

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
de Artrite Psoriásica

Nº 277
Julho/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriaca pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriaca segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim



como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de março de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições.

CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 700 manifestações na Consulta Pública nº 09/2017 que foi realizada no período de 25/03/2017 a 1 sobre o PCDT Artrite Psoriaca. As contribuições concentraram-se em três temas principais, as quais seguem relatadas abaixo com respectivos comentários do Grupo Elaborador:

| Nº | Contribuições | Resposta |
|----|---|--|
| 1 | Questionamentos sobre os profissionais que poderiam prescrever o tratamento medicamentoso para o tratamento da psoríase. Algumas contribuições perguntam sobre a possibilidade do dermatologista realizar poder fazer a prescrição. | O Reumatologista é o especialista mais habilitado para diagnosticar e acompanhar a doença articular. |
| 2 | Inclusão dos medicamentos certolizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe para o tratamento da psoríase. | Os fabricantes destas tecnologias já protocolaram solicitação de incorporação destes medicamentos para o tratamento. As solicitações estão em análise de conformidade. |
| 3 | Inclusão de algumas tecnologias citadas neste PCDT para o tratamento da psoríase | O tratamento da Psoríase é realizado de acordo com o PCDT específico para esta doença. |



DELIBERAÇÃO FINAL

Ao 4º (quarto) dia do mês de maio de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação da Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Psoriática. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 259/2017.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ARTRITE PSORÍACA

1 INTRODUÇÃO

A artrite psoríaca (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, tem sido definida como uma artrite inflamatória crônica associada à psoríase. Entre suas manifestações clínicas, destacam-se o acometimento de articulações periféricas e o acometimento axial, entesites, tenossinovites e dactilites. A AP caracteriza-se também por apresentar diversas manifestações extra-articulares típicas, entre elas os envoltimentos 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) (1-4). Doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerativa, têm maior incidência em pacientes com AP, e também se observa inflamação intestinal subclínica (5).

A AP compartilha diversos aspectos clínicos com as espondiloartrites, sendo classificada nesse grupo de doenças juntamente com a espondilite ancilosante (EA), artrite reativa, espondiloartrite associada a doença inflamatória intestinal, espondiloartrite indiferenciada e outras manifestações clínicas ligadas ao antígeno leucocitário humano HLA-B27 (uveíte, bloqueio atrioventricular, insuficiência aórtica e artrite idiopática juvenil do subtipo artrite relacionada a entesite) (6, 7). Além da uveíte, outras doenças oftalmológicas autoimunes, incluindo ceratite, blefarite, conjuntivite, episclerite e esclerite, são encontradas, mas a associação com uveíte parece ser a mais forte (5).

Embora os estudos epidemiológicos sobre a AP tenham sido influenciados por uma série de fatores, incluindo a falta de consenso com relação aos critérios de classificação, a frequência da psoríase em diferentes áreas geográficas, os diversos métodos utilizados no diagnóstico e os diferentes desenhos de estudos avaliados (7), dois aspectos devem ser considerados na análise epidemiológica: a incidência e prevalência e a frequência de AP em pacientes com psoríase. Estudos revelaram incidência de 3,0-23,1 casos/100.000 pessoas e prevalência de 1-420 casos/100.000 pessoas, com resultados similares entre os países ocidentais (8, 11). Com relação à frequência, estima-se que 6-30% dos indivíduos com psoríase cutânea apresentem AP (12). Essa grande variação decorre especialmente dos diferentes critérios utilizados no diagnóstico e do tempo de evolução da psoríase cutânea.

Estudos internacionais mostraram que o pico de incidência da AP ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida (13), com distribuição igual entre os sexos (8). O envolvimento axial é mais frequente em homens, e a artrite periférica predomina em mulheres (14). A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) (15) apresenta psoríase cutânea 5-10 anos antes do surgimento das manifestações articulares (16). Homens em geral apresentam mais erosões e progressão radiográfica mais agressiva. Mulheres geralmente apresentam maior incapacidade nas atividades diárias, assim como mais fadiga (14).

No Brasil, um estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites. Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% *versus* 41%) e a manifestação periférica da doença. Tal pesquisa foi realizada em 28 centros universitários e incluiu mais de 1.000 pacientes com diagnóstico de espondiloartrite (17).

Com relação à patogênese, a AP é uma doença autoimune poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas a linfócito T desempenham papel central. Além disso, fatores ambientais (microtrauma e agentes infecciosos) têm sido relacionados. Em síntese, a ocorrência da AP está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e a mecanismos imunológicos (18-22).



Quanto ao prognóstico, descrições iniciais da doença sugeriram que a AP possui manifestações clínicas mais brandas quando comparada a outras artrites inflamatórias crônicas, entre elas a artrite reumatoide (AR). Entretanto, passadas duas décadas, ficou claro que a AP é mais agressiva do que o previamente relatado. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem uma forma destrutiva de artrite e aproximadamente 50% apresentam erosões articulares após os primeiros 2 anos de doença (23, 24).

Estudos recentes mostraram que a AP ocasiona impacto negativo na função e na qualidade de vida de forma semelhante ao que ocorre na AR (25), além de se associar ao aumento da mortalidade cardiovascular e mortalidade precoce (26-29). Pacientes com psoríase e AP têm alta incidência e prevalência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico em comparação com a população em geral, principalmente pela acelerada aterosclerose causada pela inflamação sistêmica. Síndrome metabólica também é mais frequente na AP, aumentando o risco cardiovascular, e está associada à atividade da doença (14). Mais da metade dos pacientes com AP apresentam mais do que uma comorbidade associada, como diabetes, osteoporose, doença renal e hepática/esteato-hepatite não alcoólica (5), com frequência superior à da população em geral (30).

Este protocolo visa o estabelecimento de diretrizes diagnósticas e terapêuticas de adultos com AP. A metodologia de busca e avaliação das evidências está detalhada no Apêndice 1. O tratamento de doenças associadas à AP, como uveítes e doenças cardiológicas, renais e intestinais, não está no escopo deste protocolo e, portanto, não será abordado.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M07.0 Artrópata psoriática interfalangiana distal
- M07.3 Outras artropatias psoriáticas

3 DIAGNÓSTICO

A AP é reconhecida como uma doença inflamatória crônica com múltiplas formas de apresentação e manifestações clínicas heterogêneas. Clinicamente, caracteriza-se por acometimentos de pele (psoríase), unhas, esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte) e articulações periféricas, bem como por entesites (inflamação do ponto de inserção dos ligamentos/tendões nos ossos) e dactilites (“dedo em salsicha”). Embora tais características possam ocorrer de maneira não simultânea, é importante estar apto a reconhecê-las para melhor estimar sua influência no quadro clínico individual e avaliar a resposta ao tratamento (6).

Inexistem exames específicos para o diagnóstico de AP. Provas de atividade inflamatória, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR), estão elevadas em 50% dos casos. Anemia de doença crônica, hipergamaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia são observadas com menor frequência. Hiperuricemia pode ser encontrada em 20% dos casos. A análise do líquido sinovial por meio de citologias total e diferencial, bacterioscopia, bacteriologia e pesquisa de cristais pode ser útil para pacientes com monoartrite a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais, entre eles a artrópata microcristalina e artrite séptica (6).

No que diz respeito aos fatores genéticos, mais de 40% dos pacientes com AP têm familiares de primeiro grau com psoríase cutânea ou AP. Investigações adicionais propuseram uma série de *loci* de suscetibilidade gênica, especialmente na região do complexo maior de histocompatibilidade. Pesquisas demonstraram que, diferentemente do que ocorre na EA, em que o HLA-B27 corresponde a 50% da susceptibilidade genética, a maior região de interesse na psoríase e na AP situa-se no HLA-C, em genes envolvidos nas vias Th17, Th2 e na via de sinalização NFκB (31, 32). Estudo nacional sobre a prevalência do HLA-B27 em indivíduos com



AP mostrou que apenas 20% apresentavam o alelo HLA-B27 (33), corroborando dados prévios que demonstraram frequência menor do HLA-B27 na AP do que na EA (34).

Diversas alterações radiográficas típicas têm sido identificadas na AP periférica e na AP axial, incluindo a predileção pelas articulações interfalângicas, envolvimento assimétrico de mãos e pés, erosão marginal com proliferação óssea adjacente, ausência de osteopenia justa-articular, acrosteólise e artrite mutilante, periostite periarticular, deformidade tipo “lápiz na taça”, calcificação paravertebral, sacroileíte assimétrica e acometimento da coluna cervical com relativa preservação da região toracolombar. Nos últimos anos, outras técnicas de imagem, como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM), trouxeram grande contribuição ao estudo da AP, permitindo a detecção de uma ampla gama de anomalias características da AP, entre elas as entesites, dactilites, sinovites e alterações precoces do esqueleto axial (6, 7).

Para o diagnóstico de doença inflamatória articular, devem ser consideradas as seguintes manifestações:

1 - artrite periférica: diagnóstico estabelecido por médico reumatologista com descrição detalhada de dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou de alterações radiológicas à radiografia, US, tomografia computadorizada (TC) ou RM;

2 - artrite axial: diagnóstico estabelecido por reumatologista com descrição detalhada de acometimento de:

a) coluna (dor em coluna cervical, torácica ou lombar com mais de três meses de evolução que melhora com o exercício e não é aliviada com o repouso); ou

b) articulações sacroilíacas (dor associada a diagnóstico radiológico de sacroileíte). Diagnóstico de sacroileíte por radiografia simples (com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3-4) ou RM de articulações sacroilíacas com edema de medula óssea. Os graus de sacroileíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas são assim definidos: 0 = normal; 1 = alterações suspeitas; 2 = alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3 = alterações inequívocas (sacroileíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4 = anquilose total conforme os critérios estabelecidos pela *Assessment in Spondyloarthritis International Society* (ASAS) (35);

3 - entesite: diagnóstico estabelecido por descrição detalhada de dor e aumento de volume em região de enteses (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) ou por alterações em exames de imagem (radiografia, US, TC ou RM).

Recentemente, o *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group* (CASPAR), reconhecido grupo de estudo que envolve diversos países e centros de pesquisa, propôs critérios de diagnóstico de AP de fácil aplicação clínica (36). Em estudo comparativo com outros critérios, demonstrou especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4% (36, 37). Em virtude de sua aplicabilidade clínica e dos níveis de sensibilidade e especificidade, esse critério de classificação será adotado neste protocolo (Apêndice 2).

Em suma, para a confirmação diagnóstica de AP é necessário haver uma doença inflamatória articular e pontuação de 3 ou mais na classificação de CASPAR.

Dados observacionais indicam que o atraso no diagnóstico da AP é associado a piores desfechos clínicos (maior dano funcional, maior associação com artrite periférica erosiva, deformidades, sacroileíte e significativa menor chance de atingir remissão livre de tratamento medicamentoso) (38).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico de AP segundo os critérios CASPAR (Apêndice 2), ou seja, doença inflamatória articular e pontuação igual ou maior que 3 nos demais critérios (psoríase, distrofia ungueal, fator reumatoide, dactilite e radiografia) (36).



5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade aos medicamentos ou ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada:

- Para naproxeno e ibuprofeno: sangramento gastrointestinal não controlado; úlcera gastroduodenal; elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN); taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica;
- Para prednisona e metilprednisolona: diabetes melito (DM) descompensado, infecção sistêmica, úlcera péptica ativa, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada;
- Para metotrexato: tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zoster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) igual ou três vezes superior ao LSN; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);
- Para a leflunomida: insuficiência hepática; insuficiência renal moderada a grave; depressão da medula óssea; infecção sistêmica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);
- Para a sulfassalazina (SSZ): porfiria, tuberculose sem tratamento, hepatites B ou C agudas; artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica; elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) igual ou 3 vezes acima do LSN; obstrução urinária ou intestinal, depressão da medula óssea; insuficiência renal moderada a grave;
- Para a ciclosporina: gravidez e lactação, infecção sistêmica, HAS descompensada, insuficiência renal moderada a grave, neoplasia;
- Para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe: tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes-zóster ativa; hepatites B ou C agudas; doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos; insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV; doença neurológica desmielinizante.

6 CASOS ESPECIAIS

De forma geral, o uso de medicamentos deve ser considerado individualmente, com uma rigorosa avaliação do risco-benefício nos seguintes casos:

- gestantes, lactantes, crianças e adolescentes;
- infecção ativa ou com alto risco para infecção (úlceras crônicas de perna, tuberculose latente, artrite séptica nos últimos 12 meses ou indefinidamente no caso de prótese não removida, infecções respiratórias persistentes ou recorrentes, cateter urinário de longa permanência);
- história de lúpus eritematoso sistêmico ou esclerose múltipla;
- doença maligna (excluindo carcinoma basocelular e malignidades tratadas há mais de 10 anos) ou estados de pré-malignidade;

7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

As doenças autoimunes têm sido associadas à aterosclerose acelerada, elevando os riscos cardiovascular e cerebrovascular (39). Pesquisa confirmou que AP, assim como outras artrites inflamatórias crônicas, está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular (40). Fatores de risco tradicionais, assim como mediadores inflamatórios sistêmicos, têm sido implicados no desenvolvimento das doenças vasculares associadas (41). Estudo demonstrou aumento na prevalência de obesidade, HAS, DM, dislipidemia, doença vascular periférica, cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular em pacientes com AP quando comparados aos controles (42). As doenças cardiovasculares representam importante causa de morbidade em pacientes



com AP. Obesidade e síndrome metabólica são mais frequentes em indivíduos com AP e podem afetar negativamente a atividade de doença e a resposta ao tratamento (5).

Em decorrência desses achados, sugere-se a adoção de medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP, entre elas o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como o estímulo à prática de exercícios físicos e à perda de peso (43).

Com relação à terapia de reabilitação, dispõe-se de um número reduzido de publicações avaliando pacientes com espondiloartrites. Além disso, a maioria dos dados advém de estudos envolvendo pacientes com EA. Embora não existam protocolos definidos de reabilitação física para pacientes com AP, de maneira geral há consenso sobre a utilização de técnicas de cinesioterapia e hidrocinestoterapia na reabilitação física desses pacientes (44), cujo objetivo é o fortalecimento muscular, alongamento, condicionamento cardiovascular e exercícios posturais e respiratórios (45). Em particular, a terapia física supervisionada resultou em melhora da capacidade da função, dor e saúde global quando comparada a exercícios individuais não supervisionados (46). Sugere-se, assim, neste protocolo, a educação do paciente e a adoção de terapia física supervisionada como tratamento não farmacológico dos pacientes com AP (47).

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Neste protocolo, o tratamento medicamentoso da AP inclui AINEs (ibuprofeno e naproxeno), glicocorticoides (prednisona e metilprednisolona) e MMCDs (fármacos capazes de inibir a progressão da doença). Os MMCDs são divididos em sintéticos (SSZ, MTX, leflunomida e ciclosporina) e biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) (48, 49).

A presença de pelo menos um dos fatores de pior prognóstico, como cinco ou mais articulações envolvidas (dolorosas ou edemaciadas), dano radiográfico, elevação de provas inflamatórias e manifestações extra-articulares, em particular dactilite, é indicativa do início precoce do tratamento medicamentoso (47).

Algumas escalas são utilizadas para avaliação da resposta terapêutica, servindo como medidas de monitorização da atividade da doença. Serão adotadas neste protocolo medidas classicamente usadas na avaliação musculoesquelética de pacientes com espondiloartrite, como os índices *Bath Ankylosing Disease Activity Index* (BASDAI) e *Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score* (MASES), melhor explicitadas no item Monitorização deste protocolo.

AINEs

Representam a primeira linha de tratamento para manifestações articulares, e o ibuprofeno e o naproxeno indicados são neste protocolo (50). Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo avaliaram o uso de AINE em pacientes com AP e demonstraram melhora nos sinais e sintomas da doença em curto prazo (51, 52). Estudos comparativos não evidenciaram qualquer diferença de eficácia entre os diferentes AINEs (53-55). Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, é necessário considerar mais de uma opção terapêutica para o tratamento de AP, principalmente no caso dos pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares e gastrointestinais (56, 57). O naproxeno, que tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados no tratamento de AP, está indicado neste protocolo (58).

Glicocorticoides

Não foram realizados ensaios clínicos randomizados com glicocorticoides orais. Entretanto, o uso de corticoide sistêmico em baixas doses, por curto período de tempo, pode ser uma opção de tratamento (59). O uso de injeções intra-articulares de corticoides é menos utilizado em comparação com outras terapias (60). Porém, conforme a última recomendação da *European League Against Rheumatism* (EULAR), pode ser utilizado principalmente em pacientes com mono



ou oligoartrite. As injeções de glicocorticoides podem também ser úteis para dactilite e entesite (47).

MMCDs

São caracterizados pela capacidade de reduzir ou reverter sinais e sintomas, deficiência, comprometimento da qualidade de vida, incapacidade de trabalhar e progressão do dano articular, e podem interferir no processo da doença (47). O número de estudos com MMCD em AP é limitado, assim como a evidência de sua real eficácia. Esses medicamentos não parecem ser eficazes no tratamento de entesites e doença axial (61), sendo efetivos na AP periférica.

MMCDs sintéticos

No que diz respeito ao tratamento com MMCDs sintéticos, o MTX deve ser introduzido em caso de permanência de sintomas musculoesqueléticos periféricos (articular, cutâneo, entesite ou dactilite) a despeito do uso de AINE (62, 63, 64). Nos casos em que o primeiro MMCD não é bem tolerado ou não se mostra eficaz mesmo se usado durante adequado período de tempo (3-6 meses), pode ser tentado um segundo MMCD sintético ou pode ser considerado o tratamento com medicamento biológico (47, 50, 65).

Com relação aos MMCDs, embora o MTX seja o medicamento mais comumente utilizado, existem poucos estudos controlados avaliando sua eficácia na AP. Além disso, o uso de doses inferiores às utilizadas habitualmente na prática clínica, o número expressivo de perdas e a falta de informações acerca das manifestações clínicas predominantes prejudicam a análise dos resultados disponíveis. Estudo observacional longitudinal apontou mudanças no uso do MTX em pacientes com AP na última década, e esse fármaco passou a ser utilizado em doses maiores com a inclusão de indivíduos com menor tempo e progressão radiográfica da doença (66). Tais aspectos podem explicar a resposta clínica favorável encontrada em diversos estudos (66-69). As recomendações da EULAR são de que pacientes que persistam com atividade de doença apesar de uso prévio de AINE devem receber MMCD sintético, e o MTX é a primeira escolha nesse caso (45, 59).

Em uma revisão sistemática na qual foram analisados seis ensaios clínicos randomizados (70-75) comparando SSZ com placebo, SSZ demonstrou eficácia no tratamento da AP (76). No entanto, o estudo sugere que pacientes com espondiloartrite predominantemente axial podem exibir resposta a SSZ inferior quando comparados àqueles com acometimento periférico predominante (77).

Embora não haja estudos do tipo ensaio clínico randomizado comparando ciclosporina e placebo em pacientes com AP, três estudos avaliaram seus efeitos contra outros MMCD sintéticos, demonstrando boa resposta e tolerância (68, 78, 79).

Um ensaio clínico randomizado (80) e dois estudos abertos (81, 82) analisaram o uso de leflunomida em pacientes com AP, indicando eficácia articular e cutânea. Foi demonstrada também melhora de fadiga, dor, dactilite e lesões ungueais (60).

MMCDs biológicos

Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe tiveram eficácia na AP tanto para atividade cutânea quanto articular, bem como na prevenção de dano radiográfico (50). Não houve diferenças significativas com relação a dados de segurança entre eles (65). Dados indicam que a troca entre esses medicamentos é efetiva após a falha do primeiro, mas está associada a menores taxas de resposta ao tratamento (59).

Com base nas diretrizes da EULAR, recomenda-se que seja oferecida a opção de um segundo MMCD biológico aos pacientes com AP por falha do primeiro utilizado por três meses, bem como por hipersensibilidade. A resposta ao segundo MMCD biológico também deve ser avaliada em três meses, e o medicamento deve ser suspenso em caso de falha terapêutica. Pode



ser considerado o uso de um terceiro, embora as evidências em favor dessa indicação sejam escassas (47, 83, 84).

Os ensaios clínicos controlados com doentes de AP demonstraram melhora na atividade da doença, na capacidade funcional e na qualidade de vida com o uso em monoterapia dos MMCDs biológicos ou associados a outros MMCDs sintéticos, como MTX e ciclosporina (85-90). Estudos mostraram que os diferentes MMCDs biológicos apresentam equivalência terapêutica em pacientes com AP (91-93).

Infliximabe e etanercepte foram capazes de inibir a progressão radiográfica, além de serem eficazes no tratamento de entesites e dactilites, e reduzirem significativamente a psoríase cutânea. O adalimumabe também inibe a progressão radiográfica, diminui a atividade da psoríase cutânea e é eficaz no tratamento de dactilite, porém não foi superior ao placebo no tratamento de entesites. O golimumabe mostrou-se eficaz no tratamento de entesites, melhora dos escores de atividade articular, melhora da psoríase cutânea e menor progressão radiográfica em acompanhamento de 5 anos (60, 94, 95).

A EULAR e o *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) recomendam terapia com MMCDs biológicos em pacientes com resposta inadequada a pelo menos um MMCD (96), ou em caso de falha de AINEs naqueles com predomínio de doença axial (97), entesite ou dactilite. Seu uso em combinação com MTX não apresentou superioridade clínica, embora, em alguns estudos, tenha sido notada melhora cutânea com essa associação. Além disso, o uso concomitante de MTX pode reduzir o risco de reações infusoriais com infliximabe (96).

Recentemente, o golimumabe foi incorporado ao tratamento da AP conforme relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (97).

Associação de MMCDs sintéticos e biológicos

Em pacientes não respondedores a MTX em monoterapia, a combinação com ciclosporina tem se mostrado melhor do que o uso em monoterapia. Apresenta benefícios pelo menos comparáveis ou até maiores que SSZ na artrite periférica e resultados significativamente superiores no acometimento axial (61). Em combinação com MTX, apresenta benefício cutâneo e articular (60).

Embora existam poucos trabalhos científicos analisando a associação de dois MMCDs sintéticos ou de um MMCD sintético a um biológico, os dados disponíveis apontam que a utilização de terapia combinada pode ser indicada, a critério médico, nos casos de pacientes que apresentarem falha pelo uso de agente isolado ou progressão de doença a despeito do esquema terapêutico instituído (68, 98, 99).

Referente aos MMCDs sintéticos, a associação de até dois imunossupressores previstos neste protocolo deve levar em consideração uma série de fatores clínicos, entre eles a gravidade do acometimento cutâneo (indicativo da associação com ciclosporina), a presença de sintomas típicos de doença inflamatória do trato gastrointestinal (indicativo da associação com SSZ) e o perfil de eventos adversos e comorbidades apresentados pelo paciente (por exemplo, HAS ou insuficiência renal contraindicativa do uso de ciclosporina). Quanto aos MMCDs biológicos, o uso de terapia combinada com MMCDs sintéticos não aumentou a sua eficácia em pacientes com AP, exceto quando associados ao MTX (30).

Atualmente, há dados sugerindo relação entre inflamação e subsequente dano articular (36). Dessa forma, deve-se ter como alvo de tratamento a remissão clínica, a fim de se buscar o controle da atividade da doença em todos os domínios descritos (artrite periférica, atividade axial, entesites, dactilite, psoríase cutânea) (100). O tratamento precoce, quando atingida baixa atividade de doença ou remissão, garante melhores desfechos estruturais e funcionais, e reduz o risco cardiovascular (63).



O tratamento da AP deve partir de uma decisão compartilhada com o paciente e deve levar em conta a manifestação musculoesquelética predominante:

7.2.1 AP periférica (artrite, entesite ou dactilite)

a) Devem ser implementadas medidas não medicamentosas e iniciado o AINE preconizado neste protocolo, conforme esquema de administração, a critério médico;

b) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite um mês após a instituição de AINE em dose tolerável pelo paciente, deve-se substituí-lo por outro AINE ou considerar o uso de glicocorticoide. Nos casos de mono ou oligoartrite, deve-se considerar a aplicação intra-articular de glicocorticoide (até três aplicações ao ano) como alternativa ao uso de AINE. Nos casos de poliartrite com sinovite exuberante sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE, deve-se considerar o uso de glicocorticoide sistêmico por via oral na menor dose e pelo menor tempo possível;

c) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite, incontroláveis após o uso de dois AINEs diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCD sintético até a dose máxima tolerada. Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCD sintético associado a AINE por três meses, com possibilidade de associação a um segundo MMCD sintético se a doença for persistente. Podem-se utilizar dois MMCDs sintéticos associados;

d) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite, a despeito do uso de MMCDs sintéticos administrados de forma isolada ou em associação em doses máximas toleradas por seis meses, deve-se considerar o uso de MMCD biológico isolado ou associado a MTX ou ciclosporina;

e) Deve-se considerar o uso de MMCD biológico para artrite periférica se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 (Apêndice 3) ou se houver três ou mais articulações doloridas, a despeito do uso prévio de AINE e de dois MMCDs administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses;

f) Se houver entesite ativa e/ou dactilite e resposta insuficiente a AINE ou a injeção local de glicocorticoides, deve ser considerada terapia com MMCD biológico, mesmo sem uso prévio de MMCD sintético, já que estes últimos não tiveram sua eficácia comprovada no tratamento desses aspectos da AP, principalmente a entesite (47);

g) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica do MMCD biológico, deve-se considerar a substituição por outro MMCD biológico. Se houver novamente falha do segundo MMCD biológico em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro.

7.2.2 AP axial

a) Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar o AINE preconizado neste protocolo, conforme esquema de administração, a critério médico;

b) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), a despeito do uso de AINE por um mês, deve-se substituí-lo por outro AINE;

c) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINEs diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de MMCD biológico, conforme esquema de administração, a critério médico;

d) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica do MMCD biológico, deve-se considerar substituição por outro MMCD biológico. Se houver novamente falha do



segundo MMCD biológico em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro.

7.3 FÁRMACOS

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL – frasco de 50 mL.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg; seringa preenchida de 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora.

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ibuprofeno: 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações (8/8 h).
- Naproxeno: 500 a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações (8/8 h).
- Prednisona: 5 a 20 mg/dia, por via oral, divididos em até três administrações (8/8 h).
- Ciclosporina: 3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas administrações (12/12 h).
- Leflunomida: 20 mg, por via oral, uma vez/dia.
- Sulfassalazina: 500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em até três administrações (8/8 h).
- Metotrexato: 7,5 a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana.
- Metilprednisolona: 40 a 80 mg, por via intra ou periarticular, até três vezes/ano.
- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas (no máximo duas vezes/mês).
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês).
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6, e, posteriormente, a cada 8 semanas.
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Como o tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, o tratamento medicamentoso deve ser mantido enquanto houver benefício clínico.

Teoricamente, a remissão da AP poderia justificar a suspensão da terapia com MMCD. Em pacientes com AP manifestada predominantemente por artrite periférica, estudo de casos e controles mostrou que a remissão ocorreu em cerca de 25% dos casos após a suspensão do fármaco. Já com relação ao envolvimento axial, embora não haja evidência direta do desfecho após a suspensão da terapia com MMCD biológico naqueles que alcançaram remissão, estudo prévio demonstrou que mais de 97% dos pacientes com EA apresentaram recidiva após a suspensão do MMCD biológico, o que desaprova de certa forma tal conduta. Inexistem dados sobre pacientes com AP que apresentem manifestação predominante de entesite ou dactilite (101, 102).

Quanto aos critérios de interrupção da terapia com MMCD biológico, a resposta deve ser avaliada três meses após o início do tratamento. Reavaliações devem ser realizadas a cada seis meses (103). A interrupção do tratamento deve ser considerada quando não houver a melhora descrita a seguir:



a) Artrite periférica predominante

Para pacientes com poliartrite (cinco ou mais articulações acometidas), deve haver redução de 50% ou mais no número de articulações dolorosas e edemaciadas, por meio de avaliação clínica.

b) Entesite predominante

Para pacientes com três ou mais enteses inflamadas, deve haver redução da dor em 20% ou mais de acordo com o MASES (Apêndice 4) em relação à avaliação basal.

c) Dactilite predominante

Para pacientes com cinco ou mais dígitos inflamados, deve haver redução de pelo menos 20% do número de dígitos envolvidos em relação à avaliação basal.

d) Lombalgia ou sacroileíte

Deve haver melhora relativa de 50% ou mais ou melhora absoluta igual ou superior a 2 pontos segundo a escala BASDAI.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Com o tratamento adequado, espera-se a melhora dos acometimentos ungueal, cutâneo, articular axial e periférico das entesites e dactilites, da capacidade funcional e da qualidade de vida (52, 70, 75, 85, 88, 90, 99, 103-105).

8 MONITORIZAÇÃO

Com o advento de novos fármacos, a necessidade de instrumentos validados capazes de refletir a atividade de doença e a resposta ao tratamento ficou mais evidente. Idealmente, esses instrumentos devem ser capazes de avaliar individualmente a doença, bem como refletir o efeito global em todas as dimensões nas quais o paciente tenha sido afetado (106).

Embora as diferenças entre AR e AP estejam bem estabelecidas em termos clínicos, genéticos e imunológicos, muitos dos instrumentos inicialmente utilizados na avaliação da atividade e resposta terapêutica na AP foram adaptados ou derivados da AR. Atualmente, está claro que medidas usadas na avaliação de pacientes com AR, entre elas o *Disease Activity Score* (DAS), a EULAR e o *American College of Rheumatology* (ACR) *Response Criteria*, consideram apenas o acometimento articular, deixando de representar aspectos importantes, como entesites, dactilites e acometimentos cutâneo, ungueal e axial (106).

Outros instrumentos propostos posteriormente, como *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index* (PsAJAI) e *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA), apesar de específicos para a AP, também apresentam limitações relevantes, entre elas a inclusão de provas de atividade inflamatória consideradas altamente variáveis e a avaliação exclusiva do componente articular (106, 107). Por esses motivos, tais instrumentos não são recomendados neste protocolo.

Recentemente, o GRAPPA em colaboração com *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) estabeleceu uma série de critérios a serem avaliados em pacientes com AP, criando assim um novo instrumento de avaliação, o *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI) (108-110). O CPDAI pode também ser usado como medida de gravidade de doença e recentemente foi validado em um grande ensaio clínico de pacientes com AP (111).

No entanto, embora haja consenso sobre a importância de avaliar e classificar pacientes com AP levando em conta as diferentes formas de acometimento da doença e que uma ferramenta de desfechos compostos exequível na prática clínica facilitaria decisões terapêuticas e pesquisas científicas, permanece em debate qual o melhor instrumento de desfechos compostos a ser adotado.



O BASDAI é um instrumento de autoavaliação da atividade de doença proposto e validado para as espondiloartrites que investiga a intensidade da dor articular (periférica e axial) e da dor nas enteses, bem como a intensidade e a duração da rigidez matinal. É um teste confiável, sensível à mudança e que reflete o estado geral da doença (112, 113). O MASES é um instrumento muito utilizado para avaliação de entesites nas espondiloartrites, cujo escore clínico é considerado de fácil execução e com boa correlação ultrassonográfica (112, 114, 115).

A avaliação da resposta terapêutica deve ser monitorada pela avaliação clínica do acometimento periférico (artrite, entesite, dactilite) e do acometimento axial (coluna e articulações sacroilíacas), bem como pela aplicação das escalas adotadas neste protocolo (BASDAI, MASES) e da avaliação de efeitos colaterais e risco cardiovascular (116).

Reavaliações clínicas a cada três meses (se doença ativa) e a cada seis meses (se doença estável, ou seja, sintomas controlados e ausência de mudança na terapêutica instituída) devem ser adotadas.

Velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa devem ser dosadas antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade, a cada 1-3 meses), e podem ser úteis na avaliação da atividade de doença. Exames laboratoriais, como hemograma, plaquetas, creatinina e aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), devem ser realizados no início do tratamento e são o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos possíveis dos AINEs, da SSZ, da ciclosporina, do MTX e dos MMCDs biológicos, em especial anemia, elevação de aminotransferases/transaminases, insuficiência renal, elevação dos níveis pressóricos e sintomas infecciosos. Em caso de alteração nos resultados dos exames durante a monitorização do paciente, o médico pode, a critério clínico, reduzir a dose do medicamento ou interromper o tratamento.

Avaliação com radiografia simples ou RM deve ser realizada no início do tratamento e durante o acompanhamento para buscar, dependendo da manifestação predominante (axial ou periférica), possíveis danos estruturais, como o surgimento de erosões em articulações periféricas e/ou sinais de sacroileíte em atividade. Tais lesões, quando detectadas, podem indicar mudança de tratamento (117).

Antes do início do uso dos MMCDs biológicos, recomenda-se investigação de TB latente (teste tuberculínico e radiografia simples de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV. Casos positivos devem ser considerados especiais, e a conduta a se adotar deve ser individualizada. De forma geral, casos de TB latente podem receber tratamento com MMCDs biológicos após o tempo adequado de quimioprofilaxia (118, 119).

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os MMCDs biológicos, a eficácia de algumas vacinas, como antipneumocócica e contra influenza, pode ser reduzida. O uso de vacinas com vírus vivos [contra sarampo, varicela, febre amarela, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e vacina Sabin oral contra a poliomielite] está contraindicado.

Com relação aos eventos adversos relacionados aos MMCDs biológicos, destacam-se reações de hipersensibilidade, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, descompensação de insuficiência cardíaca e infecções (65, 120). A própria AP está associada ao dobro do risco de infecções quando comparada à população em geral, e isso se deve à própria doença, a manifestações extra-articulares, a comorbidades e ao uso de medicamentos imunossupressores e glicocorticoides (65). As infecções mais comuns são as de vias aéreas superiores, seguidas pelas gastrointestinais, urogenitais e cutâneas (121).

Enfatiza-se a preocupação com o aumento da incidência de TB (particularmente relacionada aos anticorpos monoclonais), o potencial aumento da replicação viral relacionada especialmente ao vírus da hepatite B, o aumento na morbimortalidade de pacientes com pneumopatias intersticiais, os cuidados com relação à imunização e a controvérsia sobre o aumento no risco de neoplasias em longo prazo, entre outros (122, 123). O risco de reativação de TB é cerca de 4,7 vezes maior durante o tratamento com MMCDs biológicos, e esse risco



aumenta em 13 vezes com o uso de terapia combinada (MMCD sintético mais biológico). A reativação tende a ocorrer logo após o início do tratamento, com manifestações extrapulmonares e disseminadas ocorrendo relativamente com mais frequência do que em pacientes imunocompetentes.

O uso de corticoides também está associado ao aumento do risco de reativação de TB em cerca de 8 vezes, especialmente naqueles que receberam doses elevadas (≥ 15 mg de prednisona) por períodos prolongados (≥ 1 mês), e um aumento de 2-3 vezes do risco de infecções com necessidade de hospitalização (124).

O etanercepte apresenta efeito reduzido em doenças granulomatosas e parece ter menor risco de reativação de TB comparado aos demais MMCDs biológicos (94), cerca de 3-4 vezes menos em relação ao adalimumabe e ao infliximabe (65).

Em decorrência do aumento de risco de neoplasia cutânea não melanótica, recomenda-se cautela na prescrição desses agentes em pacientes com terapia prévia com fototerapia com luz ultravioleta tipo A e psoralênicos (125).

Outros eventos adversos relacionados ao tratamento com MMCDs biológicos inclui síndromes *lupus-like* e doenças desmielinizantes (94).

Sugere-se a adoção do *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*, do Ministério da Saúde (126), no que diz respeito à triagem, profilaxia e tratamento dessa doença, bem como o acompanhamento do programa especial de imunização nos centros de referência de imunobiológicos especiais (CRIEs) do Sistema Único de Saúde (SUS) (127). Todas as vacinas, com exceção das que contêm vírus vivo, incluindo influenza (anual), pneumococo, hepatite B, VZV e HPV (apenas mulheres), são recomendadas antes do início dos MMCDs biológicos.

Todos os pacientes devem passar por rastreamento para hepatite B antes do início do MMCD biológico, com dosagem de HBsAg e anti-HBc (121). Se houver replicação ativa do HBV, o tratamento antiviral deve ser administrado (65).

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento de AP é feito pelo tempo que resultar em benefício para o paciente. Nos casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa podem ser solicitados.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que o tratamento da AP seja feito por equipe em serviços especializados para fins de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes e suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, convém que o médico responsável (um reumatologista) tenha experiência e seja treinado nessa atividade. Para a administração dos medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste protocolo.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



12 DECISÃO

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA No – 6, DE 17 DE JULHO DE 2017

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriaca.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a artrite psoriaca no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 259/2017 e o Relatório de Recomendação nº 277 - Março de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriaca.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da artrite psoriaca, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da artrite psoriaca.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.204/SAS/MS, de 04 de novembro de 2014, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 214, de 05 de novembro de 2014, seção 1, página 36.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO ARAÚJO FIREMAN



13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):332-7.
2. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33(9):834-9.
3. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls: the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):718-23.
4. Kagan A, Husza'r M, Frumkin A, Rapoport J. Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicines treatment. Case report and review of the literature. *Nephron*. 1999;82(4):348-53.
5. Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj A.B, Zisman D, Raychaudhuri S.P, Reddy S.M, Husni E. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: Managing comorbidities and extraarticular manifestations. *Journal of Rheumatology*. 2014;41:(11):2315-22.
6. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):300-17.
7. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop*. 2011;2(12):107-15.
8. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361-7.
9. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;15(4):316-26.
10. van Romunde LK, Valkenburg HA, Swart-Bruinsma W, Cats A, Hermans J. Psoriasis and arthritis. I. A population study. *Rheumatol Int*. 1984;4(2):55-60.
11. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.
12. Leonard DG, O'Duff JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc*. 1978;53(8):511-8.
13. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*. 2005;24(6):583-9.
14. Generali E, Sciré CA, Cantarini L, Selmi C. Sex Differences in the treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):203-8.
15. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33(9):834-9.
16. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii87-90.
17. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):287-8.
18. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(3):181-201.



19. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1417-21.
20. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2055-9.
21. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, della Valle G, Lubrano E, Oriente P. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):78-9.
22. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Rizzi E, Rossini P, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(3):277-81.
23. Farhey Y, Hess EV. Psoriatic Arthritis and its Novel Therapeutics. *Curr Rheumatol Rev.* 2010;6(1):64-71.
24. 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:ii14-7.
25. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1842-6.
26. Mallbris L, Ritchlin CT, Stähle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(5):355-63.
27. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):585-92.
28. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.
29. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1103-10.
30. Ianculescu I, Weisman MH. The role of methotrexate in psoriatic arthritis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S94-7. Epub 2015 Oct 15.
31. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i44-50.
32. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis-beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(5):296-304.
33. Bonfiglioli R, Conde RA, Sampaio-Barros PD, Louzada-Junior P, Donadi EA, Bertolo MB. Frequency of HLA-B27 alleles in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6):709-12.
34. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136(12):896-907.
35. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
36. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
37. Taylor WJ, Marchesoni A, Arregghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):575-84.
38. Coates LC. Therapy strategies in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S70-2. Epub 2015 Oct 15.



39. López-Pedrerera C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;97:46-8.
40. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1131-5.
41. López-Pedrerera C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:974648.
42. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167-72.
43. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Effect of exercise and dietary weight loss on symptoms and systemic inflammation in obese adults with psoriatic arthritis: randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:89-90.
44. Vlák T. [Spondyloarthritides: principles of rehabilitation.] *Reumatizam*. 2010;57(2):31-8.
45. Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, Attenu M, Ferrara N. Rehabilitation in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:81-2.
46. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD002822.
47. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
48. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, 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(3):319-26.
49. Gladman DD, Sieper J, Romain PL. Treatment of psoriatic arthritis [Internet]. Filadélfia:Wolters Kluwer; 2011 [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriatic-arthritis?source=search_result&search=Treatment+of+psoriatic+arthritis&selectedTitle=1~111.
50. Gossec L, Smolen JS. Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S73-7. Epub 2015 Oct 15.
51. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
52. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR. 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(3):164-73.
53. 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(1):65-9.
54. Leatham PA, Bird HA, Wright V, Fowler PD. The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agents Actions*. 1982;12(1-2):221-4.
55. 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.
56. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.



57. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):266-74.
58. Ministério da Saúde. Naproxeno para o tratamento da Artrite Psoriásica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Relatorio_Naproxeno_ArtritePsoriasica_FINAL.pdf.
59. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):80-5.
60. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2277-85.
61. Simone D, Nowik M, Gremese E, Ferraccioli GF. Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) and Combination Therapy of Conventional DMARD in patients with spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:65-9.
62. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1422-30.
63. Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD, Kapetanios GA. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2917-20.
64. Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA, Korsakova IuL, Stanislav ML, Denisov LN. [Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis]. *Ter Arkh*. 2007;79(8):22-8.
65. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):519-532.
66. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(3):469-71.
67. Spadaro A, Ricciari V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(5):589-93.
68. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):859-64.
69. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*. 2016;43:356-61.
70. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013-20.
71. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990;29(1):46-9.
72. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):923-5.
73. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(5):618-27.
74. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22(5):894-8.



75. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(7):664-8.
76. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2004.
77. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2325-9.
78. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2274-82.
79. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(5):589-93.
80. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-50.
81. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(6):366-70.
82. Thami GP, Garg G. Leflunomide in psoriasis and psoriatic arthritis: a preliminary study. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1288-9.
83. Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3 Suppl 66):S28-41.
84. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):4-12.
85. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):163-8.
86. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264-72.
87. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-94.
88. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1038-43.
89. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):712-4.
90. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2698-707.
91. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):510-1.



92. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):399-403.
93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis [Internet]. London: NICE; 2010 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta199>.
94. Köhm M, Burkhardt H, Behrens F. Anti-TNF α -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S109-14. Epub 2015 Oct 15.
95. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic progression of patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy: results through 5 years of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res*. 2016;68:267-74.
96. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):915-26. Epub 2014 Oct 27.
97. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Golimumabe para o tratamento da Artrite Psoriásica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_ArtritePsoriasica_final.pdf.
98. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loet X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):638-46.
99. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387-94.
100. Coates LC, Helliwell PS. Treat to target in psoriatic arthritis-evidence, target, research agenda. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(6):517.
101. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, et al. Guideline for anti-TNF α therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):390-7.
102. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439-44.
103. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8.
104. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(Suppl 1):S2.
105. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):559-64.
106. Coates LC, Mumtaz A, Helliwell PS, Mease PJ, Callis-Duffin K, Krueger GG, et al. Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA). Report of the OMERACT 10 PsA special interest group. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1496-501.
107. Helliwell PS, Fitzgerald O, Mease PJ. Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol*. 2012;39(2):398-403.
108. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii49-54.
109. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Coates LC, Waxman R, O'Hara T, et al. Development Of A Composite Psoriatic Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl 10):s200.



110. Mumtaz A, FitzGerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(4):264-71.
111. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):358-62.
112. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):S64-S85.
113. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A. Clinimetria da artrite psoriásica. In: Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A. *Clinimetria nas espondiloartrites e suas imagens.* Itália: Mattioli; 2010. p. 127-148.
114. Hamdi W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed MS, Ghannouchi MM, Kaffel D, Ladeb MF, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):270-4.
115. Sivas F, Mermerci Başkan B, Erkol Inal E, Akbulut Aktekin L, Barça N, Ozoran K, et al. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(3):259-64.
116. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, et al. Consenso brasileiro de espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica. *Rer Bras Reumatol.* 2007;47(4):233-42.
117. Sieper J, Ruwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl II):ii1-ii44.
118. Coates LC, Tillet W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al. The 2012 BSR and BHRP guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1754-7.
119. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):287-96.
120. Peluso R, Cafaro G, Di Minno A, Iervolino S, Ambrosino P, Lupoli G, et al. Side effects of TNF-alpha blockers in patients with psoriatic arthritis: evidences from literature studies. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):743-53.
121. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res.* 2015;76(8):419-27.
122. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Pasquetti P, Olivieri I, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(6):872-6.
123. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98.
124. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014;46(7):547-54.
125. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1035-50.
126. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://www.itarget.com.br/newclients/sppt.org.br/2010/extra/download/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.



127. Ministério da Saúde. Manual de Normas de Vacinação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2001 [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS:

1.1 Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da artrite psoriásica (AP):

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTAP) para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas e o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) vigente para AP.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de AP, conforme Portaria SAS/MS nº 1.204, de 04/11/2014;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: ibuprofeno, naproxeno, prednisona, ciclosporina, leflunomida, sulfassalazina, metilprednisolona, metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe;
- O golimumabe foi incorporado em abril/2012 pela CONITEC para tratamento da AP conforme relatório disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_ArtritePsoriasica_final.pdf

1.2 Busca por diretrizes nacionais e internacionais nas seguintes bases:

- NICE *guidelines* (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=CG>): nenhuma diretriz localizada;
- National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>): uma diretriz localizada, recomendando o uso de golimumabe;
- Guideline International Network (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>): nenhuma diretriz localizada;
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (<http://www.reumatologia.com.br/PDFs/RBR533PT.pdf>): uma diretriz localizada, recomendando o uso de golimumabe, além dos medicamentos já disponíveis no PCDT vigente;
- Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) (<http://diretrizes.amb.org.br/tag/sociedade-brasileira-de-reumatologia/>): uma diretriz localizada, recomendando o uso de golimumabe, além dos medicamentos já disponíveis no PCDT vigente.

1.3 Levantamento de questionamentos provenientes do Ministério da Saúde:

- atualizações de dados epidemiológicos no PCDT;
- obrigatoriedade do médico especialista em reumatologia no PCDT;
- revisão dos índices de acompanhamento de atividade de doença no PCDT;
- revisão dos critérios de exclusão do PCDT.

2. BUSCA NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT:

Após o levantamento dessas informações e reunião com metodologistas e especialistas ficou estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes de ambos os sexos com artrite psoriásica e tem por objetivo revisar práticas terapêuticas e incorporar as recomendações referentes ao uso do golimumabe.



A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela seguinte pergunta PICO:

Quadro 1 – Pergunta PICO

| | |
|--------------------|----------------------------------|
| População | Pacientes com artrite psoriásica |
| Intervenção | Tratamento clínico |
| Comparação | Sem restrição de comparadores |
| Desfechos | Segurança e eficácia |

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas:

Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas – revisões sistemáticas e metanálises

| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados |
|---|---|-------------|--|
| MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 08/09/2016 | ("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2014/07/01, Humans, English, Portuguese, Spanish | 18 | 9 Motivo das exclusões: - dados insuficientes/irrelevantes |
| EMBASE | 'psoriatic arthritis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-7-2014]/sd AND [2012- 2016]/py | 75 | 6 Motivos das exclusões: - 2 artigos duplicados - 12 por constarem medicamentos indisponíveis no Brasil - 37 por dados insuficientes/irrelevantes - 18 por não avaliarem desfechos em AP |
| Cochrane Library | MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees | 5 | 0 |
| LILACS | tw:((tw:(artrite psoriásica)) OR (tw:(artrite psoriática)) AND (instance:"regional") AND (db: "LILACS") AND mj:("Artrite Psoriásica") AND limit:("humans") AND pais_afiliacao:("^iBrazil^eBrasil^pBrasil^fBrés il"))) AND (instance:"regional") AND (year_clus- ter:("2014" OR "2015")) | 2 | 0 |
| | | | Total de artigos incluídos no PCDT: 15 |

Apesar de terem sido considerados 15 artigos para a atualização do PCDT, a Tabela 1 (abaixo) apresenta apenas as revisões sistemáticas e metanálises. Os demais artigos foram revisões simples que serviram de suporte para as recomendações do protocolo.

Tabela 1: Artigos selecionados da busca por revisões sistemáticas e metanálises

| Estudo | Número de estudos e/ou indivíduos | Intervenção | Comparador | Resultados |
|---|-----------------------------------|--|------------|---|
| Sex Differences in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic | 9 estudos; 4.380 indivíduos | Efetividade de MMCDs sintéticos e biológicos em AP (medidas como | Placebo | - Não houve diferença entre os sexos com MTX. - Mulheres |



| | | | | |
|---|---|--|--|---|
| Literature Review | | taxa de retenção da droga) | | apresentaram menores taxas de resposta de MMCD biológicos. |
| Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review | 14 estudos; número de indivíduos variável, conforme medicamento | Várias estratégias de tratamento para artrite periférica em AP | Placebo | <ul style="list-style-type: none">- AINEs: nimesulida reduziu significativamente ($p = 0,03$) o número de articulações dolorosas e edemaciadas, e melhorou a função.- MMCD sintético: evidência não estabelecida.- MMCD biológico: etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe e certolizumabe melhoraram significativamente desfechos articulares, cutâneos e função, e inibiram progressão radiográfica.- Ustequinumabe: melhorou significativamente desfecho cutâneo e articular, HAQ, dactilite e entesite, e inibiu progressão radiográfica.- Terapias combinadas: não há benefício adicional comprovado. |
| Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature | 11 estudos randomizados; 10 estudos observacionais; número de indivíduos variável, conforme medicamento | Tratamento em monoterapia com MMCDs biológicos | Tratamento com MMCD sintético associado ao biológico | <ul style="list-style-type: none">- Evidência de pouca ou nenhuma melhora com a terapia combinada, embora o uso de MTX concomitante pareça prolongar a sobrevida do anti-TNF. |



| | | | | |
|---|-------------------------------|---|---------|---|
| Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials | 40 estudos; 14.683 indivíduos | Risco de reativação de tuberculose em pacientes tratados com anti-TNF | Placebo | - O risco de TB com MMCD biológico pareceu ser aumentado quando utilizado em combinação com MTX ou vs. monoterapia. |
|---|-------------------------------|---|---------|---|

Também foram feitas buscas por ensaios clínicos randomizados, conforme o Quadro 3.

Quadro 3: Busca por ensaios clínicos controlados

| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados |
|---|--|-------------|--|
| MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 08/09/2016 | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial, From 2014/07/01, Humans, English, Portuguese, Spanish | 17 | 0 Motivos das exclusões: 4 estudos duplicados; 5 por incluírem medicamentos não avaliados na CONITEC; 2 por não terem desfecho específico para AP; 4 não relevantes; 1 por incluir medicamento indisponível no Brasil; 1 por avaliar apenas psoríase cutânea. |
| EMBASE | 'psoriatic arthritis'/exp AND 'therapy'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-7- 2014]/sd | 78 | 3 Motivos das exclusões: 26 avaliaram medicações indisponíveis no Brasil; 16 apresentavam desfechos irrelevantes; 9 avaliaram medicações não avaliadas pela CONITEC; 8 avaliaram apenas psoríase cutânea; 5 duplicados; 1 apresentava terapia alternativa não farmacológica; 6 avaliavam desfechos em outras doenças inflamatórias, não em AP; 4 por apresentarem |



| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | metodologia inadequada (estudos observacionais, abertos, não controlados) |
|--|--|--|---|

O artigos selecionados estão apresentados na Tabela 2.



Tabela 2: Artigos selecionados das buscas por ensaios clínicos controlados

| Estudo | Desenho | Intervenção/desfecho | Resultados | Limitações |
|---|-------------------|---|--|---|
| Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study Coates L.C. Helliwell P.S. | Artigo de revisão | Os objetivos desse estudo foram investigar a eficácia de MTX em AP precoce virgem de MMCD sintético nas diferentes manifestações de doença e investigar se as diferentes dosagens de MTX podem afetar o desfecho em uma análise <i>post-hoc</i> do estudo TICOPA. | Dos 206 pacientes inscritos, 188 receberam MTX nas primeiras 12 semanas do ECR com uma dose média > 15 mg/semana. A proporção de pacientes que alcançaram resultados ACR em 12 semanas foram ACR20 40,8%, ACR50 18,8% e ACR70 8,6%, com 22,4% em MDA. Observaram-se melhorias na psoríase com 27,2% atingindo PASI 75. A proporção de pacientes com dactilite e escores LDI diminuiu significativamente (62,7% de diminuição nos pacientes com dactilite, alteração média LDI -59,7, -157,4 a -26,4, p = 0,033). A diminuição da proporção de pacientes com entesites (25,7%) foi significante, mas a mediana da alteração no escore de entesite foi de 0. Houve uma tendência de maiores proporções de pacientes recebendo mais de 15 mg/semana alcançando ACR20, ACR50 e PASI | A principal limitação desses dados é o desenho aberto. Não foi avaliada progressão radiográfica. |



| | | | | |
|---|--|--|---|---|
| <p>Radiographic Progression of Patients with Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study</p> <p>Kavanaugh A. Van Der Heijde D. Beutler A. Gladman D. Mease P. Krueger G.G. McInnes I.B. Helliwell P. Coates L.C. Xu S.</p> <p>Arthritis Care and Research (2016) 68:2 (267-274). Date of Publication: 1 Feb 2016</p> | <p>Ensaio clínico randomizado fase III, duplo-cego, placebo-controlado, de 24 semanas, seguido por uma extensão aberta de tratamento com golimumabe 50/100 mg por 5 anos – análise <i>post-hoc</i></p> | <p>O objetivo foi avaliar os desfechos em longo prazo em pacientes com AP que atingiram ou não MDA durante 5 anos de tratamento com golimumabe no ensaio GO-REVEAL.</p> | <p>75.</p> <p>O tratamento com golimumabe proporcionou taxas de resposta de MDA significativamente mais elevadas em comparação ao placebo na semana 14 (23,5% <i>versus</i> 1,0%, $p < 0,0001$), semana 24 (28,1% <i>versus</i> 7,7%, $p < 0,0001$) e semana 52 (42,4% <i>versus</i> 30,2%; $p=0,037$).</p> <p>MDA foi atingido pelo menos uma vez em cerca de 50% dos doentes tratados com golimumabe em geral.</p> <p>Independentemente da randomização de tratamento, ter atingido MDA em 3 e 4 visitas consecutivas foi associado significativamente a menor progressão radiográfica e maior melhora nos componentes do MDA, com maior HAQ e VAS global na semana 256 em comparação com aqueles que não atingiram MDA.</p> | <p>MDA é uma resposta composta alcançada pela reunião de 5 de um total de 7 critérios possíveis, e não discernimos se algum dos 7 critérios são mais importantes na obtenção de MDA do que outros.</p> <p>Enquanto o MDA é baseado em um total possível de 68 articulações dolorosas e 66 edemaciadas, foi utilizado o DAS28-PCR no <i>baseline</i>, o que poderia subestimar a quantidade de artrite.</p> <p>Aproximadamente 30% dos pacientes descontinuaram o tratamento em 5 anos. As análises utilizaram dados observados em 395 dos 405 pacientes randomizados.</p> |
| <p>Effect of exercise and dietary weight loss on symptoms and systemic inflammation in obese adults with psoriatic arthritis: Randomized controlled trial</p> <p>Abou-Raya A. Abou-</p> | <p>Ensaio clínico randomizado único cego de 12 meses conduzido para determinar se o exercício em longo prazo e a perda dietética do peso são mais eficazes, separadamente ou em combinação, do que o tratamento padrão, em melhorar função física, dor, fadiga, depressão e inflamação</p> | <p>Foram recrutados 55 pacientes adultos obesos etnicamente homogêneos com AP e IMC ≥ 30.</p> <p>Os pacientes foram randomizados para estilo de vida usual (controles), apenas dieta, apenas exercícios e dieta mais exercícios, juntamente com sem tratamento padrão (AINEs, MMCDs sintéticos</p> | <p>Aos 12 meses, a redução média do peso corporal foi de 15,0% nos grupos intervenção e 2% no grupo controle ($p = 0,001$).</p> <p>No grupo de dieta e exercício, houve melhora significativa no ACR20, PASI, DAS28-PCR, IMC, fadiga, VAS global e HAQ, além de redução significativa nos níveis</p> | |



| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| <p>Raya S. Helmii M.</p> <p>Annals of the Rheumatic Diseases (2014) 73 SUPPL. 2.</p> <p>Date of Publication: June 2014</p> | <p>sistêmica em adultos obesos com AP.</p> | <p>e biológicos) durante 12 meses.</p> <p>Desfechos primários: melhora no ACR20, marcadores de inflamação sistêmica, IMC, função física, dor, fadiga, depressão e HAQ-DI.</p> <p>Desfechos secundários: redução no PASI, DAS28-PCR e VAS global.</p> <p>Os dados foram coletados no <i>baseline</i> e a cada 6 meses.</p> | <p>séricos de IL-6, TNF alfa, PCR e IL-17 em comparação com os controles.</p> <p>No grupo de exercícios, houve melhora significativa no ACR20, PASI, VAS global, HAQ, IMC e fadiga.</p> <p>No grupo de dieta, houve apenas redução significativa dos marcadores inflamatórios sistêmicos e melhora significativa na resposta ACR20 e PASI 75 aos 12 meses.</p> <p>Houve uma correlação linear significativa entre a porcentagem média de perda de peso e a redução do PASI; $R = 0,587$, $p = 0,002$.</p> | |
|--|--|---|---|--|



APÊNDICE 2

Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) PARA DIAGNÓSTICO DE ARTRITE PSORÍACA (40)

Nome: _____

Data: ____/____/____

Doença inflamatória articular (artrite periférica, axial ou nas enteses) e pontuação igual ou superior a 3 nas seguintes categorias*:

1. Psoríase^{**}: atual (2 pontos), histórico de psoríase (1 ponto) ou antecedente familiar (1 ponto)
2. Distrofia ungueal^{***}: (1 ponto)
3. Fator reumatoide negativo: (1 ponto)
4. Dactilite^{****}: atual (1 ponto) ou histórico de dactilite: (1 ponto)
5. Radiografia (mãos e pés) com evidência radiológica de proliferação óssea^{*****}: (1 ponto)

* Para confirmação de diagnóstico de AP segundo CASPAR, é necessário haver uma doença inflamatória articular e pontuação igual ou superior a 3 nas demais categorias.

** Psoríase atual é definida como a psoríase cutânea ou de couro cabeludo presente, avaliada por reumatologista ou dermatologista. Histórico de psoríase é definido como a história da doença relatada por paciente, clínico geral, dermatologista, reumatologista ou outro profissional de saúde qualificado. Antecedente familiar é definido como a história de psoríase em familiar de primeiro ou segundo grau segundo relato do paciente.

*** Distrofia ungueal, incluindo onicólise, *pitting* e hiperkeratose, observada em avaliação clínica.

**** Dactilite atual definida como aumento de digital difuso ou história de dactilite descrita por reumatologista.

***** Evidência radiográfica de neoformação óssea justa-articular (excluindo formação osteofitária) nas radiografias de mãos e pés.

Traduzido e adaptado de Taylor et al. (40).



APÊNDICE 3

Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) em escala de graduação numérica (EGN) (versão em português) (50, 51)

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

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

0 _____ 10 cm

Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum Intenso

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

0h _____ 30min _____ 1h _____ 1h30min _____ 2h

Cálculo do BASDAI (cm): ["1" + "2" + "3" + "4" + (média de "5" e "6")/2]/5



APÊNDICE 4

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) para avaliação de entesite (50,52,53).

A escala MASES, um escore de avaliação clínica, tem por objetivo acessar, através da palpação dos principais sítios de envolvimento, a presença ou ausência de entesite (inflamação no local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas). São avaliados 13 sítios, totalizando um índice de 0 a 13, conforme o esquema abaixo:

Nome _____
Data ____/____/____

Escala de Maastricht para Enteses na Espondilite Anquilosante (MASES)

➤ **13 Locais:**

- Costocondral 1 direita/esquerda (a)
- Costocondral 7 direita/esquerda (b)
- Espinha ilíaca anterior superior direita/esquerda (c)
- Crista ilíaca direita/esquerda (d)
- Espinha ilíaca posterior direita/esquerda (e)
- Processo espinhoso em L5 (f)
- Tendão de Aquiles, inserção proximal direita/esquerda (g).

➤ **Sem graduação**

➤ **Cada local recebe pontuação de 0 ou 1**

➤ **O índice MASES é dado pela soma das pontuações de todos os locais (0 a 13).**

Total: _____



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe

Eu, _____ [nome do(a) paciente], declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe**, indicados para o tratamento da **artrite psoriaca**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como dor e rigidez;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

- naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria C quando utilizado no primeiro e segundo trimestres de gestação (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, mas não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- naproxeno: medicamento classificado na gestação como categoria D quando utilizado no terceiro trimestre de gestação ou próximo ao parto (há evidências de risco ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- ciclosporina: medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- metotrexato e leflunomida: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar);

- efeitos adversos do naproxeno: dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaqueca, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;

- efeitos adversos da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos no sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), piora dos sintomas de retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);



- efeitos adversos do metotrexato: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda de apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; efeitos adversos mais raros, dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento de infecções ou agravá-las;

- efeitos adversos da leflunomida: pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infecções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gases, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato geniturinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipopotassemia, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções e alteração da voz;

- efeitos adversos da ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;

- efeitos adversos de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe: reações no local da aplicação, como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas, como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () naproxeno
- () sulfassalazina
- () metotrexato
- () leflunomida
- () ciclosporina
- () adalimumabe
- () etanercepte



- () infliximabe
- () golimumabe

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| Local: | | Data: | |
| Nome do paciente: | | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | | |
| Nome do responsável legal: | | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | | |
| _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____ | | | |

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra será entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste protocolo.

Nota 2: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 – Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde (SUS).