e laboratorial	38
3.6	Avaliação radiográfica	39
3.7	Análise estatística	41
4	Artigo	43
5	Considerações finais	65
	Referências bibliográficas	66
	Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
	Anexo 1 - Instrumentos de avaliação	75

1 Considerações iniciais

1.1 Introdução

Este trabalho, desenvolvido no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de 2021 a 2023, faz parte da linha de pesquisa “Mecanismos reguladores e mediadores da resposta inflamatória sistêmica” e será apresentado como dissertação de mestrado. O projeto também integra o grupo de pesquisa do CNPq intitulado “Estudos das Afecções do Aparelho Locomotor”, do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG.

O estudo avalia a associação entre capacidade funcional em pacientes com espondiloartrite axial e dano espinhal aferido por dois diferentes escores radiográficos. Os participantes fazem parte de uma coorte com 300 pacientes, que são acompanhados no ambulatório de espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh. Esse ambulatório está em funcionamento desde 1982.

A dissertação será apresentada no formato de artigo e compreende os seguintes tópicos principais:

1. Antecedentes científicos sobre as espondiloartrites, particularmente as espondiloartrites axiais, osteoproliferação e avaliação de desfechos clínicos e radiográficos nessas doenças;
2. Objetivos;
3. Métodos;
4. Artigo original: introdução, métodos, resultados, discussão e referências bibliográficas;
5. Considerações finais: conclusões do estudo, limitações e perspectivas;
6. Referências bibliográficas;
7. Apêndices e anexos.

1.2 Antecedentes científicos

1.2.1 Espondiloartrites

As espondiloartrites (EpA) são um grupo de doenças sistêmicas inflamatórias crônicas que compartilham características genéticas, clínicas e patogênicas. Fazem parte desse grupo a espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica, artrite reativa, espondiloartrite enteropática (associada à retocolite ulcerativa e à doença de Crohn), um subgrupo de artrite idiopática juvenil e espondiloartrite indiferenciada.¹

O quadro clínico é caracterizado por acometimento inflamatório da coluna vertebral e articulações sacroilíacas (expresso como lombalgia inflamatória e dor em nádegas), artrite periférica (classicamente uma oligoartrite assimétrica de membros inferiores), dactilite e entesite. As manifestações extra-articulares mais comuns compreendem a uveíte anterior aguda, a psoríase e a doença inflamatória intestinal. Combinações variadas desses sinais e sintomas resultam nos diversos fenótipos encontrados no grupo das EpA.¹

Existe o questionamento se esses fenótipos seriam realmente doenças diferentes, mas relacionadas, ou apresentações distintas de uma mesma doença.² Estudos em famílias demonstraram que manifestações articulares e extra-articulares das EpA segregam juntas, ou seja, distribuem-se de maneira bastante uniforme no grupo inteiro de famílias, sugerindo a presença de um fator de risco genético principal para as EpA, e fatores ambientais e genéticos adicionais que contribuiriam para o surgimento de cada um dos fenótipos. Esses estudos corroboram a ideia de doença única com múltiplas expressões clínicas.^{3,4}

Segundo critérios do grupo *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS), as EpA podem ser classificadas em axial ou periférica, de acordo com o quadro clínico predominante.^{5,6} Essa classificação tem grande relevância clínica, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos e o tratamento diferem acompanhando a divisão entre doença periférica e axial.^{2,7}

A prevalência das EpA oscila conforme a população estudada, variando de 0,01% no Japão a 2,5% no Alasca.⁸ Nos Estados Unidos a prevalência estimada é de 0,5% a

1,5%.⁹ Ainda não há dados de prevalência brasileiros. As EpA compartilham forte agregação familiar e associação com o gene do antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I.¹ A positividade do HLA-B27 varia entre as populações analisadas, sugerindo que sua distribuição geográfica influencie, ao menos em parte, a prevalência das EpA, particularmente a EA, com a qual apresenta a maior associação. Cerca de 90% dos pacientes com EA na Alemanha e norte da Europa apresentam HLA-B27 positivo.⁸ No Brasil, essa taxa varia de 64% a 82,30%.¹⁰⁻¹⁴

A EA é considerada a doença prototípica dentro do grupo das EpA axiais e sua prevalência varia de 0,0065% a 1,8%.⁸ Considera-se que o acometimento seja predominante em homens, com uma relação homem:mulher em torno de 3:1, embora essa diferença venha diminuindo em trabalhos mais recentes.^{8,15} O fenótipo da EA é influenciado pela presença do HLA-B27, sendo que portadores desse gene tendem a apresentar a doença mais precocemente e cursam com mais manifestações extra-articulares como a uveíte anterior aguda.^{16,17}

A classificação de EpA axial do grupo ASAS permite reconhecer não apenas os pacientes com sacroilíte radiográfica bem estabelecida, classificados como EA, mas também aqueles sem (ou com mínimas) alterações radiográficas em sacroilíacas, que corresponderiam à EpA axial não radiográfica. Dessa forma, os pacientes podem ser identificados mais cedo no curso da doença, antes do aparecimento de alterações estruturais.⁵ Estudo realizado em serviços de Reumatologia nos Estados Unidos estima prevalências de 0,67% e 0,31% para o grupo de EpA axial como um todo e EpA axial não radiográfica, respectivamente, segundo os critérios ASAS.¹⁸

A EpA axial não radiográfica acomete igualmente homens e mulheres e pode ou não evoluir para EA, ou seja, com dano estrutural em sacroilíacas.¹⁹ Diferentes taxas de progressão foram publicadas, variando de 5% em 2 anos a 28% em 11 anos, e os seguintes preditores positivos foram identificados: tabagismo, proteína C reativa (PCR) elevada, presença do HLA-B27 e de alterações sugestivas de inflamação na ressonância magnética de sacroilíacas.^{20,21} Na prática clínica não é necessário separar a EpA axial não radiográfica da EA, e elas podem ser consideradas espectros

de uma mesma doença, a EpA axial,^{17,21} com impacto na função e qualidade de vida dos pacientes, bem como resposta ao tratamento, similares entre si.²²⁻²⁵

A patogênese das EpA axiais não está inteiramente estabelecida. De forma sucinta, a interação entre fatores genéticos e estímulos ambientais, como o estresse mecânico e a exposição do sistema imune a micro-organismos (patogênicos ou pertencentes à microbiota comensal), desencadeia o processo inflamatório que culminará em dano tecidual.

O principal fator de risco genético para EA é o HLA-B27 e, com exceção de alguns subtipos que não demonstraram essa associação, os mais comuns estão relacionados a aumento do risco de doença.²⁶ Entretanto, o HLA-B27 explica apenas 20 a 40% dessa susceptibilidade genética. Outros genes MHC e não-MHC também contribuem para esse risco, entre eles o gene que codifica a *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1* (ERAP1), uma aminopeptidase expressa no retículo endoplasmático que está envolvida no processamento de peptídeos para apresentação pelo MHC classe 1, e o gene que codifica o receptor da interleucina-23 (IL23R), a qual estimula linfócitos T auxiliares e outras células pró-inflamatórias a secretarem interleucina-17 (IL-17).²⁷

Há três teorias principais, não mutuamente exclusivas, que explicam a participação do HLA-B27 na patogênese das EpA: a hipótese do peptídeo artritogênico, a dos homodímeros de cadeia pesada e a hipótese do dobramento inadequado (*misfolding*) do HLA-B27. A primeira se baseia na função fisiológica do HLA-B27 na apresentação de antígenos a linfócitos T citotóxicos (CD8+). Peptídeos microbianos semelhantes a peptídeos próprios seriam apresentados pelo HLA-B27 e, devido ao mimetismo molecular, levariam os linfócitos T CD8+ ao reconhecimento de partículas próprias e, conseqüentemente, à autorreatividade.^{28,29} Entretanto, em modelos animais de EpA, a doença se desenvolveu na ausência de linfócitos T CD8+ funcionais, ou seja, a apresentação e reconhecimento antigênicos não foram necessários.³⁰ De acordo com a segunda teoria, o HLA-B27 tende a formar homodímeros de cadeias pesadas sem beta2-microglobulina na superfície celular. Esses dímeros são reconhecidos por células *natural killer* (NK) e alguns subtipos de linfócitos T através de receptores *killer cell immunoglobulin-like* (KIRs), levando à ativação celular e produção de mediadores

inflamatórios.³¹ Por fim, a última hipótese considera que o dobramento inadequado do HLA-B27 dentro do retículo endoplasmático levaria ao acúmulo de proteínas anormais, com consequente estresse celular e ativação da resposta *unfolded protein* (UPR), que por sua vez induz a produção de altos níveis de interleucina-23 (IL-23), uma citocina pró-inflamatória.^{28,29} A UPR visa reduzir a carga de proteína mal dobrada no retículo endoplasmático pela interrupção de sua síntese e regulação positiva das chaperonas, moléculas que auxiliam as proteínas no processo de enovelamento, garantindo que elas alcancem a estrutura espacial correta.³²

Recentemente, um novo papel patogênico do HLA-B27 nas EpA axiais vem sendo estudado, trata-se da modulação da microbiota intestinal.²⁸ A relação entre os microorganismos e as EpA é conhecida de longa data, exemplo disso é o desenvolvimento de artrite reativa após infecções gastrointestinais e geniturinárias. Ademais, inflamação intestinal microscópica foi observada em cerca de 60% dos pacientes com EA.³³ A função exata do HLA-B27 no desenvolvimento da disbiose intestinal e os mecanismos que conectam a disbiose às EpA não estão completamente esclarecidos. Trabalhos *in vitro* demonstraram que a expressão do HLA-B27 facilita a sobrevivência intracelular de bactérias gram-negativas.³⁴ Ratos transgênicos para o HLA-B27 desenvolvem espontaneamente um quadro clínico análogo às EpA,³⁵ contudo, quando foram criados em ambiente livre de microorganismos (*germfree*), eles não desenvolveram artrite periférica e inflamação intestinal.³⁶ A figura 1 sintetiza os possíveis papéis do HLA-B27 na patogênese das EpA axiais.

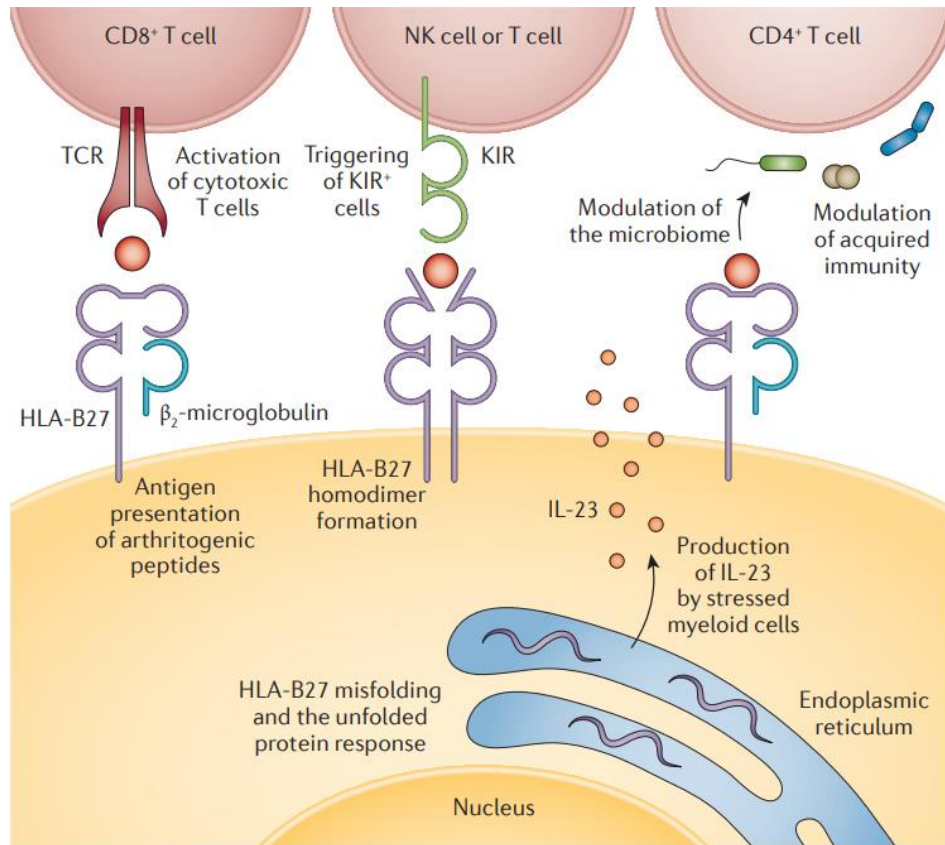


Figura 1 – O papel do HLA-B27 nas espondiloartrites axiais.

Foram propostos quatro mecanismos acerca da participação do HLA-B27 na patogênese das EpA axiais: apresentação de antígenos artritogênicos a linfócitos T citotóxicos, formação de homodímeros de cadeia pesada na superfície celular com ativação de células NK e alguns subtipos de linfócitos T, dobramento inadequado do HLA-B27 dentro do retículo endoplasmático levando à produção de citocinas pró-inflamatórias, e alteração da microbiota intestinal pelo HLA-B27. NK, natural killer. Modificado de Sieper *et al.*, 2015.²⁸

O estresse mecânico é outro componente importante na patogênese das EpA axiais e está diretamente envolvido no desenvolvimento da entesite e na neoformação óssea em topografia de ênteses, que são os locais de inserção de tendões, ligamentos, fásia e cápsulas articulares aos ossos. Camundongos $TNF^{\Delta ARE}$, um modelo animal de superexpressão de fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), cursam com algumas manifestações clínicas semelhantes às EpA: entesite, sacroilíte e doença inflamatória intestinal. A retirada de carga dos membros posteriores desses animais reduziu a intensidade da entesite aquiliana identificada histologicamente.³⁷

A entesite é uma manifestação distintiva nas EpA e pode ocorrer concomitantemente ou não à sinovite.³⁸ Estudo de 1998 que avaliou imagem de ressonância magnética de dez pacientes com diagnóstico de EpA e dez com artrite reumatoide (AR) que apresentavam artrite de início recente em joelhos demonstrou mais anormalidades

nas ênteses dos pacientes com EpA do que naqueles com AR.³⁹ Em contrapartida, trabalho mais recente que avaliou imagem e amostra de tecido sinovial observou que tanto a frequência quanto a extensão e localização da entesite foram semelhantes entre os grupos com EpA e AR, bem como a intensidade da sinovite.⁴⁰ Outros trabalhos que utilizaram imagem de ressonância magnética na avaliação dos pacientes apresentaram resultados controversos: dois deles reportaram maior frequência de entesite nas EpA do que na AR,^{41,42} enquanto um terceiro estudo não encontrou diferença entre os dois grupos.⁴³

Por fim, a eficácia de drogas inibidoras do TNF e do eixo IL-23/IL-17 no tratamento das EpA evidencia que tais citocinas desempenham um importante papel no processo inflamatório que culminará em dano tecidual. Como discutido anteriormente, polimorfismos no gene que codifica o receptor da IL-23 estão associados à EA, e a resposta de estresse celular desencadeada pelo dobramento inadequado do HLA-B27 resulta em aumento da produção de IL-23, a qual estimula linfócitos T *helper* 17 (Th17) e células do sistema imune inato a produzirem e/ou secretarem IL-17. A superexpressão de IL-23 em modelos animais leva ao desenvolvimento de entesite axial e periférica, aortite e uveíte, mimetizando parcialmente as EpA, mas leva também a uma poliartrite que mimetiza a AR. Em relação ao TNF, estudos de associação genômica ampla (GWASs) sugerem uma associação da EA com os genes do *TNF receptor 1* (TNFR1) e de uma molécula de sinalização desse receptor [*TNF receptor 1-associated death domain protein* (TRADD)]. Além disso, modelos de superexpressão de TNF induzem sacroiliíte e entesite, todavia, se diferenciam das EpA pelo predomínio de poliartrite erosiva, sem osteoproliferação. Ainda que a resposta terapêutica dos inibidores dessas citocinas confirme sua participação na patogênese das EpA axiais, os mecanismos exatos pelos quais elas desencadeiam a doença ainda não estão bem definidos.^{1,28,44}

1.2.2 Osteoproliferação

O osso, um tipo especializado de tecido conjuntivo formado por células e matriz extracelular calcificada, é continuamente renovado através da remodelação óssea, o que permite a manutenção de sua integridade, reparo, adaptação a demandas mecânicas e homeostasia mineral. Fisiologicamente, durante o desenvolvimento do esqueleto e o crescimento, a formação de osso ocorre mediante dois mecanismos: a

ossificação endocondral e a intramembranosa. Na ossificação endocondral, as células progenitoras mesenquimais primeiro se condensam e se diferenciam em condrócitos, os quais se tornam progressivamente hipertróficos e se transdiferenciam em osteoblastos ou são substituídos por eles. Na ossificação intramembranosa ou direta, não há um molde de cartilagem e as células progenitoras se transformam diretamente em osteoblastos, que produzirão osso. Após essa etapa de formação e crescimento esqueléticos (modelação óssea), as adaptações exigidas posteriormente advêm do remodelamento ósseo, processo no qual a reabsorção precede a formação óssea.^{32,45}

A remodelação acontece nas unidades multicelulares básicas (BMUs), que são agrupamentos transitórios de células que progridem ao longo da superfície óssea, removendo osso “velho” e formando osso “novo”. A BMU compreende osteoclastos e osteoblastos ativos, osteócitos, células de revestimento e endotélio, sendo os principais participantes: o osteoclasto, célula multinucleada derivada da linhagem hematopoética de monócitos/macrófagos e responsável pela reabsorção óssea, e o osteoblasto, originado de células-tronco mesenquimais e especializado na formação óssea.⁴⁶

Os osteócitos, tal qual as células de revestimento, são resultado da maturação de osteoblastos e estão imersos na matriz óssea, onde se conectam a outras células por intermédio de extensões citoplasmáticas. Quando ocorre dano ao osso, osteócitos próximos entram em apoptose e transmitem sinais sobre o tamanho e a localização da área danificada às células de revestimento. Essas, em consequência da liberação de colagenase, destroem uma fina camada de osso não mineralizado, expondo a matriz mineralizada à ação dos osteoclastos. As células de revestimento ainda migram para formar uma espécie de cobertura sobre a região de remodelamento.⁴⁷ Precusores de osteoclastos são então recrutados, diferenciam-se e dão início à reabsorção óssea. Em seguida, numa etapa de transição, a reabsorção é inibida, osteoclastos sofrem apoptose e osteoblastos são atraídos. Por último, a formação óssea é implementada por osteoblastos maduros.⁴⁶

A origem e funcionamento dos osteoclastos são regulados por citocinas, especialmente o *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK) *ligand* (RANKL) e o *macrophage-colony-stimulating factor* (M-CSF). Osteoblastos, osteócitos e células

imunes (linfócitos T e B) expressam essas citocinas em resposta a vários estímulos sistêmicos que promovem reabsorção óssea, incluindo o paratormônio (PTH), 1,25(OH)₂ vitamina D₃, interleucina-1 (IL-1), TNF- α , entre outros.⁴⁸

O M-CSF é essencial na formação de osteoclastos ou osteoclastogênese: além de mediar a proliferação, diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos, promove a expressão de RANK em suas membranas, permitindo que respondam ao estímulo pelo RANKL. O RANKL por sua vez, membro da superfamília do TNF, interage com o receptor RANK na superfície de osteoclastos e seus precursores e promove a formação, ativação e aumento da sobrevivência dessas células.⁴⁹

Osteoblastos também produzem osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel que se liga ao RANKL, impedindo sua interação com o RANK e inibindo a osteoclastogênese. A concentração relativa de RANKL e OPG, ambos produzidos por osteoblastos entre outras células, determina a magnitude do desenvolvimento da linhagem de osteoclastos e, conseqüentemente, o grau de reabsorção óssea. A esse sistema de controle do remodelamento dá-se o nome via de sinalização RANK/RANKL/osteoprotegerina.^{48,49}

Outro importante sistema de modulação do osteometabolismo é a via Wnt dependente de β -catenina ou Wnt canônica. As células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea são progenitores multipotentes que podem se diferenciar em osteoblastos, condrócitos, adipócitos e outras linhagens, sendo a ativação da via Wnt canônica o estímulo responsável pela diferenciação dessas células em osteoblastos (osteoblastogênese). Por outro lado, essa sinalização intracelular inibe a osteoclastogênese, aumentando a relação osteoprotegerina/RANKL.⁵⁰

Na via canônica, as Wnts (glicoproteínas secretadas) se conectam ao complexo receptor transmembrana formado pela proteína *Frizzled* e pelo correceptor *low-density-lipoprotein receptor related protein* (LRP) 5 ou LRP6, levando à ativação da proteína citoplasmática *Dishevelled*, a qual inibe a fosforilação de β -catenina pela *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK-3 β). Conseqüentemente, a β -catenina não é degradada, acumula-se e transloca-se para o núcleo, onde ativa a expressão gênica mediada pela família de fatores de transcrição *T cell factor/lymphoid enhancer factor*

(TCF/LEF). Na ausência de ligação de Wnts, a β -catenina é fosforilada pela GSK-3 β e posteriormente degradada pelo proteossoma.^{46,50,51}

Existem vários inibidores fisiológicos da via Wnt/ β -catenina que agem de maneira análoga, impedindo a formação do complexo receptor-ligante: a esclerostina e a *Dickkopf* (DKK)-1 se ligam a LRP 5 ou 6, e a *secreted frizzled-related protein* (Sfrp) se associa às Wnts.^{50,51} A figura 2 representa um esquema simplificado da via Wnt canônica.

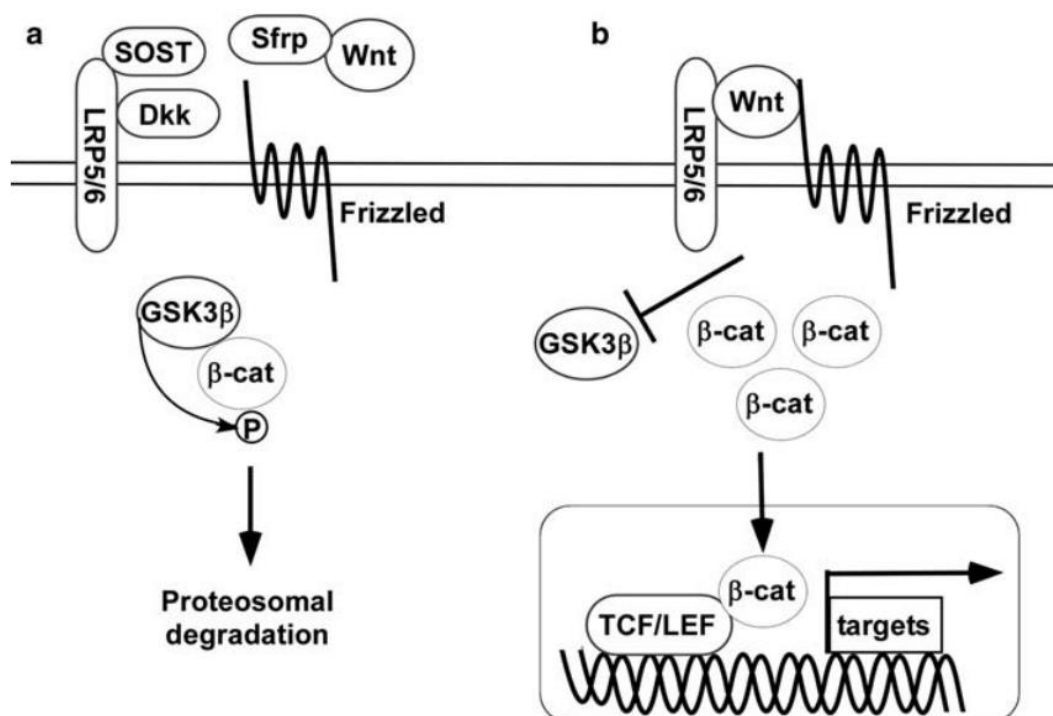


Figura 2 – Via de sinalização Wnt canônica (Wnt/ β -catenina).

a. Na ausência de Wnts, a β -catenina (β -cat) é fosforilada pela GSK3 β e posteriormente degradada pelo proteossoma. Dkk, esclerostina codificada pelo gene SOST e Sfrp são inibidores solúveis da via Wnt; os dois primeiros se ligam ao LRP5/6 e o último se associa às Wnts. **b.** Quando as Wnts se ligam ao complexo receptor formado pela proteína Frizzled e o correceptor LRP5/6 na superfície celular, a GSK3 β é inibida, levando ao acúmulo de β -catenina, que se desloca para o núcleo e ativa a transcrição gênica mediada por TCF/LEF. GSK3 β , glycogen synthase kinase 3 β ; Dkk, Dickkopf; Sfrp, secreted frizzled-related protein; LRP5/6, low-density-lipoprotein receptor related protein 5/6; TCF/LEF, T cell factor/lymphoid enhancer factor. Modificado de Kubota *et al*, 2009.⁵¹

Dois outras vias de sinalização intracelular que deflagram a ativação de transcrição gênica específica são importantes na osteoblastogênese: a *bone morphogenetic protein* (BMP) e a hedgehog. As BMPs são um grupo de citocinas pertencentes à superfamília do TGF- β e estão envolvidas na diferenciação celular em condrócitos e osteoblastos, o que as tornam particularmente importantes no processo de ossificação

endocondral. Algumas BMPs são promotoras da formação óssea, como a BMP-2, BMP-6, BMP-7 e BMP-9, enquanto a BMP-3 funciona como regulador negativo. O noggin é um antagonista extracelular dessa via e se liga a algumas BMPs, impedindo a interação com o respectivo receptor. Por sua vez, a via hedgehog está implicada no comprometimento de células-tronco mesenquimais com a linhagem osteoblástica.⁵²

Embora lesões erosivas possam ocorrer, a neoformação óssea é o principal padrão de dano estrutural nas EpA, e resulta no surgimento de entesófitos, sindesmófitos e eventualmente, anquilose articular ou vertebral. Sindesmófitos e entesófitos são crescimentos ósseos nas ênteses da coluna e sítios periféricos, respectivamente. Sabemos ainda que, além de erosões, a perda óssea secundária ao estímulo de osteoclastos por citocinas inflamatórias também se manifesta como osteoporose e, conseqüentemente, aumento do risco de fraturas.⁵³

Estão implicadas na neoformação óssea, vias relacionadas e não relacionadas à inflamação. As não relacionadas são representadas pelas vias de sinalização necessárias ao desenvolvimento ósseo normal: Wnt, BMP e hedgehog,⁵⁴ e alguns trabalhos citados a seguir evidenciam essa participação. Altos níveis séricos de Dkk1 funcional (inibidor da via Wnt) foram associados à ausência de surgimento de sindesmófitos em pacientes com EA.⁵⁵ A via BMP está ativada em ênteses de pacientes com EpA, e em modelo com camundongo a inibição das BMPs pelo noggin foi efetiva na prevenção e tratamento de neoformação óssea.⁵⁶ Autoanticorpos contra o noggin (inibidor da via BMP) e contra a esclerostina (inibidor da via Wnt) estão presentes em níveis mais elevados em pacientes com EA do que em indivíduos normais.⁵⁷ O bloqueio da via hedgehog inibiu a formação de osteófitos em modelo animal de inflamação articular (artrite).⁵⁸

Quanto às vias relacionadas à inflamação, até o momento, não está claro na literatura como o processo inflamatório influencia a osteoproliferação nas EpA axiais. A relação entre a presença de lesões inflamatórias e o aparecimento de sindesmófitos em coluna foi amplamente estudada e permanece sem consenso. Apesar de sindesmófitos se desenvolverem em vértebras previamente negativas para inflamação em imagem de ressonância magnética, existe uma clara relação entre atividade de doença e dano estrutural.⁵⁹ O *Ankylosing Spondylitis Disease Activity*

Score (ASDAS), escore clínico que avalia atividade de doença e inclui o valor da PCR, correlacionou-se positivamente com a progressão radiográfica medida pelo *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (mSASSS), escore radiográfico que avalia dano estrutural na coluna cervical e lombar, em pacientes com EA.⁶⁰ Outros fatores de risco para progressão radiográfica em coluna são o tabagismo, provas inflamatórias elevadas (PCR ou velocidade de hemossedimentação - VHS) e a presença de sindesmófitos na avaliação basal.⁶¹

O tratamento com anti-TNF por dois anos não alterou a progressão radiográfica em coluna de pacientes com EpA axiais, porém, o uso por mais de 4 anos parece desacelerar a progressão do dano estrutural.⁶²⁻⁶⁴ Em relação aos anti-IL-17, tanto o secuquinumabe quanto o ixequizumabe demonstraram baixa taxa de progressão radiográfica: aumento no mSASSS de 1,2 em 4 anos⁶⁵ e 0,3 em 2 anos,⁶⁶ respectivamente. Em ambos os trabalhos, a maioria dos pacientes foram classificados como não progressores (alteração no mSASSS < 2) ao final do seguimento. Uma limitação desses dois últimos estudos é a falta de grupo controle ou coortes com amostras com características semelhantes que permitam a comparação dos achados. Resultados preliminares de um ensaio clínico, cujo objetivo é comparar o efeito do secuquinumabe e de um biossimilar do adalimumabe na progressão radiográfica em coluna de pacientes com EA, demonstraram baixa taxa de progressão em 2 anos e ausência de diferença significativa entre os grupos que usaram o secuquinumabe e o biossimilar do adalimumabe.⁶⁷ Por fim, os achados relativos ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são conflitantes e requerem confirmação em estudos com seguimento prolongado.⁶⁴ A evolução do dano estrutural é variável e, de forma geral, lenta nas EpA axiais, e o controle precoce e sustentado do processo inflamatório parece ser necessário para reduzir a progressão para anquilose.^{59,64,68}

1.2.3 Desfechos clínicos e radiográficos

Desfechos em saúde representam diferentes aspectos de saúde e doença e suas consequências na vida de uma pessoa. Eles incluem gravidade dos sintomas, grau de limitação funcional, alteração da estrutura ou função normal do corpo, qualidade de vida, custos (do cuidado e da perda de produtividade no trabalho) e mortalidade. A qualidade de vida pode ser entendida como o desfecho multidimensional (dependente de outros domínios) mais relevante e reflete o impacto geral da doença e tratamento

sobre o paciente e como ele lida com isso.⁶⁹ O ASAS recomenda um conjunto de instrumentos validados, que serão apresentados adiante, para mensurar desfechos em estudos e na prática clínica nos pacientes com EpA axiais.⁷⁰

A atividade de doença é quantificada por meio de escores compostos, o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e o ASDAS. O BASDAI, cujo total é uma média simples e varia de 0 a 10, consiste em 6 questões no formato de escalas visuais analógicas de 0 a 10 cm ou escalas numéricas de 0 a 10, em que o zero representa a ausência e o dez reflete a maior intensidade do sintoma. As perguntas se relacionam à fadiga, dor em coluna, dor e/ou inchaço articular periférico, dor à palpação de ênteses, intensidade e duração da rigidez matinal.⁷¹ O ASDAS inclui um reagente de fase aguda (PCR ou VHS) e quatro variáveis relatadas pelo paciente em uma escala de 0 a 10: dor em coluna, dor e/ou inchaço em articulações periféricas, duração da rigidez matinal (questões 2, 3 e 6 do BASDAI, respectivamente) e avaliação global da atividade de doença pelo paciente. A PCR é o marcador inflamatório preferencial e a VHS é considerada uma alternativa. O ASDAS é calculado através de uma fórmula com pesos distintos para cada item.⁷²

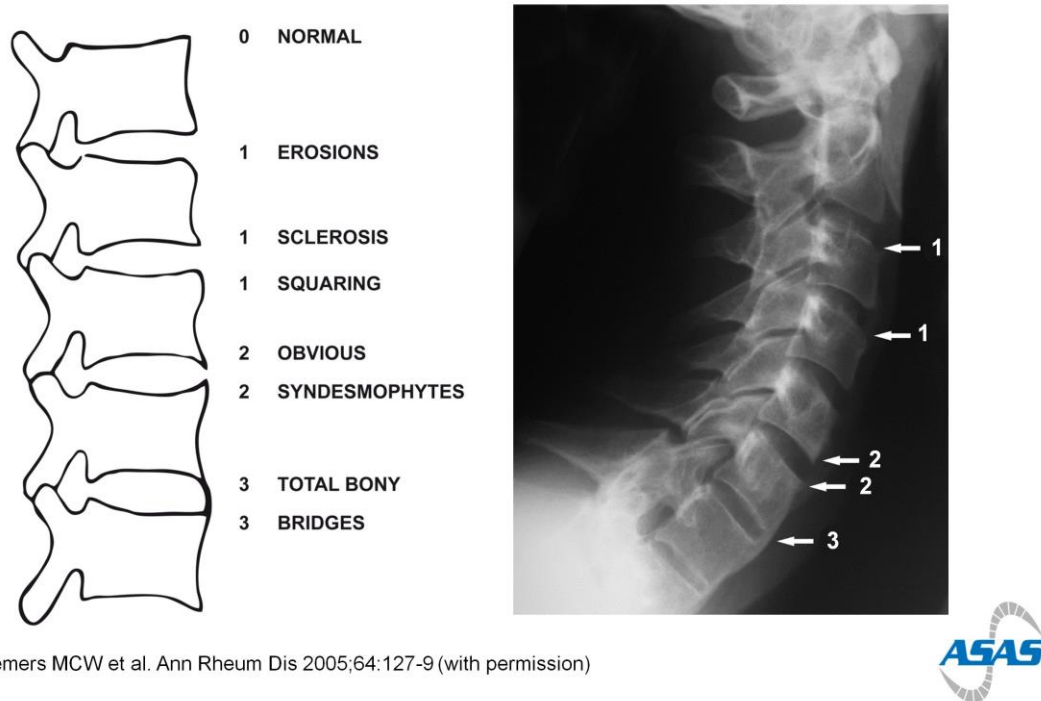
A mobilidade da coluna vertebral, avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI), é influenciada por um componente reversível, a inflamação, e por um componente irreversível, o dano estrutural. Nos estágios mais precoces da EA, a inflamação é o componente que exerce maior influência sobre a perda da mobilidade, enquanto em estágios mais tardios, o dano radiográfico é o principal fator.⁷³ O BASMI é um índice composto que resulta da média simples de cinco medidas clínicas: rotações cervicais, distância tragus-parede, flexões laterais, índice de Schober modificado, que avalia flexão lombar, e distância intermaleolar. Ele varia de 0 a 10 e quanto maior o resultado, pior a mobilidade.^{74,75}

O *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) é um questionário autoadministrado que compreende dez tópicos sobre função física (ou capacidade funcional) nas atividades diárias. As questões são apresentadas na forma de escalas visuais analógicas ou escalas numéricas de 0 (fácil) a 10 (impossível), e o resultado é a média simples de todas as respostas.⁷⁶

A qualidade de vida nas EpA axiais é mensurada pelo *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL), que abrange 18 questões com respostas dicotômicas (sim/não) relativas às implicações da doença no sono, humor, motivação, enfrentamento, atividades de vida diárias, independência, relacionamentos e vida social. O “sim” pontua 1 e o “não” pontua 0. O total varia de 0 a 18 e quanto maior o escore, pior a qualidade de vida.⁷⁷

Em relação aos desfechos radiográficos, o método atualmente recomendado pelo *ASAS Working Group* e o *Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) *Group* para avaliação de dano estrutural e progressão radiográfica em ensaios clínicos de pacientes com EpA axiais é o mSASSS.⁷⁸ Trata-se de avaliação realizada em radiografias de coluna cervical e lombar em perfil. São pesquisados erosão, quadratura, esclerose (1 ponto para cada lesão), sindesmófito (2 pontos) e ponte óssea (3 pontos) nos cantos anteriores das seguintes vértebras: canto inferior de C2 ao superior de T1 e canto inferior de T12 ao superior de S1. A terceira vértebra cervical não é pontuada para quadratura. A soma dos 24 cantos permite que o mSASSS pontue de 0 a 72.^{79,80} O intervalo mínimo para a realização das leituras é de 2 anos, respeitando a sensibilidade do método à mudança,⁸¹ e diferentes definições de progressão radiográfica nesse período são utilizadas nos estudos longitudinais.⁸² A figura 3 exemplifica a aplicação do mSASSS.

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)



Creemers MCW et al. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9 (with permission)



Figura 3 – Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS).

Obtido do site <https://www.asas-group.org/education/asas-slide-library/> no dia 20/10/2022.

Propõe-se a existência de subgrupos de pacientes com diferentes velocidades de progressão de dano em coluna. A progressão lenta seria um aumento no mSASSS menor que 2 unidades ou o surgimento de não mais que um sindesmófito em 2 anos. Na progressão moderada haveria um aumento de 2 a 5 unidades no mSASSS ou o aparecimento de não mais que 2 sindesmófitos. E na progressão rápida, um aumento maior que 5 unidades no mSASSS ou mais de 2 sindesmófitos em 2 anos.⁸³ O principal fator preditor para a progressão radiográfica, assim como para classificação do paciente como “progressor rápido”, é a presença de sindesmófitos na avaliação inicial.^{83,84}

A atividade de doença e o dano estrutural na coluna cervical e lombar, mensurados respectivamente pelo BASDAI e pelo mSASSS, contribuíram de forma independente para explicar a deterioração da função física, avaliada pelo BASFI, em estudo com 217 pacientes com diagnóstico de EA. Nesse trabalho, os participantes apresentavam doença de longa duração, com média de 20 anos desde o início dos sintomas, e o

declínio funcional foi observado principalmente naqueles com mSASSS mais elevado (valores entre 37 e 72), tendo não apenas os sindesmófitos, mas também as erosões, esclerose e quadratura contribuído para o resultado.⁸⁵

Estudo mais recente, publicado em 2018, aborda novamente a relevância funcional da progressão radiográfica em coluna. Foram selecionados participantes com EpA axial com duração dos sintomas menor ou igual a 10 anos, ou seja, com menos tempo de doença do que no estudo anterior. Consequentemente, o mSASSS basal foi mais baixo, refletindo menor dano em coluna. Concluiu-se que tanto um maior dano estrutural quanto uma maior atividade de doença, mensurados respectivamente pelo mSASSS e pelo BASDAI, foram associados à pior capacidade funcional e à menor mobilidade. Entretanto, o impacto clínico do mSASSS na capacidade funcional, medida pelo BASFI, foi pequeno. O estudo estima que seriam necessários 20 pontos no mSASSS para alterar um ponto no BASFI. Já o BASDAI apresentou uma correlação mais forte com o BASFI, sugerindo que nos pacientes com doença mais precoce e coluna menos afetada, a atividade de doença tenha maior efeito sobre a função física do que a progressão radiográfica.⁸⁶

Contrariando a ideia de que o mSASSS se correlaciona ao BASFI, dados obtidos de extensões de ensaios clínicos com duração de até 10 anos mostraram que pacientes com diagnóstico de EA em uso de anti-TNF (infliximabe ou etanercepte) mantiveram a capacidade funcional estável a despeito da progressão radiográfica. Esse resultado poderia sinalizar que o controle adequado da atividade inflamatória seria capaz de suplantar as consequências do dano estrutural sobre a função.⁸⁷ Ainda nesse argumento, metanálise cujo objetivo era comparar características clínicas, impacto da doença e estratégias de tratamento em pacientes com EpA axial radiográfica e não radiográfica observou que, apesar do BASMI e do mSASSS serem piores no grupo das EpA axiais radiográficas, a capacidade funcional e a qualidade de vida foram semelhantes entre os dois grupos, sugerindo que o dano estrutural em coluna não afetou significativamente a qualidade de vida e a função física dos pacientes com EpA axiais.²⁵

Outros dois grupos abordaram a associação entre alterações radiográficas em coluna (mSASSS) e função física (BASFI). Um deles avaliou essa relação em pacientes com

EA em vários estágios da doença. Constatou-se que quanto maior o dano radiográfico medido pelo mSASSS, pior a capacidade funcional medida pelo BASFI, no entanto a força da associação foi menor nos pacientes com longa duração de doença em relação àqueles com menor duração. Uma das possíveis explicações para esse achado é que os pacientes se adaptariam à redução da flexibilidade em coluna ao longo do tempo. Naqueles com tempo prolongado de doença, o maior número de comorbidades e o acometimento das articulações coxofemorais contribuíram de forma mais significativa para a redução da função física do que o dano em coluna.⁸⁸ Já o outro grupo comparou dois escores radiográficos, o mSASSS e o *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index - spine* (BASRI-spine). O BASRI-spine inclui a avaliação da coluna cervical, coluna lombar e articulações sacroilíacas. Nesse estudo, apenas o mSASSS demonstrou correlação significativa com a capacidade funcional medida pelo BASFI em pacientes com EA, sendo que, quanto maior o mSASSS, pior a função.⁸⁹

Atualmente, o mSASSS é considerado o escore mais adequado para avaliação de dano e progressão radiográfica em coluna nas EpA axiais.⁹⁰ Apesar disso, ainda se suscitam dúvidas quanto à sua confiabilidade. Trabalho de 2017 realizado com 34 pacientes com diagnóstico de EA, em que foram avaliadas 68 radiografias convencionais de coluna cervical e lombar no tempo 0 e após 2 anos, demonstrou baixa concordância entre os examinadores para as lesões grau 1 (esclerose, erosão e quadratura) em coluna lombar, o que poderia aumentar o erro de mensuração. A leitura de cada lesão individualmente, em particular as de grau 1, pode ser realizada de maneira distinta entre os leitores e mesmo assim chegar-se a um valor absoluto semelhante para o mSASSS. Logo, os métodos utilizados para avaliação da confiabilidade do mSASSS, entre eles, o coeficiente de correlação intraclasse, podem superestimar a reprodutibilidade do escore. Além disso, tendo em vista que grande parte dos estudos demonstram uma baixa taxa de progressão radiográfica ao longo de 2 anos, um erro de mensuração elevado poderia reduzir o número de pacientes que evoluíram com piora verdadeira, influenciando a magnitude da eficácia dos tratamentos na prevenção de dano estrutural.⁸²

Outra importante limitação do mSASSS é o fato de não contemplar a análise das articulações facetárias ou zigoapofisárias. Essas articulações são frequentemente

afetadas nas EpA e ocasionam perda da mobilidade espinhal, principalmente das rotações cervicais. A evolução do dano nas articulações facetárias cervicais não acompanha necessariamente as alterações em corpos vertebrais, como por exemplo, o surgimento de sindesmófitos. Dessa forma, a avaliação conjunta dos elementos anteriores e posteriores da coluna poderia aumentar a sensibilidade do mSASSS a mudanças, permitindo análises significativas em menor tempo de seguimento dos pacientes.^{88,91,92}

Mahmoud *et al.* (2016) evidenciaram que 13% de 60 pacientes com diagnóstico de EA tinham anquilose de articulações facetárias cervicais e/ou lombares sem qualquer lesão nos componentes anteriores das vértebras (erosão, quadratura, esclerose ou sindesmófito).⁹³ Portanto, a inclusão dessas articulações em um escore radiográfico poderia complementar a pesquisa de dano estrutural em coluna, particularmente naqueles pacientes com pouca ou nenhuma alteração em componentes vertebrais anteriores.

Em 2017 um novo escore radiográfico foi proposto, o *Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score* (CASSS), que combina o mSASSS ao exame das articulações facetárias cervicais [*cervical facet joint* (CFJ) *score*].⁹⁴ As alterações em zigoapofisárias são avaliadas e pontuadas conforme o método estabelecido por de Vlam *et al.* (1999), que consiste na leitura de radiografias em perfil das interfacetárias de C2-C3 a C6-C7, sendo 0 = normal, 1 = erosão ou redução do espaço articular, 2 = borramento ou anquilose parciais e 3 = borramento ou anquilose completos. Uma vez que as articulações direita e esquerda estão sobrepostas em incidência radiográfica lateral, elas são avaliadas simultaneamente. O CFJ *score* varia de 0 a 15 e é obtido pela soma das pontuações dos cinco níveis cervicais.⁹² O CASSS resulta do somatório dos valores do mSASSS e da avaliação de zigoapofisárias descrita, e oscila entre 0 e 87.⁹⁴ A figura 4 demonstra a aplicação do CFJ *score*.

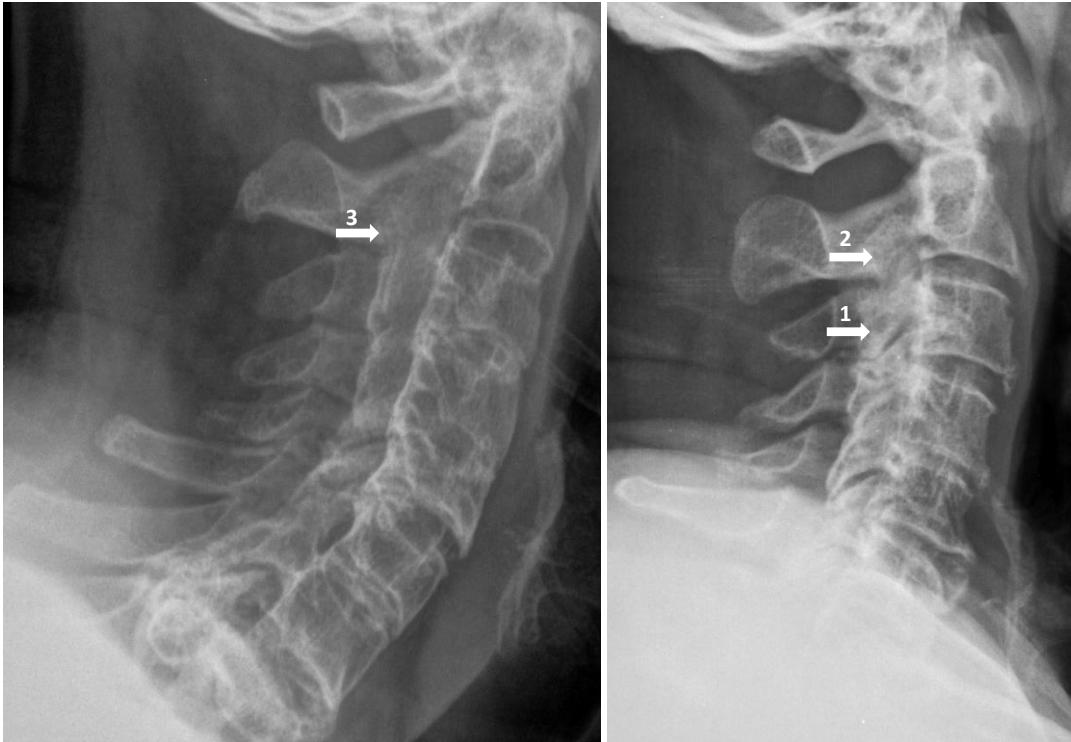


Figura 4 – Cervical facet joint (CFJ) score.

Pontua-se 0 = normal, 1 = erosão ou redução do espaço articular, 2 = borramento ou anquilose parciais e 3 = borramento ou anquilose completos. Imagens retiradas do banco de dados da dissertação.

Maas *et al.* (2017) demonstraram que a inclusão das articulações facetárias permitiu a identificação de mais pacientes com dano estrutural estabelecido em coluna na avaliação inicial e após 4 anos, ou seja, mais pacientes que apresentaram progressão foram detectados. Além disso, houve uma correlação fraca entre a piora ocorrida nos corpos vertebrais e aquela apresentada pelas facetes.⁹⁴

Não são necessários novos exames para realização do CASSS, que utiliza a mesma radiografia de coluna cervical em perfil necessária ao mSASSS, o que é interessante em relação à viabilidade do novo instrumento. Outro aspecto positivo foi que não houve aumento do erro de mensuração com a inclusão do estudo das facetes. A menor mudança detectável foi semelhante para o mSASSS e o CASSS, e menor que a taxa de progressão média de ambos os escores em 4 anos. Ou seja, verificou-se surgimento real de dano em coluna nesse período. Chama a atenção nesse estudo a correlação fraca de ambos os escores com a capacidade funcional medida pelo BASFI e a ausência de correlação de ambos com a qualidade de vida medida pelo ASQoL.⁹⁴

O significado clínico do lento crescimento de sindesmófitos não está claro. De forma geral, as referências acima sugerem que o dano radiográfico em coluna está associado à redução da capacidade funcional nas EpA axiais. Todavia, a existência de achados contraditórios torna relevante a análise dessas variáveis e sua associação na nossa amostra. Devemos nos lembrar ainda de que existe um subgrupo de pacientes que apresentam progressão estrutural rápida e por conseguinte, poderão sofrer maior repercussão sobre a função física e a qualidade de vida. Um entendimento mais amplo sobre as relações entre desfechos clínicos e radiográficos e sobre a existência de perfis distintos de pacientes é importante na elaboração de ensaios clínicos adequados e no desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes.

A qualidade de vida dos pacientes com EA é determinada pela função física e atividade da doença, segundo trabalho de Machado *et al.* (2011). Dessa forma, se o objetivo é melhorar a qualidade de vida, desfecho principal, tanto a função física quanto a atividade da doença devem ser abordadas no tratamento. Nesse mesmo estudo, a capacidade funcional foi influenciada pela mobilidade e, novamente, pela atividade da doença. A mobilidade medida pela BASMI foi um desfecho hierarquicamente superior ao dano em coluna medido pela mSASSS e correlacionou-se melhor com a função física. No entanto, além da inflamação em coluna vertebral, o outro determinante da mobilidade foi justamente o dano radiográfico. Esses dados sugerem que um tratamento cujo alvo é melhorar a função física e conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes, deve ser capaz não apenas de mitigar o processo inflamatório, mas também reduzir a progressão do dano estrutural em coluna.⁶⁹ Daí a importância de avaliarmos qual o melhor instrumento para monitorizar dano nas EpA axiais. O CASSS, proposto recentemente na tentativa de superar algumas falhas do mSASSS, ainda não foi amplamente testado e não sabemos se é o substituto ideal para o mSASSS.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre dano estrutural em coluna e capacidade funcional em pacientes com espondiloartrite axial.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar a correlação entre dano radiográfico em coluna medido pelo mSASSS e pelo CASSS e: capacidade funcional (BASFI), qualidade de vida (ASQoL), mobilidade (BASMI) e atividade da doença (BASDAI e ASDAS-PCR).
- Comparar a força da associação dos dois escores radiográficos (mSASSS e CASSS) com as variáveis clínicas supracitadas.
- Investigar o quanto o CASSS acrescenta ao mSASSS na identificação de dano espinhal.
- Avaliar a contribuição individual das alterações estruturais em coluna cervical, coluna lombar e articulações facetárias cervicais para perda de capacidade funcional e mobilidade.
- Obter a confiabilidade interobservador para o mSASSS e o escore de facetárias cervicais, assim como a concordância para cada uma das lesões que compõem esses escores.

3 Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional transversal.

3.2 Seleção da amostra

Foram avaliados 101 pacientes com diagnóstico de EpA axial que preenchiam os critérios classificatórios do grupo ASAS de 2009⁵ e estavam em acompanhamento no ambulatório de EpA do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh. Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva segundo critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021. O recrutamento para o estudo foi interrompido durante o ano de 2020 e o primeiro semestre de 2021 devido à pandemia de COVID-19. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer nº 4.636.168). Todos os pacientes concordaram em participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.3 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Diagnóstico de espondiloartrite axial e cumprimento dos critérios de classificação ASAS de 2009.⁵

3.4 Critérios de exclusão

- Gestantes ou lactantes;
- Sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana, hepatites virais e/ou HTLV;
- Sobreposição com outras doenças reumáticas inflamatórias.

3.5 Avaliação clínica e laboratorial

Instrumentos validados especificamente para avaliação de pacientes com EpA axiais (BASFI,⁷⁶ BASMI,⁷⁵ ASQoL,⁷⁷ ASDAS-PCR⁷² e BASDAI)⁷¹ foram aplicados no momento da inclusão no estudo. Eles estão detalhados nos “Antecedentes científicos” e constam integralmente no anexo 1.

A caracterização da amostra ocorreu através da coleta de dados clínicos e demográficos em prontuário: sexo, idade, duração dos sintomas e do diagnóstico, presença do HLA-B27, tabagismo atual e/ou pregresso, história de artroplastia total do quadril, tratamento medicamentoso em uso no momento da coleta de dados [AINE, corticoide, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e/ou biológicos] e história de doença inflamatória intestinal, psoríase, uveíte e/ou artrite periférica. Foi considerada história positiva para artrite periférica o registro de pelo menos uma articulação dolorosa e edemaciada ao longo do acompanhamento. No caso de doença inflamatória intestinal, psoríase e uveíte, era necessária a confirmação diagnóstica prévia por especialista.

Para o cálculo do ASDAS foi utilizado o exame laboratorial PCR quantitativo (em mg/L), que é habitualmente monitorado em pacientes com EpA. Foram considerados elegíveis os exames realizados até 30 dias antes da consulta.

3.6 Avaliação radiográfica

Foram solicitadas radiografias de coluna cervical e lombar em perfil para aplicação dos escores radiográficos mSASSS⁷⁹ e CASSS.⁹⁴ Todas foram realizadas no serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh e as imagens foram disponibilizadas no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM). Pacientes que já tinham feito essas radiografias por indicação clínica até 6 meses antes da consulta não tiveram que repeti-las.

As imagens foram lidas de forma independente por três leitores treinados, dois reumatologistas (GGR e RCL) e um radiologista (WCTJ), cegos para identidade e características clínicas dos pacientes. Eles registraram as alterações identificadas em cada canto vertebral e articulações facetárias separadamente, permitindo o cálculo de ambos os escores e, adicionalmente, a análise dos dados por segmento. Utilizou-se a média dos três escores obtidos como resultado final.

Para o mSASSS, segmentos (cervical ou lombar) com mais de três cantos vertebrais faltantes foram excluídos. Nos casos com três cantos faltantes ou menos, as pontuações ausentes foram substituídas pela média dos demais cantos do mesmo segmento, conforme reportado previamente.^{95,96} Em relação ao escore de articulações

facetárias cervicais, na impossibilidade de pontuação de algum nível, o dado faltante foi substituído pela média das demais facetas.⁹¹

Definiu-se “dano estabelecido” para o mSASSS como a presença de pelo menos um sindesmófito. Os sindesmófitos foram considerados presentes quando identificados no mesmo canto vertebral por pelo menos dois dos três leitores. Para o CASSS, foi considerado dano estabelecido a presença de pelo menos um sindesmófito ou anquilose (parcial ou completa) em pelo menos uma articulação facetária.⁹⁴

A diferenciação entre sindesmófito e osteófito foi realizada desenhando-se uma linha na margem anterior do corpo vertebral, ligando os dois cantos da mesma vértebra, e uma segunda linha com um ângulo de 45° em relação à primeira. Crescimentos ósseos com um ângulo $\leq 45^\circ$ em relação à linha desenhada na margem vertebral anterior foram considerados sindesmófitos e aqueles com um ângulo $> 45^\circ$ foram considerados osteófitos.⁸⁴ A figura 5 ilustra essa definição.

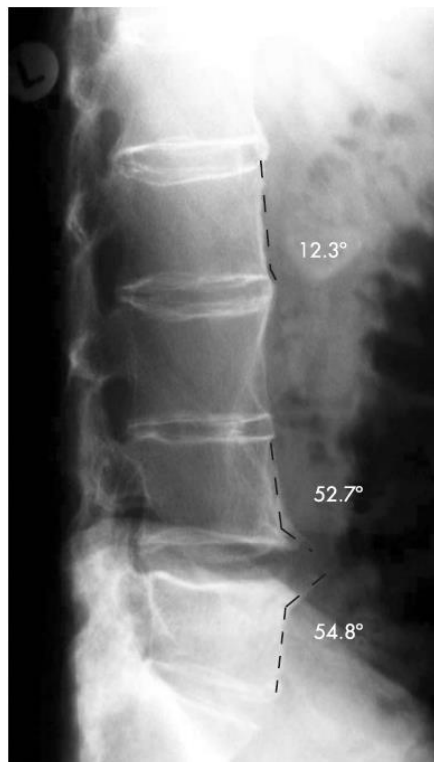


Figura 5 – Diferenciação entre sindesmófitos e osteófitos.

Sindesmófitos crescem em um ângulo $\leq 45^\circ$ em relação à borda vertebral anterior e osteófitos crescem em um ângulo $> 45^\circ$. Modificado de Baraliakos *et al*, 2007.⁸⁴

3.7 Análise estatística

O tamanho amostral foi calculado para análise de correlação entre duas variáveis numéricas contínuas, com poder de 95% e erro tipo I de 5%, utilizando-se como referência a correlação média entre o mSASSS e o BASFI (rô de Spearman = 0,37) reportada em estudos prévios.^{85,88,89} O resultado encontrado foi de 89 pacientes e optou-se por um acréscimo de segurança de 10% a essa amostra.

As características da amostra foram analisadas por meio de estatística descritiva e os resultados foram expressos como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, e média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo para as variáveis numéricas.

A normalidade dos dados numéricos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes t de Student para amostras independentes e U de Mann-Whitney foram utilizados, conforme apropriado, para comparar subgrupos.

As correlações entre os desfechos em saúde foram examinadas pelo coeficiente de correlação de Spearman e foram consideradas muito fracas, fracas, moderadas, fortes e muito fortes para os seguintes valores, respectivamente: 0,00 a 0,20; 0,20 a 0,40; 0,40 a 0,60; 0,60 a 0,80 e 0,80 a 1,00.⁹⁴ Realizaram-se análises de regressão linear simples e múltipla para investigar a associação entre os escores clínicos e radiográficos, empregando-se o BASFI (capacidade funcional), o BASMI (mobilidade) e o ASQoL (qualidade de vida) como variáveis dependentes. Fatores que apresentaram associação univariada com $p < 0,20$ foram testados em diferentes modelos multivariados, os quais incluíram possíveis interações entre as variáveis independentes. Modelos cujos resíduos não apresentaram distribuição normal tiveram suas variáveis dependentes submetidas à transformação de Box-Cox antes da inclusão nas análises de regressão.

Foram obtidos os percentuais de concordância entre os três leitores para o mSASSS, o CFJ score e cada uma das lesões que compõem esses escores. A confiabilidade entre as leituras foi expressa através do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) interobservador, modelo de efeitos mistos de duas vias, do tipo medidas únicas e concordância absoluta. Valores de ICC de 0,00-0,20, 0,20-0,40, 0,40-0,60, 0,60-0,80

e 0,80-1,00 foram considerados ruins, razoáveis, moderados, bons e excelentes, respectivamente.⁹⁴

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os softwares IBM SPSS Statistics 22 (SPSS, Chicago, IL, USA) e o R versão 3.2.3 (R Development Core Team). Foi considerado estatisticamente significativo um $p \leq 0,05$.

4 Artigo

Structural damage of the spine is a poor predictor of physical function in axial spondyloarthritis

Marcela Paula Santos Penteado^{1,2}, Gustavo Gomes Resende², Ricardo da Cruz Lage², Wilson Campos Tavares Junior³, Júlio Silvio de Sousa Bueno Filho⁴, Gilda Aparecida Ferreira^{1,5}

¹Graduate Program in Sciences Applied to Adult Health, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, ²Department of Rheumatology, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ³Radiology Service, Hospital Mater Dei Contorno, Belo Horizonte, Brazil; ⁴Department of Statistics, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brazil; ⁵Department of Locomotor System, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

ABSTRACT

Objective To investigate the relationship between structural damage of the spine and functional capacity in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and to compare the strength of the association of two radiographic scores [modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) and Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score (CASSS)] with the clinical variable mentioned above.

Methods Radiographs from 101 consecutive axSpA patients were scored by three readers according to the method of de Vlam *et al.* for cervical facet joints (CFJ) and according to the mSASSS for vertebral bodies. CASSS was calculated as the sum of both scores. Physical function was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), disease activity by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), mobility by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and quality of life by the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL). Univariate and multivariate analyses were performed to investigate the association between possible explanatory variables and outcomes.

Results BASFI correlated strongly with ASQoL (Spearman's rho = 0.655; p < 0.001) and BASDAI (rho = 0.699; p < 0.001), moderately with BASMI (rho = 0.457; p < 0.001) and ASDAS (rho = 0.586; p < 0.001) and weakly with mSASSS (rho = 0.285; p = 0.004)

and CASSS (Spearman's $\rho = 0.275$; $p = 0.005$). A best-fit multivariate model for BASFI, adjusted for symptom duration, age, sex and smoking status, included BASDAI ($B = 0.761$; $p < 0.001$), BASMI ($B = 0.617$; $p < 0.001$) and history of total hip arthroplasty ($B = 1.218$; $p = 0.050$). Radiographic scores were predictors of the BASFI only when BASMI was removed from the model: mSASSS ($B = 0.026$; $p = 0.012$) and CASSS ($B = 0.024$; $p = 0.005$).

Conclusion In the present study, spinal damage was independently associated with physical function in axSpA but to a lesser extent than disease activity and mobility. Moreover, incorporating cervical facet joints assessment in the mSASSS did not increase its strength in predicting function.

INTRODUCTION

Axial spondyloarthritis (axSpA) is characterized by inflammatory involvement of the sacroiliac joints and spine, which can result in new bone formation with syndesmophytes and spinal ankylosis. The modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) is currently the most validated and widely used method for assessing radiographic damage in axSpA randomized controlled trials. However, the association between structural damage of the spine on mSASSS and clinical outcomes, such as physical function, remains controversial. Previous studies have demonstrated a weak to moderate correlation between structural damage and functional capacity,¹⁻⁵ but others failed to confirm this association.^{6,7}

In addition to radiographic damage seen at the anterior elements of the vertebrae as graded by the mSASSS, cervical facet joints (CFJ) are often affected in axSpA with subsequent loss of spinal mobility, especially cervical rotation. Furthermore, the development of damage in the facet joints frequently does not go along with changes in vertebral bodies, such as syndesmophyte growth.^{4,8,9} Maas *et al.*¹⁰ then proposed a new radiographic score, the Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score (CASSS), which combines mSASSS with the examination of CFJ. They reported that the addition of CFJ evaluation to the mSASSS detected more patients with definite damage at baseline and more patients with definite progression during follow-up. They also observed that the progression assessed by the mSASSS correlated weakly with the CFJ score worsening.¹⁰

It is unclear if the heterogeneous and usually slow formation of syndesmophytes is a good predictor of clinical outcomes in axSpA. Moreover, to date, the usefulness of the CASSS in the assessment of structural damage and progression in axSpA has not been properly addressed. The present study aimed to investigate the association between structural damage of the spine, assessed by two different radiographic scores (mSASSS and CASSS), and clinical health outcomes, mainly functional capacity; and to evaluate how much CASSS outperforms mSASSS in identifying spinal damage.

METHODS

Patients

This was a cross-sectional study that included consecutive patients with axSpA attending the Rheumatology Unit of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), from January 2019 to December 2021. All participants were aged ≥ 18 years and fulfilled the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axSpA.¹¹ Patients were excluded from the study if they had another inflammatory rheumatic disease. Female patients were excluded if they were pregnant or lactating. The study protocol was approved by the local ethics committee (CAAE: 43536921.6.0000.5149) and written informed consent was obtained from all patients.

Clinical and laboratory assessment

Disease-related and demographic variables, including sex, age, HLA-B27 status, symptom duration, time since diagnosis, smoking status (absent or current/past smoking), current treatments, and history of arthritis, uveitis, inflammatory bowel disease, psoriasis and total hip arthroplasty (THA), were collected from medical records. Disease activity was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, 0-10 numerical rating scale)¹² and by the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)¹³ using C-reactive protein. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI, 0-10 numerical rating scale)¹⁴ was used to evaluate functional capacity. Quality of life (QoL) was assessed by the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL, 0-18 questionnaire).¹⁵ Finally, spinal mobility was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI, 0-10 points) using the eleven-step calculation method.¹⁶ For all scores, higher results represent worse clinical outcomes.

Radiographic assessment

Lateral radiographs of the cervical and lumbar spine of all patients were obtained. The images were independently scored by three trained readers, two rheumatologists (GGR e RCL) and one radiologist (WCTJ), blinded to the patient's characteristics. Anterior corners of the vertebrae were scored using the mSASSS (range 0-72).¹⁷ Additionally, CFJ (C2-C3 to C6-C7) were scored according to the method of de Vlam *et al.* as normal = 0, joint space narrowing or erosion = 1, partial blurring or ankylosis = 2, and complete blurring or ankylosis = 3 (range 0-15).⁹ The composite score CASSS was achieved by summing the total mSASSS and the total CFJ score.¹⁰ Changes identified in each vertebral corner and CFJ were registered separately, allowing the calculation of both scores as well as the analysis of each spinal segment. The mean of the three readers' scores was used in the analysis.

For the mSASSS, patients were excluded if > 3 anterior vertebral corners were missing. If ≤ 3 sites were missing, the mean score of the vertebrae from the same spinal segment was used as a substitute for the missing sites, as previously proposed.^{5,7} Regarding the CFJ score, if a facet joint could not be assessed, the missing score was substituted by the mean score of the remaining facet joints.⁸ Definite damage for the mSASSS was defined as ≥ 1 non-bridging or bridging syndesmophyte. Syndesmophytes were considered present when at least two of the three readers identified them at the same vertebral corner. For the CASSS, the presence of ankylosis (partial or complete) in ≥ 1 facet joint or at least one non-bridging or bridging syndesmophyte was considered definite damage.¹⁰

Statistical analysis

Descriptive analysis was performed using absolute and relative frequencies for categorical variables and quantitative measures (mean, standard deviation, median and range) for numerical variables. The normality of numerical variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The independent samples t-test and the Mann-Whitney U test were used as appropriate to compare subgroups. Correlations between clinical and radiographic scores were investigated using Spearman's correlation coefficient and were interpreted as follows: 0.00-0.20 as very weak, 0.20-0.40 as weak, 0.40-0.60 as moderate, 0.60-0.80 as strong, and 0.80-1.00 as very strong.¹⁰

Simple and multiple linear regression analyses were used to assess the independent associations between the parameters of interest, using BASFI, BASMI and ASQoL as dependent variables. Possible interactions between independent variables were tested. Factors with a p value < 0.20 in the univariate analyses were retested in multivariate analysis. Covariates potentially influencing the relationship between clinical and radiographic outcomes, such as sex, age, symptom duration, smoking status and history of THA were also investigated in the multivariate linear regression models. Models whose residuals were not normally distributed had their dependent variables transformed with Box-Cox.

Reliability between readers concerning the mSASSS and the CFJ score was estimated by the intraclass correlation coefficient (ICC). ICC values of 0.00-0.20, 0.20-0.40, 0.40-0.60, 0.60-0.80, and 0.80-1.00 were interpreted as poor, fair, moderate, good and excellent, respectively.¹⁰

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22 (SPSS, Chicago, IL, USA) and R version 3.2.3 (R Development Core Team), and p values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Results are reported following STROBE guidelines.

A total of 101 axSpA patients were included, for whom all baseline data were available, except for HLA-B27, available in 76/101 patients (75%). The mean age was 48 years (SD 13, range 18 to 74 years), the mean symptom duration was 24 years (SD 11, range 4 to 54 years) and 87% of the sample had more than 10 years since the first symptom. Most patients were men (66%) and were HLA-B27 positive (86%). Additionally, a great proportion of the study population had high disease activity: 33% had BASDAI values ≥ 4 and 54% had ASDAS values ≥ 2.1 . Table 1 summarizes the characteristics of included patients.

Table 1 Clinical and demographic characteristics of the study population

	All patients (n = 101)
Male sex	67 (66%)
Age (years)	48 (13)/47 (18-74)
Symptom duration (years)	24 (11)/21 (4-54)
Time since diagnosis (years)	16 (10)/15 (3-46)
HLA-B27+ (n = 76)	65 (85.5%)
Smoking (current/past smoking)	41 (41%)
THA	8 (8%)
History of IBD	10 (10%)
History of uveitis	54 (54%)
History of psoriasis	10 (10%)
History of peripheral arthritis	61 (60%)
NSAID use	60 (59%)
Systemic steroids use	10 (10%)
sDMARD use	33 (33%)
bDMARD use	59 (58%)
BASDAI (0-10)	3.0 (2.2)/2.7 (0.0-9.2)
ASDAS-CRP	2.3 (0.9)/2.2 (0.64-5.09)
CRP (mg/l)	7.2 (7.7)/4.0 (2.0-53.0)
BASFI (0-10)	3.7 (2.6)/3.4 (0.0-9.3)
BASMI (0-10)	3.5 (1.8)/3.0 (0.0-8.8)
ASQoL (0-18)	6 (5)/6 (0.0-17.0)

Data are presented as n (%) or mean (SD)/median (range)

ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (C-reactive protein); ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; CRP, C-reactive protein; HLA, human leukocyte antigen; IBD, inflammatory bowel disease; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; sDMARD, synthetic disease-modifying antirheumatic drug; THA, total hip arthroplasty.

Radiographic damage in the spine was detected in all patients (mSASSS range: 1.3 to 71.3) and 49% of them met the criteria for definite damage according to the mSASSS, whereas 55% had definite damage according to the CASSS. Spinal damage scores are shown in Table 2.

Table 2 Spinal damage according to the mSASSS and the CASSS

	mSASSS (0-72)	CASSS (0-87)	CFJ score (0-15)
Mean (SD)	17.1 (17.9)	21.3 (21.9)	4.2 (4.9)
Median (range)	8.7 (1.3-71.3)	11.0 (1.7-85.7)	1.7 (0.0-15.0)
Definite damage	49 (49%)	55 (55%)	37 (37%)*

*Definite damage in CFJ refers to the presence of ankylosis (partial or complete) in ≥ 1 facet joint. CASSS, Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score; CFJ score, cervical facet joint score; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

Reliability and agreement

Interobserver reliability was excellent for mSASSS, with an ICC of 0.90 (95% CI: 0.84, 0.93), and good to excellent for CFJ score, with an ICC of 0.88 (95% CI: 0.76, 0.93). Percentages of agreement between the three readers varied from 65% to 94% for sclerosis, 64% to 88% for squaring, 89 to 95% for erosion, 83% to 89% for syndesmophytes and 88% to 93% for bridging syndesmophytes. Regarding the CFJ score, agreement varied from 81% to 86% for joint space narrowing or erosion, 78% to 92% for partial blurring or ankylosis and 95% to 96% for complete blurring or ankylosis. The mSASSS was calculated in 97% of patients. Three patients were excluded because of more than 3 vertebral corners missing in the lumbar or cervical spine. No CFJ was missing.

Subgroup analyses

Subgroup analyses were performed according to sex, HLA-B27 status, disease activity, smoking status and history of peripheral arthritis and uveitis. The last two variables were chosen because of the high prevalence of arthritis and uveitis in our sample. Men had less disease activity (measured with BASDAI) than women (BASDAI 2.6 vs 3.8; $p = 0.01$ and ASDAS 2.1 vs 2.5; $p = 0.054$), but worse mobility (BASMI 3.8 vs 2.8; $p = 0.003$) and more structural spinal changes (mSASSS 21.1 vs 9.2; $p < 0.001$ and CFJ score 5.2 vs 2.0; $p < 0.001$), including a worse cervical mSASSS (12.0 vs 4.5; $p < 0.001$). QoL impairment was similar between males and females (ASQoL 6.1 vs 7.1; $p = 0.356$). There was no difference between subgroups according to the HLA-B27 status, probably due to the small number of HLA-B27 negative patients ($n = 11$). Patients with high disease activity (ASDAS ≥ 2.1) showed higher scores in BASFI (4.9 vs 2.3; $p < 0.001$) and in ASQoL (9.0 vs 3.4; $p < 0.001$), but no difference was observed for radiographic damage of the spine (mSASSS 18.9 vs 15.1; $p = 0.295$ and CFJ score 4.5 vs 3.7; $p = 0.393$). Current and past smokers had worse mobility (BASMI 4.0 vs

3.1; $p = 0.030$) and more structural damage in the spine (mSASSS 23.7 vs 12.7; $p = 0.004$ and CASSS 28.6 vs 16.3; $p = 0.008$) than patients who never smoked. They showed no difference in physical function (BASFI 4.1 vs 3.4; $p = 0.163$), QoL (ASQoL 7.0 vs 6.1; $p = 0.376$) and CFJ scores (5.0 vs 3.6; $p = 0.203$). Patients with a history of peripheral arthritis were younger (45 vs 52 years; $p = 0.003$) and had fewer structural spinal changes (mSASSS 13.8 vs 22.2; $p = 0.028$) than those without arthritis. The mean age and mean symptom duration were higher in patients with a history of uveitis than in those without uveitis (50 vs 45 years; $p = 0.03$ and 26 vs 20 years; $p = 0.007$, respectively). Considering the remaining health outcomes, no significant differences were observed comparing patients with and without uveitis.

Correlation matrix

Table 3 presents a correlation matrix for health outcomes in our population.

BASFI correlated strongly with ASQoL (Spearman's $\rho = 0.655$; $p < 0.001$) and BASDAI (Spearman's $\rho = 0.699$; $p < 0.001$), moderately with BASMI (Spearman's $\rho = 0.457$; $p < 0.001$) and ASDAS (Spearman's $\rho = 0.586$; $p < 0.001$), and weakly with mSASSS (Spearman's $\rho = 0.285$; $p = 0.004$) and CASSS (Spearman's $\rho = 0.275$; $p = 0.005$). BASMI correlated strongly with mSASSS (Spearman's $\rho = 0.695$; $p < 0.001$) and CASSS (Spearman's $\rho = 0.725$; $p < 0.001$) and moderately with CFJ score (Spearman's $\rho = 0.579$; $p < 0.001$). There was a moderate correlation between mSASSS and CFJ score (Spearman's $\rho = 0.556$; $p < 0.001$).

Multivariate linear regression analysis considering BASFI, BASMI and ASQoL as the dependent variables

Multivariate linear regression analysis showed that disease activity (BASDAI), mobility (BASMI) and history of THA were independently associated with BASFI. Other models (table 4, models 3 to 7) showed that disease activity assessed by ASDAS and spinal damage (CFJ score, CASSS, mSASSS and definite damage according to the mSASSS) were also predictors of physical function. A best-fit model for BASFI, adjusted for symptom duration, age, sex and smoking, included BASDAI ($B = 0.761$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.609, 0.913), BASMI ($B = 0.617$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.408, 0.826) and THA ($B = 1.218$; $p = 0.050$, 95% CI: 0.001, 2.434). Disease activity had a greater impact on function (BASDAI standardized $\beta = 0.635$) than mobility (BASMI standardized $\beta = 0.431$) and history of THA (standardized $\beta = 0.126$). The model fit

was improved when BASDAI ($\text{adjR}^2 = 0.646$) was used instead of ASDAS ($\text{adjR}^2 = 0.484$).

We further investigated the contribution of fatigue and peripheral arthritis to functional impairment by testing BASDAI without question 1 and, subsequently, BASDAI without question 3 (same number of variables for each model). These modifications in BASDAI still resulted in a good fit in the models ($\text{adjR}^2 = 0.625$ and $\text{adjR}^2 = 0.675$, respectively), suggesting that, in this sample, fatigue and arthritis had no significant impact on BASFI (data not shown). Also, analyses of question 1 (fatigue) and question 3 (peripheral arthritis) as predictors of functional capacity (BASFI) did not reach statistical significance.

Radiographic scores were significantly associated with BASFI only when BASMI was removed from the model because of collinearity. Similarly, they were tested in multivariate analyses individually because of multicollinearity among them: mSASSS ($B = 0.026$; $p = 0.012$; 95% CI: 0.006, 0.047), CASSS ($B = 0.024$; $p = 0.005$; 95% CI: 0.007, 0.041), CFJ score ($B = 0.122$; $p = 0.001$; 95% CI: 0.049, 0.194) and definite damage according to the mSASSS ($B = 0.025$; $p = 0.008$; 95% CI: 0.005, 0.044). These parameter estimates mean it would take 38.5 points in mSASSS or 41.7 points in CASSS to increase one point in BASFI. Considering definite damage, at least 20 non-bridging syndesmophytes would be necessary to increase one point in BASFI. Table 4 presents the main multivariate linear regression models for BASFI.

BASMI was independently determined by structural damage: CASSS ($B = 0.059$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.045, 0.072), mSASSS ($B = 0.070$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.052, 0.087), definite damage according to the mSASSS (0.063; $p < 0.001$; 95% CI: 0.047, 0.079) and CFJ score (0.209; $p < 0.001$; 95% CI: 0.153, 0.265). Symptom duration was statistically significant only in model 5. Neither disease activity (BASDAI or ASDAS) nor sex or age reached statistical significance (table 5). Regarding the ASQoL, the best-fit model ($\text{adjR}^2 = 0.514$) included BASDAI ($B = 0.915$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.501, 1.328) and BASFI ($B = 0.682$; $p < 0.001$; 95% CI: 0.337, 1.027). No other variable showed statistical significance.

DISCUSSION

This study demonstrated that in axSpA patients with long disease duration, structural damage of the spine contributes to predicting physical function. However, both radiographic scores (mSASSS and CASSS) showed a weak correlation with BASFI. Deterioration of functional capacity was also explained by higher clinical disease activity, worse spinal mobility and history of THA.

Overall, clinical variables, such as disease activity (BASDAI and ASDAS) and spinal mobility (BASMI), showed a stronger correlation with function (BASFI) than irreversible damage of the spine (mSASSS and CASSS). BASDAI presented the strongest association with BASFI (based on the higher standardized β), indicating that inflammation control seems to be the main component for improving functional capacity. Poddubnyy *et al.* had already demonstrated that BASFI remained stable in patients with ankylosing spondylitis (AS) treated with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors for up to 10 years despite radiographic progression.⁶

Interestingly, BASDAI showed a better fit in the multivariate model than ASDAS, which we hypothesized could be explained by fatigue (a question present in BASDAI but not ASDAS) since the presence of fibromyalgia was not investigated. However, subsequent analyses did not demonstrate a significant association between BASDAI question 1 and BASFI.

In the subgroup analyses, our results confirm previous studies reporting more structural damage in men.^{18–20} Women had worse BASDAI, a more subjective measure of disease activity than ASDAS, for which no difference was seen. In contrast, contrary to other publications,^{18,19} women did not show a worse ASQoL. As expected, patients with high disease activity related poorer physical function and QoL. However, there was no difference concerning structural damage in the spine. This should be attributable to the cross-sectional study design. Longitudinal data from the OASIS cohort demonstrated that disease activity, mainly ASDAS, was associated with radiographic progression in AS.²¹ In line with other reports,^{22–25} smoking was related to more damage to the spine and worse mobility. Nevertheless, although some studies have also demonstrated an association between smoking and impairment of function^{24–26} and QoL,^{24,25} this was not observed in our study.

The role of imaging in monitoring axSpA is still a matter of debate. There is currently no recommendation to repeat spine radiographs at regular intervals as a standard approach.²⁷ In our study, structural damage showed a modest effect on physical function: it would take about 40 points in mSASSS or CASSS to increase 1 point in BASFI. In contrast, Landewé *et al.* demonstrated in the OASIS cohort (also patients with long symptoms duration and significant radiographic damage in the spine) a higher impact of structural damage on functionality, most evident in patients in the highest mSASSS category (range 37 to 72): it would take 17.5 points in mSASSS to increase 1 point in BASFI (parameter estimate 0.057).¹ A possible explanation for this difference is that patients with longstanding SpA could adapt to their physical limitations, and coping might be distinct among culturally and economically different populations. So, the BASFI, a patient-reported measure, would be underestimated. In line with this argument, Ward *et al.* found that the strength of the association between mSASSS and BASFI decreased in late AS.⁴ More recent data from meta-analysis comparing clinical aspects in patients with radiographic and non-radiographic axSpA showed that, despite increased spinal structural damage (mSASSS) in the radiographic axSpA group, no relevant difference was found in function (BASFI) and QoL (ASQoL).²⁸ It is possible that for the subgroup of patients with rapid radiographic progression, structural damage may have a greater and earlier impact on their mobility, physical function and, consequently, their QoL. For those patients, a more frequent radiographic evaluation might be important in planning treatment aims.

Compared to the mSASSS, more patients with definite damage were identified according to the CASSS, though the correlation with functional capacity (BASFI) was not superior to that presented by mSASSS. The model with mSASSS explained 53% of the BASFI variance, while the model with CASSS explained 54% (both models included BASDAI and history of THA). Mass *et al.* demonstrated an increase of 4% of patients with definite damage in baseline when using CASSS instead of mSASSS, which is comparable to our data (6%). A weak correlation between the radiographic scores and BASFI, and no correlation with ASQoL, was also reported.¹⁰ Despite detecting a few more patients with definite damage, the CASSS did not have a higher impact on the change in BASFI.

Concerning BASMI, structural damage in the spine was the primary determinant of mobility. This finding is consistent with a previous study reporting that both radiographic damage of the spine and spinal inflammation assessed by magnetic resonance imaging (MRI) contribute to mobility impairment.²⁹ Wanders *et al.* also reported a strong correlation between BASMI and mSASSS, with a Spearman's correlation coefficient of 0.76, quite similar to what we found.³⁰

The worsening of QoL was significantly related to disease activity and physical function decline, confirming the results of earlier studies.^{19,31,32} Neither spinal structural damage nor mobility contributed to predicting QoL, sustaining the hypothesis that SpA patients could habituate to some disability, as previously mentioned.

A limitation of our study is its cross-sectional design. Thus, the performance of mSASSS and CASSS in assessing the progression of radiographic damage has not been investigated. Another limiting factor may be the potential lack of generalizability. Our sample consisted mostly of patients with symptoms of long duration, and results may not apply to cohorts with less disease duration. Moreover, the patients' physical activity level, which is another factor that may contribute to functionality and mobility, was not evaluated.

In summary, this study suggests that control of clinical disease activity is the most important goal of treatment in SpA patients owing to its major contribution to the functional outcome and, consequently, to QoL. Nonetheless, structural damage in the spine cannot be neglected, particularly in patients with rapid radiographic progression. It also seems that including cervical facet joints assessment in the mSASSS might not increase its relevance to physical function.

Table 3 Correlation coefficients (Spearman's rho) between health outcomes

	ASQoL	BASMI	BASDAI	ASDAS-CRP	mSASSS	Definite damage†	CFJ score	CASSS
BASFI	0.655**	0.457**	0.699**	0.586**	0.285*	0.240*	0.185	0.275*
ASQoL		0.174	0.666**	0.602**	0.073	0.057	0.010	0.043
BASMI			0.106	0.179	0.695**	0.734**	0.579**	0.725**
BASDAI				0.813**	0.119	0.031	-0.033	0.072
ASDAS-CRP					0.130	0.043	0.046	0.110
mSASSS						0.913**	0.556**	0.976**
Definite damage†							0.597**	0.900**
CFJ score								0.688**

†Definite damage according to the mSASSS.

ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (C-reactive protein); ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CASSS, Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score; CFJ score, cervical facet joint score; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

*p value < 0.05, **p value < 0.001 for Spearman's correlation coefficient for each comparison.

Table 4 Multivariate linear regression models for BASFI

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6	Model 7
BASDAI	0.761 (0.609, 0.913)**	0.785 (0.643, 0.927)**		0.839 (0.679, 0.999)**	0.833 (0.671, 0.996)**	0.833 (0.669, 0.996)**	0.839 (0.676, 1.003)**
ASDAS-CRP			1.472 (1.056, 1.889)**				
BASMI	0.617 (0.408, 0.826)**	0.573 (0.399, 0.746)**	0.604 (0.399, 0.810)**				
THA	1.218 (0.001, 2.434)*	1.250 (0.072, 2.427)*		1.842 (0.527, 3.157)*	1.794 (0.446, 3.142)*	1.835 (0.476, 3.194)*	1.858 (0.502, 3.214)*
Symptom duration	0.011 (-0.026, 0.049)						
Age	-0.019 (-0.053, 0.015)						
Sex (male)	-0.370 (-1.098, 0.358)						
Smoking (ever)	0.114 (-0.382, 0.609)						
CFJ score				0.122 (0.049, 0.194)*			
CASSS					0.024 (0.007, 0.041)*		
mSASSS						0.026 (0.006, 0.047)*	
Definite damage†							0.025 (0.005, 0.044)*
	adjR ² = 0.646	adjR ² = 0.652	adjR ² = 0.484	adjR ² = 0.551	adjR ² = 0.538	adjR ² = 0.531	adjR ² = 0.530

Values are the regression coefficients: B (95% CI).

†Definite damage according to the mSASSS.

adjR², adjusted R²; ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (C-reactive protein); BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CASSS, Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score; CFJ score, cervical facet joint score; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; THA, total hip arthroplasty.

*p value < 0.05, **p value < 0.001

Table 5 Multivariate linear regression models for BASMI

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
CASSS	0.059 (0.045, 0.072)**				
mSASSS		0.070 (0.052, 0.087)**	0.070 (0.052, 0.087)**		
Definite damage†				0.063 (0.047, 0.079)**	
CFJ score					0.209 (0.153, 0.265)**
ASDAS-CRP	0.215 (-0.044, 0.474)	0.217 (-0.051, 0.486)		0.235 (-0.037, 0.506)	0.237 (-0.037, 0.512)
BASDAI			0.086 (-0.028, 0.199)		
Age	-0.004 (-0.028, 0.020)	-0.008 (-0.033, 0.018)	-0.008 (-0.034, 0.017)	0.001 (-0.024, 0.026)	0.022 (-0.003, 0.046)
Sex (male)	0.197 (-0.329, 0.723)	0.258 (-0.285, 0.801)	0.287 (-0.269, 0.842)	0.259 (-0.292, 0.810)	0.348 (-0.202, 0.899)
Symptom duration	0.023 (-0.004, 0.049)	0.025 (-0.002, 0.053)	0.027 (-0.001, 0.054)	0.023 (-0.005, 0.051)	0.029 (0.001, 0.057)*
	adjR ² = 0.605	adjR ² = 0.577	adjR ² = 0.576	adjR ² = 0.566	adjR ² = 0.556

Values are the regression coefficients: B (95% CI).

†Definite damage according to the mSASSS.

adjR², adjusted R²; ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (C-reactive protein); BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CASSS, Combined Ankylosing Spondylitis Spine Score; CFJ score, cervical facet joint score; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

*p value < 0.05, **p value < 0.

REFERENCES

- 1 Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 863–7.
- 2 Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: Results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (United Kingdom)* 2018; **57**: 703–11.
- 3 Salaffi F, Carotti M, Garofalo G, Giuseppetti GM, Grassi W. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. 2007.
- 4 Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: Differences in early and late disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; **65**: 257–65.
- 5 Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, *et al.* What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 2622–32.
- 6 Poddubnyy D, Fedorova A, Listing J, *et al.* Physical function and spinal mobility remain stable despite radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α inhibitors for up to 10 years. *Journal of Rheumatology* 2016; **43**: 2142–8.
- 7 Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor α antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1462–6.
- 8 Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, *et al.* Radiographic damage and progression of the cervical spine in ankylosing spondylitis patients treated with TNF- α inhibitors: Facet joints vs. vertebral bodies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; **46**: 562–8.
- 9 de Vlam K, Mielants H, Veys EM. Involvement of the zygapophyseal joint in ankylosing spondylitis: relation to the bridging syndesmophyte. *J Rheumatol* 1999; **26**: 1738–45.
- 10 Maas F, Arends S, Brouwer E, *et al.* Incorporating assessment of the cervical facet joints in the modified Stoke ankylosing spondylitis spine score is of additional value in the evaluation of spinal radiographic outcome in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017; **19**. DOI:10.1186/s13075-017-1285-1.
- 11 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 777–83.
- 12 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2286–91.
- 13 Lukas C, Landewé R, Sieper J, *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 18–24.

- 14 Calin A, Garrett S, Whitelock H, *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2281–5.
- 15 Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 20–6.
- 16 Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995; **22**: 1609.
- 17 Creemers M, Franssen M, van't Hof M, Gribnau F, van dePutte L, van Riel P. A radiographic scoring system and identification of variables measuring structural damage in ankylosing spondylitis [thesis]. 1993.
- 18 Webers C, Essers I, Ramiro S, *et al.* Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: Long-term results from the outcome in ankylosing spondylitis international study. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016; **55**: 419–28.
- 19 López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, *et al.* Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clin Rheumatol* 2018; **37**: 1581–8.
- 20 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, *et al.* The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 717–27.
- 21 Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, *et al.* Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 1455–61.
- 22 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, *et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 1388–98.
- 23 Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, *et al.* Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2009; **61**: 859–66.
- 24 Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: Results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 809–16.
- 25 Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, *et al.* The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; **46**: 569–83.
- 26 Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2005; **53**: 710–7.
- 27 Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, *et al.* 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology* 2019; **71**: 1599–613.

- 28 López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: A comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019; **5**. DOI:10.1136/rmdopen-2019-001108.
- 29 Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KGA, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 1465–70.
- 30 Wanders A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: Can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 988–94.
- 31 Machado P, Landewé R, Braun J, *et al*. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 1758–64.
- 32 Macfarlane GJ, Rotariu O, Jones GT, Pathan E, Dean LE. Determining factors related to poor quality of life in patients with axial spondyloarthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS). *Ann Rheum Dis* 2019. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216143.

5 Considerações finais

A relevância clínica do dano estrutural em coluna nos pacientes com EpA axial ainda é um assunto controverso. Além disso, o escore radiográfico recomendado para avaliação e seguimento dos pacientes em ensaios clínicos apresenta algumas limitações, entre as quais não inclui a mensuração de dano em elementos posteriores da coluna, particularmente as articulações facetárias. Este estudo demonstrou que o dano radiográfico em coluna contribui para explicar a perda de função em pacientes com EpA axial, entretanto o impacto clínico dessa associação foi pequeno. Observamos também que a inclusão das articulações facetárias cervicais ao escore padrão, embora tenha aumentado o número de pacientes com dano radiográfico estabelecido, não aumentou a relevância funcional das alterações irreversíveis em coluna.

Uma limitação do nosso estudo foi o desenho transversal, que não permite a avaliação de progressão radiográfica pelos escores utilizados. Outra limitação diz respeito ao perfil da amostra, composta por pacientes com longa duração de sintomas, logo os dados encontrados podem não ser válidos para pacientes com menos tempo de doença. Uma terceira limitação se refere ao fato de não ter sido realizada a análise do índice de massa corporal e do nível de atividade física dos pacientes, o que seria importante em nosso trabalho, cujo desfecho principal é função física.

Planejamos manter seguimento longitudinal dos pacientes com diagnóstico de EpA axial em acompanhamento no nosso serviço, para avaliação de causalidade entre variáveis clínicas diversas e desfechos em saúde. Uma perspectiva adicional é o estudo de biomarcadores associados à progressão radiográfica rápida na EpA axial, uma vez que nesse subgrupo de pacientes o impacto do dano estrutural na função e qualidade de vida pode ser mais precoce e significativo.

Referências bibliográficas

- 1 Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. 2011; **377**: 2127–37.
- 2 Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013; **65**: 12–20.
- 3 Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot J-M, *et al*. The familial form of spondylarthropathy: A clinical study of 115 multiplex families. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 1356–65.
- 4 Said-Nahal R, Miceli-Richard C, D’agostino M-A, *et al*. Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2001; **45**: 478–84.
- 5 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al*. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 777–83.
- 6 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al*. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 25–31.
- 7 Paramarta JE, Baeten D. Spondyloarthritis: From unifying concepts to improved treatment. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014; **53**: 1547–59.
- 8 Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; **38**: 441–76.
- 9 Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: Estimates from a cross-sectional Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; **64**: 905–10.
- 10 Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; **28**: 560.
- 11 Chahade W, El-Khoury A, Szwarc I. Incidência do HLA-B27 em espondilite anquilosante em caucásios brasileiros. Associação dos locos A, B e C/espondilite anquilosante/tuberculose pulmonar. *Rev Bras Reumat* 1979; **19**: 23–6.
- 12 Bomtempo C, Lage R, Ferreira G, Carvalho M. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol* 2006; **46**: 238–45.
- 13 Rachid A. Espondilites anquilosantes B27 positivas e B27 negativas. Cotejo clínico, laboratorial e radiológico. *Rev Bras Reumat* 1979; **19**: 107–27.
- 14 Ramalho E, Freitas G, Kosminsky S *et al*. Espondilite anquilosante: estudo epidemiológico em trinta casos. *Rev Bras Reumat* 1989; **28**: 1–2.
- 15 Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000; **12**: 239–47.
- 16 Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; **23**: 61–6.

- 17 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, *et al.* The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 717–27.
- 18 Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in united states rheumatology practices: Assessment of spondyloarthritis international society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; **65**: 1299–306.
- 19 Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2017; **390**: 73–84.
- 20 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, *et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 1369–74.
- 21 Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term ‘non-radiographic axial spondyloarthritis’ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; **75**: 791–4.
- 22 Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, *et al.* The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; **44**: 556–62.
- 23 Poddubnyy D, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Clinical course over two years in patients with early nonradiographic axial spondyloarthritis and patients with ankylosing spondylitis not treated with tumor necrosis factor blockers: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and Rheumatology* 2015; **67**: 2369–75.
- 24 Landewé R, Braun J, Deodhar A, *et al.* Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 39–47.
- 25 López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: A comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019; **5**. DOI:10.1136/rmdopen-2019-001108.
- 26 Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep*. 2017; **19**. DOI:10.1007/s11926-017-0640-1.
- 27 Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014; **57**: 2–11.
- 28 Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; **1**. DOI:10.1038/nrdp.2015.13.
- 29 de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest*. 2018; **48**. DOI:10.1111/eci.12913.
- 30 Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, *et al.* Spondylarthritis in HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 1977–84.
- 31 Ambarus C, Yeremenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: Autoimmune or autoinflammatory? *Curr Opin Rheumatol*. 2012; **24**: 351–8.
- 32 Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; **7**: 700–7.

- 33 van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; **8**: 288–95.
- 34 Penttinen MA, Liu Y, Granfors K. The Role of Infection in the Pathogenesis of Spondyloarthropathies with Special Reference to Human Leukocyte Antigen-B27. *Curr Rheumatol Rep* 2002; **4**: 518–24.
- 35 Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang J-P, Taurog JD. Spontaneous Inflammatory Disease in Transgenic Rats Expressing HLA-B27 and Human Pzm: An Animal Model of HLRB27-Associated Human Disorders. 1990.
- 36 Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, *et al*. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; **180**: 2359–64.
- 37 Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, *et al*. Proof of concept: Enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 437–45.
- 38 Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, *et al*. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; **13**: 731–41.
- 39 McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesial changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 694–700.
- 40 Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I, *et al*. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 735–40.
- 41 Emad Y, Ragab Y, Shaarawy A, *et al*. Can magnetic resonance imaging differentiate undifferentiated arthritis based on knee imaging? *Journal of Rheumatology* 2009; **36**: 1963–70.
- 42 Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Can Magnetic Resonance Imaging of the Hand and Wrist Differentiate Between Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in the Early Stages of the Disease? *Semin Arthritis Rheum* 2012; **42**: 234–45.
- 43 Marzo-Ortega H, Tanner SF, Rhodes LA, *et al*. Magnetic resonance imaging in the assessment of metacarpophalangeal joint disease in early psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; **38**: 79–83.
- 44 Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, *et al*. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+ CD4- CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med* 2012; **18**: 1069–76.
- 45 van Mechelen M, Gulino GR, de Vlam K, Lories R. Bone Disease in Axial Spondyloarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2018; **102**: 547–58.
- 46 Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem*. 2012; **45**: 863–73.
- 47 Seeman E. Bone Modeling and Remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; **19**: 219–33.
- 48 Boyce BF, Rosenberg E, de Papp AE, Duong LT. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2012; **42**: 1332–41.
- 49 Boyce BF. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013; **28**: 711–22.
- 50 Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem* 2011; **112**: 3491–501.

- 51 Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2009; **27**: 265–71.
- 52 Soltanoff CS, Yang S, Chen W, Li Y-P. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; **19**: 1–46.
- 53 Lories RJU, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; **11**: 221.
- 54 van Mechelen M, Gulino GR, de Vlam K, Lories R. Bone Disease in Axial Spondyloarthritis. *Calcif Tissue Int.* 2018; **102**: 547–58.
- 55 Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, *et al.* High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 572–4.
- 56 Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *Journal of Clinical Investigation* 2005; **115**: 1571–9.
- 57 Tsui FWL, Tsui HW, Heras F las, Pritzker KPH, Inman RD. Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 1873–9.
- 58 Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, *et al.* Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 400–7.
- 59 Lories RJ, Haroon N. Evolving concepts of new bone formation in axial spondyloarthritis: Insights from animal models and human studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; **31**: 877–86.
- 60 Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, *et al.* Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 1455–61.
- 61 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, *et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 1388–98.
- 62 Maas F, Arends S, Brouwer E, *et al.* Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; **69**: 1011–9.
- 63 Baraliakos X, Listing J, Brandt J, *et al.* Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- α antibody infliximab. *Rheumatology* 2007; **46**: 1450–3.
- 64 Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, *et al.* Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis and Rheumatology.* 2020; **72**: 733–49.
- 65 Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, *et al.* Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (United Kingdom)* 2019; **58**: 859–68.
- 66 van der Heijde D, Østergaard M, Reveille JD, *et al.* Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2 Years. *Journal of Rheumatology* 2022; **49**: 265–73.

- 67 Baraliakos X, Østergaard M, Poddubnyy D, *et al.* Effect of Secukinumab versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Randomized Phase IIIb Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2022; **74** (suppl 9).
<https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-secukinumab-versus-adalimumab-biosimilar-on-radiographic-progression-in-patients-with-radiographic-axial-spondyloarthritis-a-randomized-phase-iiib-study/>. Accessed April 20, 2023.
- 68 Hwang MC, Lee M, Gensler LS, *et al.* Identifying trajectories of radiographic spinal disease in ankylosing spondylitis: a 15-year follow-up study of the PSOAS cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2022; **61**: 2079–87.
- 69 Machado P, Landewé R, Braun J, *et al.* A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 1758–64.
- 70 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**.
DOI:10.1136/ard.2008.104018.
- 71 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2286–91.
- 72 Lukas C, Landewé R, Sieper J, *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 18–24.
- 73 Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KGA, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 1465–70.
- 74 Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; **21**: 1694–8.
- 75 Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995; **22**: 1609.
- 76 Calin A, Garrett S, Whitelock H, *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2281–5.
- 77 Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 20–6.
- 78 van der Heijde D, Landewé R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J Rheumatol* 2005; **32**: 2048–9.
- 79 Creemers M, Franssen M, van't Hof M, Gribnau F, van de Putte L, van Riel P. A radiographic scoring system and identification of variables measuring structural damage in ankylosing spondylitis [thesis]. 1993.
- 80 Creemers MCW, Franssen MJAM, Van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 127–9.

- 81 Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, *et al.* Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004; **31**: 125–32.
- 82 Aydin SZ, Gunal EK, Kurum E, *et al.* Limited reliability of radiographic assessment of spinal progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2017; **56**: 2162–9.
- 83 Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis - Evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *Journal of Rheumatology* 2009; **36**: 997–1002.
- 84 Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, *et al.* Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: Defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 910–5.
- 85 Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 863–7.
- 86 Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: Results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (United Kingdom)* 2018; **57**: 703–11.
- 87 Poddubnyy D, Fedorova A, Listing J, *et al.* Physical function and spinal mobility remain stable despite radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α inhibitors for up to 10 years. *Journal of Rheumatology* 2016; **43**: 2142–8.
- 88 Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: Differences in early and late disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; **65**: 257–65.
- 89 Salaffi F, Carotti M, Garofalo G, Giuseppetti GM, Grassi W. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. 2007.
- 90 van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, *et al.* Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019; **58**: 388–400.
- 91 Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, *et al.* Radiographic damage and progression of the cervical spine in ankylosing spondylitis patients treated with TNF- α inhibitors: Facet joints vs. vertebral bodies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; **46**: 562–8.
- 92 de Vlam K, Mielants H, Veys EM. Involvement of the zygapophyseal joint in ankylosing spondylitis: relation to the bridging syndesmophyte. *J Rheumatol* 1999; **26**: 1738–45.
- 93 Mahmoud I, Gafsi L, Saidane O, Sahli H, Tekaya R, Abdelmoula L. Limit of the available spine radiologic scoring methods in ankylosing spondylitis when the facet joint is the only structure involved. *Egyptian Rheumatologist* 2016; **38**: 203–7.
- 94 Maas F, Arends S, Brouwer E, *et al.* Incorporating assessment of the cervical facet joints in the modified Stoke ankylosing spondylitis spine score is of additional value in the evaluation of spinal radiographic outcome in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017; **19**. DOI:10.1186/s13075-017-1285-1.

- 95 Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, *et al.* What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 2622–32.
- 96 Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor α antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1462–6.

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: Estudo Longitudinal das Espondiloartrites do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Coordenador: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Pesquisadores: Dr. Gustavo Gomes Resende, Dra. Marcela Paula Santos Penteado

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): Av. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005 - CEP: 31.270-901 - BH/MG - Tel: (31) 3409-4592 - Fax: (31) 3409-4516 - e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a) Sr./Sra.,

Você está sendo convidado(a) a participar desse estudo porque apresenta uma doença reumática chamada espondiloartrite.

O seu reumatismo é uma doença inflamatória, na qual ocorre um descontrole do processo de inflamação e, conseqüentemente, agressão ao seu próprio organismo.

Sua doença tem períodos em que ela pode estar melhor (inativa), intercalados com períodos em que ela pode estar pior e provocar maiores alterações em diversas partes de seu corpo, principalmente dor na coluna e nas articulações (atividade).

O acompanhamento da sua doença inclui a realização periódica de exames de sangue, visitas regulares ao reumatologista e a realização de exames de imagem, como radiografias, quando indicados.

A avaliação da presença de atividade depende dos exames de sangue e da avaliação clínica do seu médico reumatologista, e hoje há uma série de questionários que permitem uma melhor análise tanto da atividade, quanto da presença de lesões crônicas por sua doença reumática.

Desejamos estudar nos pacientes que, como você, apresentam espondiloartrite e fazem seu tratamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a presença de danos estruturais na coluna, além de alterações no sangue que poderiam se relacionar à evolução da espondiloartrite.

Para realizar este estudo, você, em dia de consulta regular para o tratamento e acompanhamento do seu reumatismo, será convidado a participar dele. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta usual com médico reumatologista, que incluirá seu exame clínico, conferência dos exames laboratoriais e radiográficos de seguimento usual e aplicação de questionários para avaliação de atividade da doença, capacidade funcional, qualidade de vida e mobilidade.

Seu tratamento sofrerá alterações apenas se necessário, conforme presença de atividade da doença e julgamento clínico de seu médico.

Os resultados do estudo serão divulgados através de apresentação em congressos ou publicação em revistas médicas e sua identidade não será divulgada de forma alguma.

Não será cobrado nem oferecido nenhum valor em troca de sua participação.

A principal desvantagem de participar do estudo refere-se à necessidade de um pouco mais de tempo durante a consulta para realização dos questionários.

É importante que você entenda que sua participação no estudo é totalmente voluntária e, em qualquer momento, você pode solicitar que seja retirado dele. Se você não concordar em participar dessa pesquisa, ou optar por deixá-la, não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento e acompanhamento, que continuarão normalmente.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com a Dra. Gilda Aparecida Ferreira, Dr. Gustavo Resende ou a Dra. Marcela Penteado: Ambulatório Bias Fortes no endereço: Alameda Álvaro Celso, 179/2o andar, Santa Efigênia, BH, MG; fone: (31) 3307-9532.

Declaro que li e entendi o estudo acima descrito e, de livre e espontânea vontade, concordei em participar dele. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Nome do paciente:

Assinatura do paciente:

Nome da testemunha:

Assinatura da testemunha:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

8 - Olhar para trás, virando a cabeça sobre o seu ombro sem virar o corpo:



9 - Fazer atividades que exijam esforço físico, isto é, fisioterapia, jardinagem ou esporte:



10 - Ter um dia repleto de atividades, seja em casa ou no trabalho:



Resultado: média simples das 10 questões

ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)

Abaixo estão algumas afirmativas feitas por pacientes com espondilite anquilosante. Leia com atenção e marque “sim” naquelas que se aplicam a você e “não”, nas que não se aplicam (neste momento).

- | | |
|---|-----------------|
| 1 - Minha doença limita os lugares que eu posso ir: | () Sim () Não |
| 2 - Às vezes tenho vontade de chorar: | () Sim () Não |
| 3 - Eu tenho dificuldade para me vestir: | () Sim () Não |
| 4 - Eu tenho dificuldade para fazer os serviços de casa: | () Sim () Não |
| 5 - É impossível dormir: | () Sim () Não |
| 6 - Eu sou incapaz de participar de atividades com a família ou amigos: | () Sim () Não |
| 7 - Estou cansado (a) o tempo todo: | () Sim () Não |
| 8 - Eu tenho que ficar parando o que estou fazendo para descansar: | () Sim () Não |
| 9 - Eu tenho dores insuportáveis: | () Sim () Não |
| 10 - Eu demoro muito tempo para começar minhas coisas pela manhã: | () Sim () Não |
| 11 - Eu sou incapaz de fazer os serviços de casa: | () Sim () Não |
| 12 - Eu me canso facilmente: | () Sim () Não |
| 13 - Eu me sinto frustrado frequentemente: | () Sim () Não |
| 14 - A dor está sempre presente: | () Sim () Não |
| 15 - Eu sinto que deixo de fazer muitas coisas: | () Sim () Não |
| 16 - Eu acho difícil lavar o meu cabelo: | () Sim () Não |
| 17 - Minha doença me deixa deprimido: | () Sim () Não |
| 18 - Eu me preocupo se deixo as pessoas desapontadas: | () Sim () Não |

Número de respostas afirmativas: _____ Número de respostas em branco: _____

Resultado: somatório do número de respostas afirmativas

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

	Distância parede-trago	Flexão lombar (Schober)	Rotação cervical (graus)	Distância intermaleolar	Flexão lateral da coluna
0	< 10 cm	> 7 cm	> 85	≥ 120 cm	> 20 cm
1	10-12.9 cm	6.4-7 cm	76.6-85	110-119.9 cm	18-20 cm
2	13-15.9 cm	5.7-6.3 cm	68.1-76.5	100-109.9 cm	15.9-17.9 cm
3	16-18.9 cm	5.0-5.6 cm	59.6-68	90-99.9 cm	13.8-15.8 cm
4	19-21.9 cm	4.3-4.9 cm	51.1-59.5	80-89.9 cm	11.7-13.7 cm
5	22-24.9 cm	3.6-4.2 cm	42.6-51	70-79.9 cm	9.6-11.6 cm
6	25-27.9 cm	2.9-3.5 cm	34.1-42.5	60-69.9 cm	7.5-9.5 cm
7	28-30.9 cm	2.2-2.8 cm	25.6-34	50-59.9 cm	5.4-7.4 cm
8	31-33.9 cm	1.5-2.1cm	17.1-25.5	40-49.9 cm	3.3-5.3 cm
9	34-36.9 cm	0.8-1.4cm	8.6-17	30-39.9 cm	1.2-3.2 cm
10	≥ 37cm	≤ 0.7cm	≤ 8.5	< 30 cm	< 1.2cm

Resultado: média simples das 5 medidas

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Faça um X em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão, em relação à semana passada.

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhum Intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhum Intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhum Intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhum Intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhum Intenso

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

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

Resultado: soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e a média dos valores das questões 5 e 6, dividindo este total por 5. $Q1+Q2+Q3+Q4+[(Q5+Q6)/2]/5$.

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Dor na coluna global: (questão 2 do BASDAI)

 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Avaliação global do paciente:

 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Dor periférica/inflamação: (questão 3 do BASDAI)

 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASD)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 Hora					1 Hora					2 Horas ou mais

Proteína C reativa (PCR) em mg/L: _____

ASDAS-PCR: _____

Resultado: cálculo do ASDAS realizado através da calculadora disponível em
“www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/”.