



# Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Licenciatura em Fisioterapia

Projeto de Graduação

## **Avaliação dos efeitos de um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF, em indivíduos com espondilite anquilosante - Revisão Bibliográfica**

Cristiana Ferreira nº39842  
Estudante de Fisioterapia  
Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa  
[39842@ufp.edu.pt](mailto:39842@ufp.edu.pt)

Sandra Rodrigues  
Docente UFP  
Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa  
[sandrar@ufp.edu.pt](mailto:sandrar@ufp.edu.pt)

Porto, junho de 2023



## Resumo

**Introdução:** A espondilite anquilosante (EA) é uma patologia crónica, do foro reumatológico. Os métodos de tratamento recomendados incluem a fisioterapia, embora não apresentando evidência estabelecida para esta condição. **Objetivo:** Analisar a eficácia de um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF, em indivíduos com espondilite anquilosante. **Metodologia:** Pesquisa computadorizada nas bases de dados PEDro, Web of Science, PubMed e Google Scholar para identificar os estudos randomizados controlados (RCTs) que avaliaram os efeitos de um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF na EA. **Resultados:** Foram incluídos 4 estudos envolvendo 188 indivíduos, com média aritmética de 5.75 em 10 na escala de PEDro. **Conclusão:** A terapia farmacológica juntamente com um programa de reabilitação (grupo experimental), parece influenciar positivamente a qualidade de vida, funcionalidade, mobilidade da coluna vertebral, dor, atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez em pacientes com EA, quando comparados com apenas terapia farmacológica (grupo controlo). **Palavras-chave:** Espondilite anquilosante, TNF, fisioterapia, exercício e reabilitação.

## Abstract

**Introduction:** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, rheumatologic condition. The recommended treatment methods include physical therapy, although there is no established evidence for this condition. **Objective:** To analyze the effectiveness of a rehabilitation program combined with TNF inhibitors in individuals with ankylosing spondylitis. **Methodology:** Computerized search of PEDro, Web of Science, PubMed and Google Scholar databases to identify randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the effects of a rehabilitation program combined with TNF inhibitors in AS. **Results:** 4 studies involving 188 subjects were included, with an arithmetic mean of 5.75 out of 10 on the PEDro scale. **Conclusion:** Pharmacologic therapy together with a rehabilitation program (experimental group) seems to positively influence quality of life, functionality, spinal mobility, pain, disease activity, symptom severity, fatigue and stiffness in patients with AS, when compared to pharmacologic therapy alone (control group). **Keywords:** ankylosing spondylitis, TNF, physiotherapy, exercise, rehabilitation.

## **Introdução**

A espondilite anquilosante (EA) é uma patologia crônica, do foro reumatológico, que se inicia geralmente com uma inflamação na articulação sacroilíaca (SI) e termina com a fusão da coluna vertebral, característica denominada “coluna em bambu” e que acomete adultos jovens (Xiong et al., 2022).

A EA é uma forma potencialmente incapacitante de espondiloartrite soronegativa que afeta principalmente o local de inserção óssea dos tendões e dos ligamentos, em que podem ser observados três processos: inflamação, erosão óssea e formação de sindesmófitos. O fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor* - TNF) é um essencial mediador dos processos inflamatórios e um importante alvo terapêutico. Curiosamente, os marcadores inflamatórios não são consistentemente elevados e as alterações radiográficas costumam ser diagnosticadas tardiamente (Golder et al., 2013). Esta patologia é predominantemente genética, sendo o gene que codifica o HLA-B27 o fator genético mais importante, presente em 90% dos pacientes com EA (o diagnóstico da EA não necessita obrigatoriamente da presença deste gene) (Tam et al., 2010).

A EA revela-se inicialmente durante a terceira década de vida e raramente após os 45 anos de idade. Afeta um em cada 200 indivíduos, apresentando um risco aumentado de doenças cardiovasculares e osteoporose. Estima-se que a prevalência esteja entre 0,1% e 1,4% globalmente, contudo estudos que reportem a sua prevalência sejam já antigos como o de Dean et al (2014), reportando também existir alguma disparidade de gênero com proporções relatadas em torno de 2:1 (masculino: feminino).

O prognóstico para pacientes com esta patologia é variável e é determinado em parte, pela idade ao diagnóstico, presença de várias manifestações extraespinhais (uveíte, psoríase e doença inflamatória intestinal) (Dean et al., 2014).

Em termos de tratamento, o objetivo é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde a longo prazo por meio do controlo dos sintomas e inflamação, prevenção de danos estruturais progressivos, preservação da função e participação social. O tratamento ideal requer uma combinação de modalidades de tratamento não farmacológicas e farmacológicas, devendo ser adaptado de acordo com as manifestações atuais da doença (sinais e sintomas), grau dos sintomas atuais, achados clínicos, indicadores de prognósticos e com o estado clínico geral (idade, gênero, comorbidade, medicamentos simultâneos e fatores psicossociais) (Sari et al., 2015).



O tratamento farmacológico com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes com EA com dor e rigidez. A continuação deste tratamento é escolhido para pacientes com doença persistentemente ativa e sintomática. Já o tratamento com analgésicos como o paracetamol e medicamentos opioides são selecionados para dor residual. O tratamento com glicocorticóides incluindo injeções de corticosteroides direcionadas ao local da inflamação musculoesquelética podem ser considerados. Quanto à terapia anti-TNF (anti- fator de necrose tumoral) deve ser administrada a pacientes com atividade da doença persistentemente alta, após os tratamentos convencionais de acordo com as recomendações da ASAS (Assessment on SpondyloArthritis International Society) não possuírem mais efeito. Mudar para um segundo bloqueador de TNF pode ser benéfico, especialmente em pacientes com perda de resposta. Não se reconheceram evidências para apoiar o uso de outros agentes biológicos além dos inibidores de TNF na EA. Quanto à cirurgia, a artroplastia total da anca deve ser considerada em pacientes com dor refratária ou incapacidade e evidência radiográfica de dano estrutural, independente da idade. A osteotomia corretiva da coluna vertebral pode ser considerada em pacientes com deformidade incapacitante grave (Braun et al., 2011).

No que diz respeito ao tratamento não farmacológico, este consiste na educação do paciente e exercícios regulares. A fisioterapia com exercícios supervisionados, terrestres ou aquáticos, individualmente ou em grupo, é uma opção de intervenção, sendo a inclusão de exercícios o pilar das atuais estratégias globais de tratamento para pacientes com espondilite anquilosante (Ma et al., 2022), no entanto maior evidência parece ser necessária sobre a sua eficácia no tratamento da EA.

A literatura parece sugerir que os exercícios têm efeitos positivos significativos na dor, mobilidade da coluna e função física. Contudo, na revisão sistemática de Kan et al. (2019), não classificaram diferentes tipos de exercícios, como exercícios em grupo, individualizados, supervisionados ou em casa.

De acordo com Karaca et al., 2022, uma terapia que consta em exercício supervisionado em grupo baseada no modelo biopsicossocial induziu efeitos significativos, em pacientes com espondilite anquilosante. Em teoria, a combinação de um inibidor de TNF com terapia de reabilitação baseada em exercícios supervisionados proporciona maior eficácia em pacientes com EA. Um fator essencial baseia-se na aderência dos pacientes a um regime regular e frequente para melhorar e/ou preservar a mobilidade e



assim manter a qualidade de vida (Lubrano et al., 2015). Neste sentido, o objetivo deste estudo foi analisar a eficácia de um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF, em indivíduos com espondilite anquilosante.

## **Metodologia**

Esta revisão bibliográfica seguiu as diretrizes de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021). A estratégia de PICO foi a seguinte: P (população), indivíduos com espondilite anquilosante; I (intervenção), programa de reabilitação; C (comparação), terapia com inibidores TNF; O (outcome), todos os disponíveis (Donato & Donato, 2019).

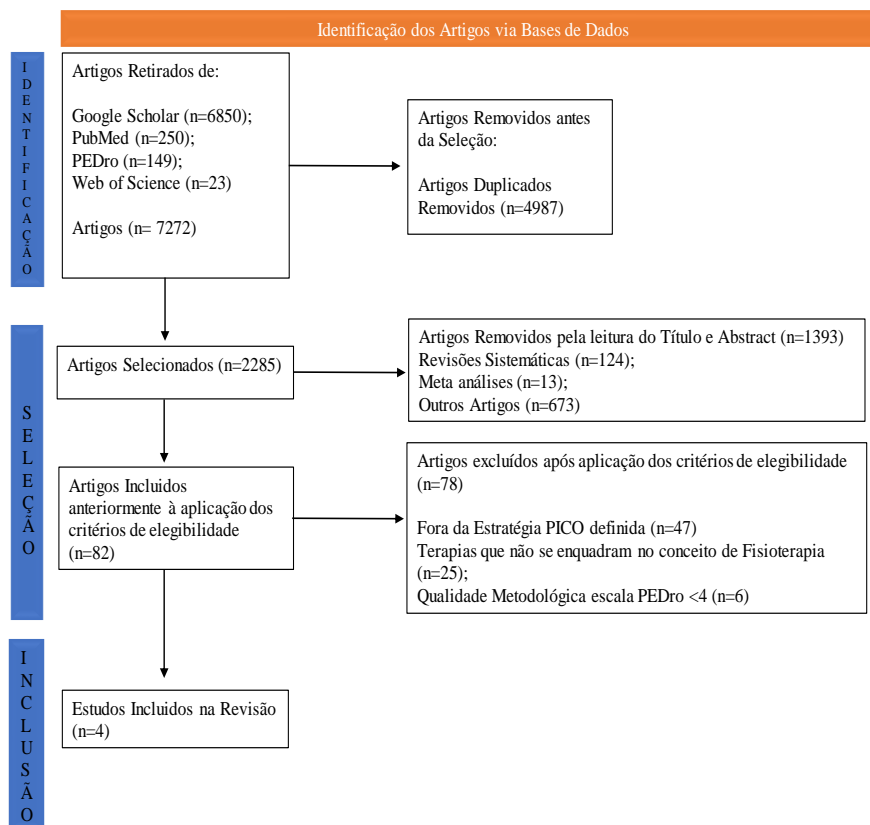
Para a realização deste estudo, foi realizada uma pesquisa computadorizada com recurso às bases de dados científicas: PEDro, PubMed, Google Scholar e Web of Science. Esta procura teve como objetivo reunir estudos através das palavras-chave: (“ankylosing spondylitis”) AND (TNF OR pharmacolog\*) AND (physiotherapy OR "physical therapy" OR exercise OR rehabilitation) na base de dados da PubMed. Nas bases de dados Google Scholar e Web of Science utilizaram-se as palavras chave: (“ankylosing spondylitis”) AND (TNF OR pharmacolog\*) AND (physiotherapy OR "physical therapy" OR exercise OR rehabilitation) AND (RCT OR “randomized controlled trial”). Na base de dados PEDro foram utilizadas as palavras “ankylosing spondylitis” e “TNF”, “ankylosing spondylitis” e “rehabilitation”, “ankylosing spondylitis” e “exercise”. A análise da qualidade metodológica foi realizada através da PEDro para os diferentes tipos de estudos selecionados. A escala PEDro é considerada válida, composta por 11 itens, organizados em três categorias, sendo estas: a validade externa (item 1), a análise do risco de viés (itens 2 a 9) e a descrição estatística (itens 10 e 11). O resultado da escala é uma pontuação de 0 a 10, no qual quanto maior for a pontuação, melhor será a qualidade metodológica. Para a atribuição da pontuação para cada um dos itens, os mesmos devem ter sido referidos de forma clara e apropriada. O item 1 não deve ser contabilizado para a pontuação final. De acordo com a pontuação final, considera-se a qualidade metodológica do ensaio clínico: (< 4) “Mau”, (4-5) “Razoável”, (6-8) “Bom” e (9-10) “Excelente” (de Morton, 2009).

Todos os artigos identificados por meio da pesquisa nas várias bases de dados foram inseridos no Endnote e os duplicados foram removidos. Os títulos e resumos dos artigos compilados foram selecionados por dois revisores de forma independente. Após esta



etapa, os estudos não relevantes para esta revisão foram removidos. Os estudos restantes foram então submetidos aos critérios de inclusão e exclusão por dois revisores. Foram aceitos estudos randomizados controlados que reportassem os efeitos de um programa de reabilitação em indivíduos com espondilite anquilosante sob tratamento com inibidores TNF. Após a seleção dos artigos, as informações necessárias foram extraídas pelos pesquisadores. Essas informações incluem autor, ano de publicação, tamanho da amostra, idade dos participantes, instrumentos de avaliação de medidas de resultado e principais resultados e conclusões.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: a) o artigo ser um estudo randomizado controlado que se enquadre na estratégia PICO definida acima, b) sem limite temporal, c) terapias que se enquadrem no conceito de fisioterapia, d) estudos com score igual ou superior a 4 (razoável) na escala de PEDro. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: a) o artigo de revisão com/sem meta-análise, carta editorial, artigo de conferência, estudo de caso ou epidemiológico, b) o artigo ser publicado em um idioma diferente do inglês, português, espanhol ou francês, c) o estudo ser de baixa qualidade com base nos achados de avaliação de qualidade. A figura seguinte (figura 1) apresenta o fluxograma de Prisma para a pesquisa realizada.



**Figura 1.** Fluxograma elucidativo do processo de seleção de literatura.



Posteriormente à procura de artigos em bases de dados foram selecionados 4 artigos randomizados controlados que respeitavam as condições impostas pelos critérios de inclusão.

Os estudos apresentaram uma qualidade metodológica com média aritmética de 5.75 em 10 na escala de PEDro (tabela 1). Com uma concordância de 100% entre a avaliação pela plataforma PEDro e pela investigadora CF (ver tabela 1).

O número total de participantes foi de 188. A amostra mínima de participantes foi de 27 indivíduos (Spadaro et al., 2007) e a amostra máxima foi de 69 (Masiero et al., 2011). Todos os estudos realizaram terapia com inibidores de TNF sendo que o grupo experimental (GE) beneficiou de exercício terapêutico, programa reabilitação e/ou terapia educacional. Todos os estudos apresentam um grupo de controlo (GC) e um grupo experimental (GE), exceto o estudo de (Masiero et al., 2011) e de (Masiero et al., 2014) que apresentaram um GC e dois GE. Os *outcomes*/medidas de resultado avaliados foram os seguintes: funcionalidade, Atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez, dor, qualidade de vida, mobilidade da coluna vertebral, expansão torácica e sinais inflamatórios. Utilizaram-se os seguintes instrumentos de avaliação: BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) que permite medir e avaliar a mobilidade da coluna, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) que permite avaliar a atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez., BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) que permite medir e avaliar o estado de saúde funcional, EVA (escala visual analógica) que avalia subjetivamente a dor, questionário de avaliação de saúde (do inglês *Health Assessment Questionnaire- HAQ*) que avalia a capacidade funcional e qualidade de vida, questionário de qualidade de vida SF-36 (do inglês *36-Item Short Form Health Survey*) no qual é avaliada a qualidade de vida do paciente, goniómetro que permite medir amplitudes de movimento, velocidade de hemossedimentação (do inglês *Erythrocyte sedimentation rate- ESR*) e proteína C-reativa (do inglês *C-reactive protein- CRP*) que avaliam a presença de sinais inflamatórios. O GE obteve uma melhoria significativa relativamente à qualidade de vida, funcionalidade, mobilidade da coluna vertebral, dor, atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez em pacientes com EA, quando comparado com GC.



**Tabela 1.** Qualidade metodológica segundo a escala PEDro

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Critérios presentes</b>	<b>Pontuação pela plataforma PEDro</b>	<b>Critérios presentes</b>	<b>Pontuação segundo CF</b>
<b>Masiero et al., (2011)</b>	2,3,4,7,8,10,11	7/10	2,3,4,7,8,10,11	7/10
<b>Masiero et al., (2014)</b>	2,4,7,8,9,10,11	7/10	2,4,7,8,9,10,11	7/10
<b>Ciprian et al., (2017)</b>	2,4,8,11	4/10	2,4,8,11	4/10
<b>Spadaro et al., (2000)</b>	2,4,8,10,11	5/10	2,4,8,10,11	5/10

**Legenda:** **2.** Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em grupos; **3.** A alocação dos sujeitos foi secreta; **4.** Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes; **5.** Todos os participantes participaram de forma cega no estudo; **6.** Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega; **7.** Todos os avaliadores que avaliaram pelo menos um resultado-chave fizeram-no de forma cega; **8.** Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram adquiridas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos; **9.** Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controlo conforme a alocação ou, quando não foi o caso, os dados para pelo menos um resultado chave foram analisados por “intenção de tratamento”; **10.** Os resultados das comparações estatísticas entre os grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave; **11.** O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave; **CF.** Cristiana Ferreira

Na tabela 2 são sintetizados os artigos incluídos nesta revisão bibliográfica, onde são apresentadas as características dos participantes, parâmetros de avaliação, procedimentos de intervenção e resultados.

Tabela 2. Descrição dos estudos incluídos na revisão

Autor, Ano	Objetivo do Estudo	Tamanho da amostra	Procedimentos/Medidas de avaliação	Parâmetros de avaliação	Resultados e Conclusão
Ciprian et al., 2011	Avaliar os efeitos e a tolerabilidade da terapia combinada de spa e reabilitação num grupo de pacientes com EA em tratamento com inibidores de TNF	n=30 (H=28 M=2) I: [24-66] anos GC=15 MI= 47.8 ± 10.0 anos GE=15 MI= 45.6 ± 11.8 anos	Tratamento com inibidores TNF manteve-se nos dois grupos durante o estudo. GE: 10 sessões de terapia spa e reabilitação durante 2 semanas; terapia spa: aplicação de parafango a 40-45° em toda a coluna vertebral por 15 minutos seguido de banho termal a 37/38° por 10 minutos; Reabilitação: exercícios para mobilização da coluna, fortalecimento musculatura da coluna, cinesioterapia respiratória (mobilização toracopulmonar) (1 hora numa piscina de água termal) GC: Manteve apenas o tratamento com inibidores TNF	Estado de saúde funcional na EA: BASFI; Atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez: BASDAI; Medir e avaliar mobilidade da coluna na EA: BASMI; Dor: EVA; Qualidade de vida: HAQ.	GE: melhora persistente no BASFI ( $p<0.05$ ), assim como na BASMI, EVA, BASDAI e HAQ. GC: sem alterações significativas Um programa combinado de terapia de spa e reabilitação em pacientes com EA sendo tratado com inibidores de TNF conduz a uma melhoria na dor e rigidez na coluna e acarreta benefícios sobre a mesma na qualidade de vida.
Masiero et al., 2011	Avaliar efeitos de acompanhamento de 2 e 6 meses na dor, mobilidade da coluna, função física e resultado da incapacidade de uma intervenção de reabilitação em pacientes com EA em tratamento com inibidores de TNF	n= 62 (H=49 M=13) I: [18-65] anos GC=23 MI= 47.5anos GR=22 MI= 47.5 anos GE=24 MI= 44 anos	Os 3 grupos beneficiaram de tratamento com inibidores TNF. GE: Informação acerca da EA, mecanismos e controlo da dor e do stress, importância do exercício, reforço e alongamentos, identificação dos problemas no quotidiano (em casa ou no trabalho) (3h/2x por semana) GR: GE+ durante 24 sessões de 1h, 2x/semana; exercícios respiratórios, 2séries, 10repetições cada (10min); Exercícios de mobilização da coluna e Mis, 2séries, 10repetições por cada mobilização (15min); Exercícios proprioceptivos e de equilíbrio, exercícios posturais e reforço muscular da coluna e Mis, 2 séries, 10 repetições cada (10-15min); Treino de endurance consistindo em caminhar, ciclo ergómetro ou passadeira (10min) GC: Manteve apenas o tratamento com inibidores TNF	Estado de saúde funcional na EA: BASFI; Atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez Atividade da EA: BASDAI; Medir e avaliar mobilidade da coluna na EA: BASMI; Dor: EVA; Expansão torácica e amplitude de movimento ativa da coluna cervical e lombar: Goniómetro	GR: EVA em T1 significativamente reduzido na cervical ( $p=0,050$ ) e região lombar ( $p=0,026$ ) em relação ao GC; GE ( $p=0,242$ e $p=0,434$ , respetivamente), resultados semelhantes permaneceram no acompanhamento de 6 meses. Expansibilidade torácica aumentada significativamente maior no GR em comparação com o GE e GC (n.s.), resultados semelhantes permaneceram no seguimento de 6 meses. BASDAI e BASMI melhoraram mais no GR do que no GC e GE. O BASFI apresentou maior aumento tanto no GR quanto no GE em comparação com o GC num acompanhamento de 2 e 6 meses. GR (n.s. T1-T2) BASMI, BASDAI e BASFI na mobilidade da coluna e dor entre os pacientes com uso de diferentes terapias com inibidores de TNF ( $0,073<p<0,952$ ), ou em idade e anos do diagnóstico de EA ( $0,962 <p< 0,157$ ) O exercício intensivo em grupo juntamente com um programa educativo-comportamental pode proporcionar resultados promissores na gestão de indivíduos com EA clinicamente estabilizada em tratamento com inibidores de TNF.



Mastiero et al., 2014	Avaliar efeitos do acompanhamento de 12 meses sobre a dor, mobilidade e resultados da função física de um treinamento supervisionado e reabilitação domiciliar em pacientes com EA estabilizados com inibidores de TNF	n=69 (H=55 M=14) I: [18-65] anos GC=23 MI= 46.15 anos GR=22 MI= 49.11 anos  GE=24 MI= 47.85 anos	Duração: 6 semanas após o início da intervenção com 12 meses de seguimento. Os 3 grupos beneficiaram de tratamento com inibidores TNF. GE: 2 sessões a cada 2 semanas, cada sessão de 3 horas incluiu informações sobre a EA, mecanismos de dor, stress, controlo e identificação dos problemas do quotidiano GR: 2 sessões/ semana durante 12 semanas, 1h cada; GE+ treino supervisionado e exercícios domiciliares (alongamentos, exercícios de fortalecimento, aeróbicos, torácicos e de flexibilidade da coluna e anca) GC: Manteve apenas o tratamento com inibidores TNF	Estado de saúde funcional na EA: BASFI; Atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez Atividade da EA: BASDAI; Medir e avaliar mobilidade da coluna na EA: BASMI; Dor: EVA	GR ( $p < 0,05$ ) para todos os desfechos; 12 meses de seguimento, em comparação com o GC e GE, GR apresentou diferenças significativas na expansão ( $p=0,001$ e $p < 0,001$ respetivamente); BASDAI ( $p= 0,012$ e $p= 0,050$ respetivamente); Goniómetro: rotação cervical ( $p= 0,007$ e $p= 0,014$ ), rotação toracolombar ( $p= 0,009$ e $p= 0,050$ ), movimentos cervicais totais ( $p =0,009$ e $p= 0,001$ ). Em comparação com o programa educacional-comportamental ou sem intervenção, o treino e exercícios em casa melhoraram a mobilidade da coluna vertebral, atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez, expansão torácica, amplitude de movimento da coluna vertebral e dor a longo prazo em pacientes com EA.
Spadaro et al., 2000	Avaliar o efeito da terapia ocupacional no estado funcional em pacientes com EA em tratamento com anti-TNF alfa	n=27 (H=21 M=6) I: [41-59] anos  GC=13 MI= 50 anos  GE=14 MI= 46.5 anos	Duração: Início da intervenção pelo menos 12 semanas após administração de terapia com anti-TNF alfa, num seguimento de 16 semanas Os 2 grupos beneficiaram de tratamento com anti-TNF alfa. GE: 3 sessões/ semana, 2h cada uma, a cada 6 semanas; Informação sobre EA, tratamento e controlo, relevância do exercício para um estilo de vida ativo, exercícios para proteção articular e eficiência energética, aconselhamento postural e posicional, aconselhamento de um plano de exercícios para mobilidade da coluna GC: Manteve apenas o tratamento com anti-TNF alfa	Estado de saúde funcional na EA: BASFI; Atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez Atividade da EA: BASDAI; Medir e avaliar mobilidade da coluna na EA: BASMI; Dor: EVA; Qualidade de vida: SF36; Sinais inflamatórios: ESR e CRP	GE apresentou diferença significativa no BASFI ( $p<0.05$ ), BASDAI, ( $p< 0.02$ ) SF-36 ( $p < 0.02$ ), Dor ( $p< 0.02$ ), ESR, CRP (n.s.). Conclui-se que um tratamento combinado com agentes anti-TNF alfa e terapia ocupacional é benéfico para pacientes com EA, possuindo efeitos sinérgicos na dor, função e incapacidade.

Legenda: EA: Espondilite anquilosante; TNF: fator necrose tumoral; H: homens; M: mulheres; MI: media idades; GC: grupo controlo; GE: grupo experimental; GR: grupo reabilitacional; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EVA: escala visual analogical; SF-36: Short Form-36; HAQ: Health Assessment. Questionnaire; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein.

## **Discussão:**

O objetivo desta revisão bibliográfica foi verificar os efeitos de um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF em indivíduos com espondilite anquilosante.

O estudo de Ciprian et al, 2011 procurou avaliar os efeitos e a tolerabilidade de terapia combinada de spa e reabilitação num grupo de pacientes com EA em tratamento com inibidores de TNF. As medidas de avaliação utilizadas foram: BASFI, BASDAI, BASMI, EVA e HAQ. O grupo controlo não apresentou alterações significativas na avaliação. Contudo, o grupo experimental obteve melhoria clínica em maior parte dos outcomes, excepto na atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez (avaliada pela BASDAI). Os resultados da escala de BASFI indicaram uma melhoria na mobilidade da coluna vertebral e nas atividades de vida diária dos pacientes. Os resultados da escala de BASMI demonstraram melhorias significativas na mobilidade da coluna vertebral entre T1 (2 semanas) e T2 (3 meses). Os resultados da escala de EVA demonstraram diminuição da perceção da dor entre T2 e aT3 (6 meses). A escala de BASDAI apenas apresentou melhoria significativa na atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez no grupo experimental em T1 (2 semanas depois de iniciar o estudo). Entre T1 e T3, a HAQ apresentou melhorias significativas na qualidade de vida destes pacientes.

A combinação de terapia termal e reabilitação pode aumentar os efeitos benéficos da terapia farmacológica em pacientes com EA.

Segundo Mustur, D. 2023, o consenso do grupo internacional ASAS revela que o tratamento ideal requer uma combinação de fármacos e medidas de tratamento não farmacológico e que são de igual importância na reabilitação. Todas as intervenções em pacientes com EA, quer sejam não farmacológica, quer sejam farmacológica, reduzem significativamente a dor e a fadiga e melhora a função física, a mobilidade da coluna vertebral e o estado de saúde global do paciente quando comparada ao grupo controlo. Os tratamentos biológicos são eficazes na EA, sendo que os pacientes que recebem esse tratamento também podem beneficiar de fisioterapia direcionada (melhora em relação à dor, BASFI, BASDAI, expansão torácica e índice de Schober modificado). A fisioterapia no spa (parafango aplicado na coluna vertebral e banho termal) reduz a dor e a necessidade de administrar analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).



No estudo de Masiero et al., 2011, procurou-se avaliar os efeitos num acompanhamento de 2 e 6 meses na dor, mobilidade da coluna vertebral, função física e resultado da incapacidade de uma intervenção de reabilitação em pacientes com EA estabilizada com inibidores de TNF. Utilizaram-se os seguintes instrumentos de avaliação: BASMI, BASDAI, BASFI, EVA e goniómetro.

Em T1 (2 meses após o início da intervenção), o grupo de reabilitação (GR) apresentou melhoria significativa na mobilidade da coluna vertebral (avaliada pela BASMI), atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez (avaliada pela BASDAI), expansão torácica e na maioria das medições de amplitude de movimento da coluna vertebral ativa (avaliado pelo goniómetro). Já a funcionalidade (avaliada pelo BASFI) a dor (avaliada pela EVA) para a cervical e lombar melhoraram tanto no grupo reabilitacional como no grupo educacional-comportamental (GE). Os valores obtidos no grupo de reabilitação foram mantidos no acompanhamento de 6 meses.

No grupo de reabilitação, a intensidade da dor na EVA em T1 foi significativamente reduzida nas regiões cervical ( $p= 0,050$ ) e lombar ( $p= 0,026$ ) em comparação com o grupo controlo (GC), mas não com o grupo educacional-comportamental ( $p= 0,242$  e  $p= 0,434$ , respetivamente). Estes resultados permaneceram semelhantes no seguimento de 6 meses. O aumento da expansão torácica foi significativamente maior no grupo com reabilitação em comparação com os restantes ( $p = 0,000$ ) e resultados semelhantes foram observados no seguimento de 6 meses. BASDAI e BASMI tiveram uma melhoria maior no GR do que no GC e GE indicados na tabela 2. BASFI mostrou um aumento maior tanto no GR como no GE em comparação com o GC, tanto no seguimento de 2 como no de 6 meses.

GR não registou diferenças significativas entre T1 e T2 no BASMI, BASDAI, BASFI, mobilidade da coluna e dor entre os pacientes que adotaram diferentes terapias com inibidores de TNF ( $p$  de  $0,073 < p < 0,952$ ).

Segundo os dados obtidos, o tratamento de reabilitação obteve os melhores resultados. Este programa incluía um programa simples em que os participantes podem facilmente realizar em casa (exercícios respiratórios, de alongamento, proprioceptivos, mobilização e exercícios de fortalecimento para as membros inferiores e superiores e para os músculos das coluna vertebral). A adesão aos exercícios em casa foi bem aceite, mesmo no seguimento de 6 meses.

A terapia farmacológica por si só não exclui a necessidade de fisioterapia ou exercício.



Este estudo sugere que a combinação de exercício físico com um programa educativo-comportamental pode fornecer resultados promissores no tratamento de pacientes com EA clinicamente estabilizada em tratamento com inibidores de TNF.

De acordo com a meta-análise de Liang et al., 2015, pacientes que realizaram programas de exercícios domiciliares tiveram efeitos benéficos significativos na redução da pontuação em BASFI e BASDAI. Os resultados indicaram que as intervenções de exercícios em casa melhoraram a qualidade de vida dos pacientes relacionada à saúde. A fisioterapia tem um papel importante no manuseamento da EA, incluindo em pacientes tratados com agentes anti-TNF.

O estudo de Masiero et al., 2014 procurou avaliar os efeitos de um treino supervisionado e de uma reabilitação domiciliar em pacientes com EA, estabilizados com inibidores de TNF na dor, mobilidade e função física. Utilizaram-se as seguintes medidas de avaliação: BASMI, BASDAI, BASFI, EVA e goniómetro.

No início do tratamento apenas se verificaram diferenças significativas na expansão torácica (GR vs GE,  $p= 0.014$ ). Este valor de  $p$  pode ser considerado um viés, já que antes de se iniciar o tratamento GC e GE devem ter valores de  $p$  iguais.

No seguimento de 12 meses, em comparação com GC e GE, o grupo com reabilitação apresentou diferenças significativas na expansibilidade torácica ( $p= 0.001$  e  $p< 0.001$  respetivamente), BASDAI ( $p= 0.012$  e  $p= 0.050$ ), goniómetro em rotação cervical ( $p= 0.007$  e  $p= 0.014$ ), rotação toraco-lombar ( $p= 0.009$  e  $p= 0.050$ ) e movimentos rotacionais totais ( $p= 0.009$  e  $p= 0.001$ ). Existiram alterações significativas ( $p<0.050$ ) no grupo de reabilitação para todos os resultados (dor, funcionalidade, atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez, expansibilidade torácica e mobilidade da coluna). Neste estudo, o treino supervisionado e os exercícios em casa melhoraram os resultados a longo prazo em pacientes com EA.

O exercício diário em casa após treino de reabilitação possui um efeito benéfico a longo prazo (12meses) na dor, mobilidade e função física, na gestão de pacientes com EA estabilizados com inibidores de TNF.

De acordo com Boudjani et al., 2022, qualquer programa de exercícios independentemente do tipo de exercícios envolvidos, apresentou um efeito moderado na atividade, função e mobilidade da coluna vertebral na em pacientes com EA. Segundo Hu et al., 2020, programas de exercícios em casa tiveram impactos positivos no BASFI, BASDAI e na dor (EVA).



No estudo de Spadaro et al., 2008 procurou-se avaliar o efeito do exercício e aconselhamento terapêutico para a EA no estado de funcional sob tratamento com anti-TNF alfa.

O grupo controlo manteve apenas o tratamento com anti-TNF alfa, não apresentando resultados significativos. Já o grupo experimental apresentou melhorias significativas na funcionalidade avaliada pela BASFI ( $p < 0.05$ ), atividade da doença, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez avaliada pela BASDAI ( $p < 0.02$ ), qualidade de vida avaliada pelo SF-36 ( $p < 0.02$ ) e dor avaliada pela EVA ( $p < 0.02$ ). Não existiram alterações significativas na presença de inflamação avaliada pela taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) e a proteína C-reativa (PCR). Um tratamento conjunto com agentes anti-TNF alfa e terapia ocupacional descrita no estudo é benéfico para pacientes com EA, possuindo efeitos positivos na dor, função e incapacidade. Pacientes que recebem terapia anti-TNF $\alpha$  devem continuar com a prescrição regular de exercícios, visto que confere um benefício adicional à terapia anti-TNF $\alpha$  isoladamente. Segundo Millner et al., 2016, a atividade física regular deve ser incentivada para desenvolver a saúde geral, bem-estar e resultados funcionais (as atividades ocupacionais, de transporte e de lazer contribuem para os níveis totais de atividade física).

A EVA, BASFI, BASDAI e BASMI são consideradas escalas válidas e fiáveis, ao contrário do goniómetro que é válido mas não fiável, para todos os estudos analisados que incluíam as mesmas.

Em relação à dor avaliada pela escala visual analógica (EVA), 3 artigos demonstraram uma redução significativa da percepção de dor grupo experimental/ com reabilitação ( $p < 0,05$ ). A utilização de um algómetro de pressão poderia ser preferida, uma vez que mede a fisiologia do sistema nociceptivo atuando diretamente sobre os nociceptores periféricos que respondem aos estímulos de pressão em pacientes como estes portadores de diferentes síndromes algicas (Jayaseelan, 2021).

No que diz respeito à atividade da EA, gravidade dos sintomas, fadiga e rigidez avaliada pela BASDAI, apenas o artigo de Spadaro et al., 2008 não demonstrou alterações significativas ( $p < 0.02$ ).

Quanto à medição e avaliação da mobilidade da coluna na EA avaliada pela BASMI, um artigo não incluiu esta avaliação e os 3 restantes apresentam melhoria significativa principalmente no período após intervenção ( $p < 0,05$ ).



Em relação ao estado de saúde funcional na EA avaliada pela BASFI todos os estudos alcançaram melhorias significativas, principalmente nos que têm grupo de reabilitação. Quanto à amplitude de movimento ativa da coluna cervical e lombar avaliada por um goniómetro apenas no artigo de Masiero et al., 2014, o GR em T1 apresentou melhorias significativas na amplitude de movimento da cervical em comparação com o GE e GC. No seguimento de 2 meses, GR apresentou melhorias relevantes na região toracolumboscacral em relação ao GE e GC em todos planos de avaliação, exceto a inclinação lateral. No GR, apresentou melhoria adicional da mobilidade da coluna no acompanhamento de 6 meses.

Esta revisão bibliográfica concentrou-se em compreender os efeitos de um programa de reabilitação em conjunto com inibidores TNF em pacientes com EA. No entanto, foram encontradas algumas limitações que interferiram tanto com a análise dos resultados dos estudos seleccionados, como na elegibilidade de outros artigos que não fizeram parte da mesma. Apontamos como possível limitação o facto de 1/4 artigos referidos apresentar a intervenção concomitante de banho termal, sendo que não é possível controlar a influência das características medicinais da água utilizada neste estudo. Outra limitação foi que um pequeno número de estudos atendeu aos critérios de inclusão, reduzindo assim o poder das análises. A questão da falta de abordagem cega dos terapeutas e participantes também formula uma limitação, sendo essencial a realização de novos RCT's duplamente cegos e com amostras de maior número. Um em quatro artigos não apresentou follow-up, consistindo numa possível limitação. Por outro lado, a grande maioria dos artigos apresentou um número reduzido de participantes e dois dos três artigos que apresentaram follow-up, tiveram também desistências (*Drop-outs*). Uma das maiores limitações foi o facto de os estudos não apresentarem consistência no tipo de exercício a ser aplicado, o que por sua vez poderá enviesar os resultados. Apesar da inclusão do Google scholar ter sido uma estratégia de tentativa de inclusão de todos os estudos sobre a temática, a escolha das palavras-chave e idiomas a incluir poderão ter constituído limitações à presente revisão.

**Conclusão:** Em suma, a terapia farmacológica juntamente com a terapia não farmacológica evidencia melhores resultados na qualidade de vida relativa à saúde em pacientes com EA. O exercício supervisionado e exercícios domiciliários melhoram os resultados a longo prazo nestes pacientes. Através da análise destes estudos verificou-se



que um programa de reabilitação combinado com inibidores TNF, em indivíduos com EA tem efeito benéfico em comparação com tratamento farmacológico isolado. Esta combinação conduz a uma melhoria na mobilidade da coluna, função física, dor e incapacidade desta patologia reumática crónica, maximizando a qualidade de vida a longo prazo. Desta forma, um programa de reabilitação, nomeadamente de exercícios terapêuticos mostrou-se eficaz no tratamento da EA.

Portanto, é importante a utilização de novos ensaios clínicos randomizados (RCTs) de alta qualidade, realizados em grande escala e com um acompanhamento adequado, a fim de obter uma compreensão mais aprofundada sobre a eficácia do regime de exercícios em combinação com terapia com inibidores de TNF estabilizados para pacientes com EA.

## **Bibliografia**

Boudjani, R., Challal, S., Semerano, L., & Sigaux, J. (2022). Impact of different types of exercise programs on ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Disability and rehabilitation, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2140842>

Braun, J., van den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., Dagfinrud, H., Dijkmans, B., Dougados, M., Emery, P., Geher, P., Hammoudeh, M., Inman, R. D., Jongkees, M., Khan, M. A., Kiltz, U., Kvien, T., Leirisalo-Repo, M., Maksymowych, W. P., Olivieri, I., ... van der Heijde, D. (2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(6), 896–904. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151027>

Ciprian, L., Lo Nigro, A., Rizzo, M., Gava, A., Ramonda, R., Punzi, L., & Cozzi, F. (2013). The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatology international*, 33(1), 241–245. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2147-9>



Dean, L. E., Jones, G. T., MacDonald, A. G., Downham, C., Sturrock, R. D., & Macfarlane, G. J. (2014). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(4), 650–657. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>

de Morton N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *The Australian journal of physiotherapy*, 55(2), 129–133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)

Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta medica portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>

Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013 Nov;42(11) 780-784. PMID: 24217097.

Hu, X., Chen, J., Tang, W., Chen, W., Sang, Y., & Jia, L. (2020). Effects of exercise programmes on pain, disease activity and function in ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical investigation*, 50(12), e13352. <https://doi.org/10.1111/eci.13352>

Jayaseelan, D. J., Cole, K. R., & Courtney, C. A. (2021). Hand-held dynamometer to measure pressure pain thresholds: a double-blinded reliability and validity study. *Musculoskeletal Science and Practice*, 51, 102268.

Kan, S. L., Chen, L. X., Yuan, Z. F., Hu, W., & Zhu, R. S. (2019). Exercise interventions for ankylosing spondylitis: a protocol for a Bayesian network meta-analysis. *BMJ open*, 9(6), e029991. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029991>

Karaca, N. B., Ünal, E., Karakaya, J., Kalyoncu, U., & Kiraz, S. (2022). Effectiveness of a supervised group exercise therapy based on the biopsychosocial model introduced simultaneously with anti-TNF therapy in anti-TNF-naive patients with active ankylosing spondylitis. *Turkish journal of medical sciences*, 52(3), 667–676. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5359>



Liang, H., Zhang, H., Ji, H., & Wang, C. (2015). Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clinical rheumatology*, 34(10), 1737–1744. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2913-2>

Lubrano, E., Spadaro, A., Amato, G., Benucci, M., Cavazzana, I., Chimenti, M. S., Ciancio, G., D Alessandro, G., Angelis, R., Lupoli, S., Lurati, A. M., Naclerio, C., Russo, R., Semeraro, A., Tomietto, P., Zuccaro, C., & De Marco, G. (2015). Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 44(5), 542–550. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.09.012>

Ma, S., Zhang, L., Man, S., Bian, T., Li, H., Li, W., Ma, Z., & He, D. (2022). Patient-reported adherence to physical exercises of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 41(8), 2423–2429. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06189-w>

Masiero, S., Bonaldo, L., Pigatto, M., Lo Nigro, A., Ramonda, R., & Punzi, L. (2011). Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology*, 38(7), 1335–1342. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100987>

Masiero, S., Poli, P., Bonaldo, L., Pigatto, M., Ramonda, R., Lubrano, E., Punzi, L., & Maffulli, N. (2014). Supervised training and home-based rehabilitation in patients with stabilized ankylosing spondylitis on TNF inhibitor treatment: a controlled clinical trial with a 12-month follow-up. *Clinical rehabilitation*, 28(6), 562–572. <https://doi.org/10.1177/0269215513512214>

Millner, J. R., Barron, J. S., Beinke, K. M., Butterworth, R. H., Chasle, B. E., Dutton, L. J., Lewington, M. A., Lim, E. G., Morley, T. B., O'Reilly, J. E., Pickering, K. A., Winzenberg, T., & Zochling, J. (2016). Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(4), 411–427. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.08.003>



Mustur, D. (2023). Avaliação dos resultados da reabilitação em spa na espondilite anquilosante. *Vojnosanitetski pregled*, 80 (05).

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Sari, İ., Öztürk, M. A., & Akkoç, N. (2015). Treatment of ankylosing spondylitis. *Turkish journal of medical sciences*, 45(2), 416–430. <https://doi.org/10.3906/sag-1401-79>

Spadaro, A., De Luca, T., Massimiani, M. P., Ceccarelli, F., Riccieri, V., & Valesini, G. (2008). Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint bone spine*, 75(1), 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.07.006>

Tam, L. S., Gu, J., & Yu, D. (2010). Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature reviews. Rheumatology*, 6(7), 399–405. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.79>

Xiong, Y., Cai, M., Xu, Y., Dong, P., Chen, H., He, W., & Zhang, J. (2022). Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Frontiers in immunology*, 13, 996103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996103>