

## **NAPROXENO PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIÁSICA**

**Demandante:** Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS

### **1. APRESENTAÇÃO**

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

### **2. INTRODUÇÃO**

A Artrite Psoriásica (AP) tem sido definida como uma artrite inflamatória crônica associada à psoríase. Dentre suas manifestações clínicas cardinais destacam-se o acometimento articular periférico (artrite) e axial (espondilite e/ou sacroileíte), entesites, tenossinovites e dactilites. Além das manifestações osteomusculares, a AP caracteriza-se por apresentar diversas manifestações extra-articulares típicas, dentre elas o envolvimento cutâneo (psoríase cutânea), ungueal (onicodistrofia), ocular (uveíte anterior), cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), pulmonar (pneumonite intersticial) e renal (amiloidose, nefropatia por depósito de IgA)<sup>1-4</sup>.

A AP compartilha diversos aspectos clínicos com as espondiloartrites, sendo classificada neste grupo de doenças juntamente com a espondilite ancilosante (EA), artrite reativa, espondiloartrite associada à doença inflamatória intestinal, espondiloartrite indiferenciada e outras manifestações clínicas associadas ao antígeno leucocitário humano (HLA), HLA-B27 (uveíte, bloqueio átrio-ventricular, insuficiência aórtica e atrite idiopática juvenil)<sup>5,6</sup>.

Estudos internacionais demonstram que o pico de incidência da AP ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida<sup>7</sup>, apresentando distribuição igual entre os sexos<sup>8</sup>. A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%)<sup>2</sup> desenvolve psoríase cutânea 5-10 anos antes do surgimento das manifestações articulares<sup>9</sup>.

Quanto ao prognóstico, descrições iniciais da doença sugeriam que a AP possuía manifestações clínicas mais brandas quando comparada a outras artrites inflamatórias crônicas, dentre elas a artrite reumatoide (AR). Entretanto, passada duas décadas de estudo ficou claro que a AP é mais agressiva do que previamente relatado.

Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem uma forma destrutiva de artrite e aproximadamente 50% dos pacientes apresentam erosões articulares após os primeiros dois anos de doença<sup>10,11</sup>.

Estudos recentes demonstraram que a AP ocasiona impacto negativo na função e qualidade de vida semelhante à artrite reumatóide (AR)<sup>12</sup>, além de associar-se ao aumento da mortalidade cardiovascular e mortalidade precoce<sup>13,14,15,16</sup>.

Os objetivos do tratamento da AP são aliviar a dor, a rigidez e a fadiga, preservar a postura adequada e a função física e psicossocial. A abordagem ideal para a AP inclui tratamento farmacológico e não-farmacológico combinados<sup>17</sup>.

O tratamento farmacológico da AP inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) (sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina e agentes biológicos anti-TNF $\alpha$ )<sup>17,18</sup>.

Os AINEs têm sido recomendados para pacientes com espondiloartrites desde 1949, tendo como precursor a fenilbutazona. A indometacina foi introduzida em 1965 na prática clínica. Desde então uma variedade de AINEs são rotineiramente utilizados como tratamento de primeira linha em pacientes com espondiloartrites<sup>19,20</sup>.

Dois ensaios clínicos randomizados placebo controlados corroboraram o uso de AINE em pacientes com AP, demonstrando melhora nos sinais e sintomas da doença a curto prazo<sup>21,22</sup>.

Estudos comparativos não suportam qualquer diferença de eficácia entre os diferentes AINEs<sup>23,24,25</sup>, ficando a escolha do medicamento baseado na experiência clínica, características do paciente, efeitos adversos e custo<sup>26</sup>.

A prescrição de AINEs de forma continuada, indicada para pacientes com espondiloartrite cuja doença esteja ativa e sintomática, pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares, gastrintestinais e renais<sup>27,28,29</sup>, motivando a preocupação da comunidade médica em relação à toxicidade destes medicamentos<sup>30</sup>.

Os AINEs são classificados como seletivos e não seletivos de acordo com a especificidade de ação sobre a enzima cicloxigenase (COX), que cataliza a síntese de prostaglandinas (substâncias liberadas nos processos inflamatórios e da dor). Os AINEs não seletivos atuam sobre as isoenzimas COX-1 e COX-2, e os seletivos apenas sobre a COX-2. Esta diferença de ação caracteriza os efeitos adversos gastrintestinais dos AINEs não seletivos que atuam sobre a COX-1, isoenzima responsável pela regulação da secreção gástrica, agregação plaquetária e do fluxo sanguíneo gástrico<sup>26</sup>. Por outro lado, a ação seletiva sobre a COX-2 está relacionada ao aumento de eventos cardiovasculares<sup>31</sup>.

O naproxeno é um AINE não seletivo, sendo indicado no tratamento de artrites crônicas inflamatórias, artropatias degenerativas, periartrites e dor em dismenorréia primária. É comercializado nas formas farmacêuticas comprimidos (250 e 500 mg) e suspensão oral (25 mg/mL). A dose diária preconizada para doenças reumáticas é de 500 a 1500 mg, podendo ser divididos em 2 administrações (de 12 em 12 horas)<sup>26</sup>.

O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs. Em metanálise que comparou AINEs com placebo foi demonstrado que o ibuprofeno e o diclofenaco possuem risco relativo (RR) similares (RR=1,51 e 1,63, respectivamente) para eventos cardiovasculares. O naproxeno foi o único AINE que não aumentou o risco relativo para tal evento (RR=0,92), podendo isso ser explicado pela sua maior capacidade de inibição da agregação plaquetária<sup>32</sup>.

Em revisões sistemáticas recentes de estudos observacionais (caso-controle e coortes), o naproxeno revelou-se como o AINE com menor risco relativo para eventos cardiovasculares maiores e infarto agudo do miocárdio quando comparado com o ibuprofeno, diclofenaco, rofecoxibe, celecoxibe, etorocoxibe e etodolaco<sup>33,34</sup>.

Os AINEs disponíveis na rede pública são o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno. Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, existe a necessidade de que haja mais uma opção terapêutica para o tratamento da AP, principalmente para aqueles pacientes com maior risco para eventos cardiovasculares e gastrintestinais. A disponibilização de mais um AINE na rede pública poderá adiar o início da utilização de agentes Anti-TNF $\alpha$ , medicamentos de alto custo com perfil de efeitos adversos significativos bem como necessidade de avaliação de segurança em longo prazo.

Considerando uma dose média do naproxeno de 1000 mg/dia, um paciente com AP em uso contínuo do medicamento deverá custar 505,52 reais ao ano. Para esta cálculo foi utilizado o valor do Naprosyn<sup>®</sup> (medicamento referência) de 500 mg, caixa com 20 comprimidos, o preço máximo de venda ao governo (ICMS17%) de 13,85 reais.

Conclui-se assim que o naproxeno pode ser considerado como uma boa opção terapêutica entre os AINEs para o tratamento da AP e deve considerada sua inclusão na relação de medicamentos distribuídos pelo SUS para esta indicação.

### 3. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na reunião realizada nos dias 03/09 e 04/09/2014, decidiram, por unanimidade, pela ampliação de uso do naproxeno para o tratamento da artrite psoriásica.

### 4. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 44, de 16 de NOVEMBRO de 2014.

Torna pública a decisão de incorporar o naproxeno para o tratamento da artrite psoriásica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o naproxeno para o tratamento da artrite psoriásica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38: 332-7.
2. Jones SM, Arnas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33: 834-9.
3. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls: the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718-23.
4. Kagan A, Husza'r M, Frumkin A, et al. Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicines treatment. Case report and review of the literature. *Nephrom* 1999;82:348-53.
5. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J of Rheu Dis* 2010;13: 300-17.
6. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011;2(12):107-15.
7. Trontzas T, Andrianakos A, Miyakis S, et al. Seronegative spondyloarthropaties in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005,24(6):583-9.
8. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009,36: 361-7.
9. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii87-ii90.

10. Farhey Y, Hess EV. Psoriatic Arthritis and its Novel Therapeutics. *Curr Rheumatol Rev* 2010;6:64-71.
11. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl 2): ii14-ii17.
12. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1842-6.
13. Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:355-63.
14. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropaties, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
16. Gladman DD et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient centre. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.
17. Gladman DD, Sieper J, Romain PL. Treatment of psoriatic arthritis. UpToDate.2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online> )
18. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:319-26.
19. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):929-38.
20. Toussirot É. Current therapeutics for spondyloarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Nov;12(16):2469-77.)

21. Sarzi-Puttin P, Santandrea S, Boccassini L, et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(1 Suppl 22): S17-20.
22. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37:164-73.
23. Lassus A. A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. *Curr Med Res Opin* 1976,4:65-9.
24. Leatham PA, Bird HA, Wright V, et al. The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agents Actions* 1982,12: 221-4.
25. Lonauer G, Wirth W. Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acemetacin and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis. *Arzneimittelforschung* 1980; 30(8A):1440-4.
26. Drug Facts and Comparisons, 2007. Ed. Wolters Kluwer Health. St. Louis, 2007.
27. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33:1422-30.
28. Nash P. Therapies of axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1431-4.
29. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease JP, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1387-94.
30. Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun; 67(6):782-8.
31. Hermann M. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs: *Praxis* (Bern 1994) 2012 Oct;101(20):1309-14.)



32. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006 Jun;332(7553):1302-8.
33. Hernández-Díaz S, C Varas-Lorenzo, García Rodríguez LA. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Acute Myocardial Infarction. Systematic Review of Observational Studies. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2006; 98:266-74.
34. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8(9):e1001098.