



Relatório de **recomendação**

Novembro/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Artrite Reativa



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Artrite Reativa

2020 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.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (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 (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

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 competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A CP é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Artrite Reativa é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta a sugestão de atualização do Protocolo com a ampliação de uso do naproxeno.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que 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 92ª reunião do Plenário, realizada nos dias 04 e 05 de novembro de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reativa (ARe) pertence ao grupo das espondiloartrites (EpA), as quais são doenças reumáticas crônicas que afetam articulações periféricas e axiais, com características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes. São doenças que compõem o grupo das EpA: Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriásica (AP), Espondiloartrite Enteropática (AE), Artrite Relacionada à Entesite (ARE - forma juvenil) e a Espondiloartrite Indiferenciada¹.

A ARE é definida como uma sinovite estéril imunomediada que se desenvolve em até 4 semanas após infecções gastrointestinais ou genitourinárias², causadas por um dentre os seguintes patógenos: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia* (principalmente *Y enterocolítica* e *Y pseudotuberculosis*), *Salmonella* sp., *Shigella* (particularmente *S flexneri*), *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* e *Clostridioides difficile*^{3,4}. Classicamente se manifesta por quadro de mono ou oligoartrite (até 4 articulações acometidas) assimétrica estéril, em particular de membros inferiores, e que na maioria das vezes é transitória.

As artrites que ocorrem após infecções estreptocócicas, virais ou por borrelíias não fazem parte do grupo das ARE e devem ser denominadas de artrites reacionais ou relacionadas a infecções⁵. São também exemplos de artrite reacional os quadros articulares pós-infecção pelo chikungunya e a artrite que pode acometer pacientes submetidos à terapia intravesical com extrato do BCG (bacilo de Calmette-Guerin)^{6,7}. A comprovação do quadro infeccioso na ARE pode ser difícil, porque em muitos pacientes ele é assintomático, sobretudo quando o foco é genitourinário, e particularmente nas mulheres. Além disso, as manifestações musculoesqueléticas podem acontecer depois que o evento infeccioso gastrointestinal já estiver resolvido. Pode haver, ainda, sintomas gerais inespecíficos (mal-estar geral, febre e fadiga). O envolvimento poliarticular ocorre em 20-30% dos casos, e pode haver manifestações mucocutâneas, que estão associadas à presença do antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27)².

Anteriormente, o subtipo de ARE que se apresentava por meio de artrite, conjuntivite e uretrite era denominado Doença de Reiter, termo que não é mais utilizado⁸.

A ARE é uma doença infrequente e os poucos estudos epidemiológicos são heterogêneos. A sua incidência é provavelmente subestimada, uma vez que casos leves são subdiagnosticados⁹. No Brasil,

em 2010, de um total de 1472 pacientes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE), apenas 49 (3,3%) foram classificados como ARE¹⁰. A ARE atinge predominantemente adultos jovens entre 20 e 40 anos e acomete mais homens do que mulheres, com uma taxa de 3:1 quando a infecção inicial é genitourinária. Após infecções entéricas, a ARE parece acometer ambos os sexos em proporção semelhante³.

A evolução clínica da ARE pode seguir diversos padrões: curso autolimitado, recorrente ou contínuo (crônico). Estabeleceu-se por consenso que os quadros com duração acima de seis meses são considerados crônicos. O prognóstico da maior parte dos casos é bom, com a maioria dos pacientes recuperando-se gradualmente em poucos meses^{2,10,11}. Contudo, observou-se curso prolongado e crônico da artrite em cerca de 2-19% dos pacientes, dependendo do agente desencadeador, da presença do HLA-B27 e do tempo de seguimento. Observou-se cronificação em 4% dos casos relacionados à *Yersinia*, 19% daqueles pós-infecção por *Salmonella* e *Shigella* e 17% daqueles por *Chlamydia*. Dentre os pacientes que evoluem com acometimento articular crônico, de 14 a 49% evoluem com predomínio axial (sacroiliíte em 14-49% dos casos ou semelhante à EA entre 12 e 26%). O quadro periférico (forma oligoarticular) pode se assemelhar à AP^{5,12,13}.

Este PCDT objetiva desenvolver recomendações sobre o diagnóstico e o tratamento da ARE. Este PCDT visa, também, à identificação de fatores de risco, bem como da doença em seu estágio inicial. O encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado conferem à Atenção Primária um papel primordial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados de características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no ANEXO metodológico do PCDT.

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

-M03.2: outras artropatias pós-infecciosas em doenças classificadas em outra parte.

-M03.6: artropatia reacional em outras doenças classificadas em outra parte.

-M02.1: artropatia pós-desintérica.

-M02.3: doença de Reiter.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pela anamnese, exame físico e raciocínio clínico adequado, com auxílio dos exames complementares, já que não existem marcadores laboratoriais ou de imagem que sejam específicos para o diagnóstico de ARe¹⁵⁻¹⁹.

4.1. Diagnóstico clínico

A manifestação clínica mais comum (95%) da ARe é a presença de uma oligoartrite aguda e assimétrica de membros inferiores, principalmente em joelhos, tornozelos e articulações metatarsofalângicas. Muitos pacientes não apresentam sintomas relacionados à infecção precedente, mas podem ocorrer sintomas gerais inespecíficos, como mal-estar geral, febre e fadiga. Dentro do grupo das EpA, a ARe é a que pode cursar com febre. O envolvimento poliarticular não é frequente, embora possa ocorrer em 20-30% dos casos. As manifestações mucocutâneas incluem úlceras orais indolores e autolimitadas, ceratodermia blenorrágica, pústulas palmoplantares e balanite circinada. A balanite pode surgir em qualquer fase da doença e independentemente da atividade articular. Pode haver, ainda, prostatite crônica, bem como cervicite e/ou salpingite crônicas, com conseqüente esterilidade feminina²

O *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu em 1999 os critérios diagnósticos para a ARe, sendo considerado um diagnóstico definitivo quando tanto os critérios maiores quanto os menores estão presentes, e provável quando há apenas os maiores ou um critério maior acompanhado de pelo menos um critério menor.

São critérios maiores:

1. Artrite com pelo menos 2 de 3 características (assimétrica, mono ou oligoarticular, envolvimento de membros inferiores); e
2. infecção sintomática precedendo o quadro articular com pelo menos uma das características (enterite – diarreia por ao menos um dia entre 3 dias a 6 semanas do início da artrite; uretrite – disúria ou descarga uretral por ao menos um dia entre 3 dias a 6 semanas do início da artrite).

Já os critérios menores são:

1. Evidência de infecção uretral ou cérvix uterina por *Chlamydia trachomatis*; e
2. cultura de fezes positiva para patógenos entéricos do grupo acima mencionado e reação em cadeia de polimerase positiva para *Chlamydia* no líquido sinovial¹⁴.

A necessidade de comprovação da infecção precedente por meio de cultura, presença de DNA (ácido desoxirribonucleico) do agente causal ou anticorpos contra o mesmo não é prática, uma vez que a infecção, particularmente a genitourinária, pode ser assintomática e a sensibilidade dos testes pode não ser suficiente nesse cenário¹⁴. Assim, o diagnóstico precisa contemplar a presença da infecção, embora não seja necessária a comprovação do agente etiológico.

Há também a possibilidade de utilização dos critérios classificatórios propostos pelo ASAS (*Assessment on SpondyloArthritis International Society*) como auxiliar no raciocínio clínico para o diagnóstico, pois são mais abrangentes e contemplam tanto as queixas predominantemente axiais (EpA-ax) quanto aquelas predominantemente periféricas (EpA-p) (Quadro 1)¹⁵⁻¹⁸.

Quadro 1. Critérios de classificação ASAS para espondiloartrite (queixas predominantemente axiais ou predominantemente periféricas).

AXIAL	PERIFÉRICO
Para pacientes com dor nas costas ou na coluna vertebral (axial) com mais de 3 meses de duração e idade de início menor que 45 anos:	Para pacientes com manifestações exclusivamente periféricas ² :
Imagem de sacroiliíte ¹ HLA-B27 positivo* + + OU 1 achado relacionado às EpAs 2 achados relacionados às EpAs	Artrite OU Entesite OU Dactilite* + Pelo menos 1 dos seguintes achados:
Achados de EpA – Dor lombar inflamatória ³ – Artrite – Entesite (inserção tendão de Aquiles ou fáschia plantar) – Uveíte anterior	– Uveíte anterior – Psoríase – DII (atual) – Infecção recente (urogenital ou intestinal) ⁸ – HLA-B27 positivo – Imagem de sacroiliíte ¹

<ul style="list-style-type: none"> – Dactilite – Psoríase⁴ – Doença inflamatória intestinal (DII)⁵ – Boa resposta ao AINE⁶ – História familiar de EpA⁷ – HLA-B27 positivo – PCR elevada 	<p>OU</p> <p>Pelo menos 2 dos seguintes achados:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Artrite – Entesite – Dactilite – Passado de DII – História familiar de EpA
<p>1) Inflamação ativa (aguda) na RNM altamente sugestiva de sacroiliíte associada com espondiloartrite (EpA) ou sacroiliíte definida radiograficamente de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados (bilateral grau maior ou igual a II ou unilateral grau maior ou igual a III).</p>	
<p>2) Geralmente assimétrica, mono ou oligoarticular e/ou com predomínio em membros inferiores.</p>	
<p>3) Definida por pelo menos 4 dos 5 critérios a seguir: 1. idade de <40 anos; 2. início insidioso; 3. melhora com exercício; 4. não melhora com repouso; 5. dor noturna (com melhora ao levantar).</p>	
<p>4) Diagnóstico médico (passado ou atual).</p>	
<p>5) Diagnóstico médico de DII (atual ou progresso): doença de Crohn ou retocolite ulcerativa (comprovação por endoscopia, imagem ou biópsia).</p>	
<p>6) Melhora acima de 80% após 24-48h de uso de AINE em dose plena e piora após 24-48h de sua interrupção.</p>	
<p>7) Presença de parentes de primeiro grau (mãe, pai, irmãos, filhos) ou de segundo grau (avós, tios, sobrinhos) com espondilite anquilosante, psoríase, uveíte anterior, artrite reativa ou DII.</p>	
<p>8) Infecção genital (uretrite ou cervicite não gonocócica) ou intestinal (diarreia) nas últimas 4 semanas que antecederam o surgimento da artrite, entesite, dactilite.</p>	
<p>* Se usado como critério de entrada, não deve ser usado novamente como achado no box seguinte.</p>	

Legenda: AINE, anti-inflamatório não esteroidal; DII, doença inflamatória intestinal; EpA, espondiloartrite; PCR, proteína C reativa; RNM, ressonância nuclear magnética, HLA-B27, Antígeno Leucocitário Humano subtipo B 27

Os critérios ASAS podem ser usados e recomendados na prática clínica, apesar de não serem utilizados isoladamente para diagnóstico de ARE, uma vez que aglutinam características clínicas articulares e extra-articulares, bem como achados de exames laboratoriais e de imagem. Além disso, eles têm sido validados em diversas compilações de estudos clínicos nos últimos 10 anos, atestando bom desempenho (especificidade acima de 80%)¹⁹.

As definições do intervalo da infecção precedente para o início do quadro articular variam de 4 a 6 semanas, sendo o intervalo de até 6 semanas estabelecido pelo ACR, e de até 4 semanas por outros grupos reconhecidos, como o *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG), Amor e ASAS. Foi consenso entre os especialistas que, para o presente PCDT, fosse adotado o período de até 4 semanas^{16,18,20,21}.

4.1.1. Diagnóstico complementar

Na ARe, é importante o raciocínio clínico para o estabelecimento do diagnóstico correto ao contemplar a queixa articular (predominância periférica ou axial) e a infecção genitourinária ou gastrointestinal prévia. Embora os exames complementares (laboratoriais e de imagem) não sejam mandatórios para o estabelecimento do diagnóstico, sempre que forem disponíveis, podem auxiliar na investigação etiológica da infecção desencadeante, adequado diagnóstico diferencial e acompanhamento evolutivo do dano estrutural no subgrupo de pacientes cujo quadro articular venha a se tornar crônico^{15-19, 27-31,37-39}.

4.1.2. Diagnóstico Laboratorial

Em pacientes com história precedente de infecção genitourinária, a pesquisa da clamídia pode ser feita por meio de anticorpos específicos (sorologia) para *Chlamydia trachomatis* IgM ou IgG (infecção tardia). A presença de anti-IgM pode auxiliar o raciocínio clínico, pois indica infecção recente. No entanto, a presença da anti-IgG não tem valor clínico, pois a prevalência na população geral é elevada (10-40%) e reflete contato passado, muitas vezes assintomático, especialmente em mulheres²²⁻²⁶.

A investigação etiológica direta da infecção urogenital pode ser feita pela pesquisa de DNA da *Chlamydia trachomatis* pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) em amostra de secreção uretral ou da cérvix uterina (raspado endocervical), em pacientes sintomáticos, para tratamento específico e diagnóstico diferencial em relação a outras uretrites. Outra abordagem é a pesquisa por PCR em amostra isolada do primeiro jato de urina. No entanto, só está indicada para pacientes sintomáticos para tratamento específico e diagnóstico diferencial com outras uretrites²⁷⁻³¹.

Embora a identificação do agente relacionado à infecção gastrointestinal seja um dos fatores de risco para a cronificação da ARe e tenha valor epidemiológico em saúde pública, não tem sido feita na prática clínica, especialmente pela baixa positividade da coprocultura, ausência de correlação estreita entre as alterações da microbiota intestinal e aquelas encontradas em controles saudáveis, mas também pela perda da oportunidade (janela) de coleta do material entre o gatilho intestinal e a queixa musculoesquelética^{11,12,18,20,21,32}.

O quadro intestinal, em geral, tem evolução autolimitada e tende a se resolver em 7 a 10 dias. Sendo assim, na grande maioria das vezes, o paciente não faz a associação da queixa intestinal com a articular e a oportunidade de comprovar o agente etiológico é perdida. Queixas intestinais baixas prolongadas podem suscitar o diagnóstico diferencial com colite crônica e artrite enteropática³².

A presença do HLA-B27 é um marcador de risco para a artrite e também para o acometimento do esqueleto axial (sacroilíte), além de estar relacionado a maior risco de cronificação da doença^{33, 34}. Assim como nas demais doenças do grupo das EpA, a presença do HLA-B27 é um importante fator de risco genético³⁴.

A pesquisa do HLA-B27 pode ser realizada nos pacientes com a suspeita clínica de ARe, uma vez que tem valor diagnóstico e prognóstico (maior chance de cronificação, envolvimento axial e maior possibilidade de apresentar manifestações extra-articulares). Pode ser feita pela técnica de PCR-RT (Reação em cadeia de polimerase-tempo real) e solicitada somente uma vez^{18,19}.

4.1.3. Imagem

Os exames de imagem, incluindo radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética, são complementares para a confirmação clínica, diagnóstico diferencial e avaliação da progressão do dano estrutural ao longo do tempo^{18,19,35}.

Para os quadros periféricos, as radiografias das regiões acometidas são recomendadas. Inicialmente, os achados podem ser inespecíficos ou normais. Mais recentemente, a avaliação do sítio insercional das enteses nas EpA-p pode ser melhor avaliada pela ultrassonografia com Power doppler, sobretudo em casos de dúvidas³⁶.

Para os quadros axiais, recomenda-se a radiografia da bacia em AP ou de sacroilíacas em incidência de Ferguson, a fim de se avaliar o grau de sacroilíte, conforme critérios modificados de Nova Iorque. Em casos normais ou de dúvida, a ressonância magnética das sacroilíacas, sem contraste, com as sequências ponderadas em T1 e STIR (*Short Tau Inversion Recovery*) ou T2 com supressão de gordura (T2 FATSAT), deve ser solicitada. Os achados de imagem na RNM de sacroilíaca incluem alterações agudas (edema da medula óssea, derrame articular, capsulite e entesite) e estruturais (esclerose óssea subcondral [ES], metaplasia gordurosa [MetG], erosões [ER] e sindesmófitos/anquilose)^{17,35}.

A cintilografia óssea não é recomendada nem para avaliação da atividade axial nem periférica, uma vez que não há validação científica para essa metodologia nas EpAs¹⁷.

4.1.4. Casos Especiais

Em pacientes com mono ou oligoartrite nas fases iniciais e ausência de história clara de infecção precedente, a análise do líquido sinovial é recomendada para diagnóstico diferencial com artrite séptica, artrite por cristais e artrite traumática. Na ARe, o líquido sinovial apresenta-se com predomínio de neutrófilos, na fase aguda, e de linfócitos, na fase crônica³⁷.

Dentre as EpAs, a ARe é a que mais pode se assemelhar aos quadros sépticos, uma vez que os pacientes podem apresentar febre nas fases de atividade da doença, bem como aspecto séptico do líquido sinovial e celularidade aumentada. Nesses casos, o julgamento clínico é fundamental, bem como cultura do líquido sinovial e antibiograma^{38,39}.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem quadro clínico articular periférico ou axial com história comprovada ou sugestiva de infecção genitourinária ou gastrointestinal dentro do intervalo de até 4 semanas antes do aparecimento dos sinais articulares.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que não tenham o diagnóstico de ARe.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

7.1. Tratamento não-farmacológico

Embora não haja estudos em ARe, exercícios físicos e técnicas de fisioterapia são recomendados no tratamento sintomático destes pacientes, especialmente naqueles em que ocorre cronificação dos sintomas musculoesqueléticos⁴⁰⁻⁴².

Nos casos de ARe induzida por infecção genitourinária, é importante que o paciente seja orientado sobre a prevenção de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), para evitar a recorrência do quadro,

conforme PCDT específico para este fim⁴³. Outras recomendações incluem a cessação do tabagismo, perda de peso, educação do paciente e participação em grupos de ajuda⁴⁴⁻⁴⁶.

7.2. Tratamento farmacológico

7.2.1. Tratamento de infecções precedentes

Para as infecções genitourinárias agudas e sintomáticas por *Chlamydia trachomatis*, o tratamento antimicrobiano adequado, com macrolídeo ou uma tetraciclina, deve ser prontamente indicado para o paciente e para o seu parceiro sexual⁴³. Teoricamente, isso diminuiria o desenvolvimento da ARe; entretanto, por razões éticas, estudos placebo-controlados nunca foram realizados e não existem comprovações científicas robustas que comprovem que os antibióticos possam mitigar a cronificação^{47,48,54}.

O uso de antibióticos por curto ou longo período no tratamento da ARe foi foco de estudos, entretanto, depois que a artrite se manifesta, os antibióticos não parecem modificar o curso da doença⁴⁷⁻⁵⁰. Os resultados de ensaios clínicos avaliando antibioticoterapia em ARe associada à infecção genitourinária crônica (prostatite, cervicite ou salpingo-ooforite) por *Chlamydia trachomatis* são conflitantes⁵¹⁻⁵³. Assim, o uso rotineiro de antibióticos não é recomendado, mas pode ser indicado se houver morbidade relacionada à infecção genitourinária crônica e a partir de avaliação por especialista da área (ginecologista ou urologista).

O uso de antibióticos para as infecções gastrointestinais ativas segue os padrões da prática das doenças infecciosas nos locais em que acontecem. Em geral, não são indicados para as infecções entéricas não complicadas⁴⁸.

7.2.2. Tratamento das manifestações musculoesqueléticas

Os AINE são a primeira linha de tratamento para a fase aguda de dor e inflamação da artrite. São usados nas suas doses máximas e de forma contínua por pelo menos 2 semanas, sendo geralmente bastante eficazes no controle dos sintomas^{48,49,55}, apesar de não alterarem o curso da doença^{54,55} ou modificarem de forma significativa as medidas de mobilidade da coluna e os reagentes de fase aguda (Velocidade de Hemossedimentação - VHS e Proteína C Reativa - PCR)⁵⁵.

O uso de glicocorticoide intra ou periarticular pode ajudar de forma segura e eficaz o tratamento de uma única articulação periférica acometida e com sintomas incapacitantes, nos casos em que o AINE não controlou os sintomas satisfatoriamente, bem como no controle dos sintomas nas entesites. Raramente o glicocorticoide sistêmico é indicado, sendo empregado apenas nos raros casos de doença grave, prolongada ou sistêmica em que ocorre resistência aos AINE^{48,49,54,56}, para controle sintomático e independente da eventual necessidade de utilização dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD).

Os MMCD estão indicados quando não há controle satisfatório dos sintomas com AINE e glicocorticoide intra ou periarticular, ou se a doença se torna crônica, recorrente ou erosiva e agressiva^{48,54,56}. Entre os MMCD, a sulfassalazina é a mais estudada, sendo bem tolerada, segura e eficaz para a doença articular periférica em doses de até 3.000 mg/dia^{47,48,57}. Além da ação antibacteriana, a sulfassalazina diminui os níveis de imunoglobulina (Ig) sérica, principalmente a IgA, e reduz a VHS⁵⁵⁻⁵⁹. Pela possibilidade de hipersensibilidade cruzada a salicilatos e sulfonamidas, o uso de sulfassalazina está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a esses medicamentos.

Os pacientes com evidências de cronificação da doença e comprovada evolução para Espondilite Anquilosante (quadro axial)⁴⁶ ou Artrite Psoríaca (quadro periférico) devem ser tratados conforme critérios de elegibilidade descritos no PCDT específico.

7.3. Fármacos

- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg; suspensão oral de 50 mg/mL.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Acetato de betametasona + fosfatodissódico de betametasona: suspensão injetável 3 mg/mL + 3 mg/mL.
- Acetato de metilprednisolona: solução injetável 40mg/mL.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.



7.4. Esquemas de administração

- Ibutrofeno: 600 a 2.700 mg/dia, divididas em três administrações (8h/8h).
- Naproxeno: 500 a 1000 mg/dia, divididas em duas administrações (12/12h) (usar a menor dose pelo menor tempo possível).
- Prednisona: 5 a 20mg, 1 a 2x/dia, pelo menor tempo necessário para controle das manifestações articulares e extra-articulares agudas.
- Acetato de betametasona + fosfatodissódico de betametasona*: 1 ampola intramuscular a cada 4 semanas, pelo menor tempo necessário para controle das manifestações articulares e extra-articulares agudas; ou 1 ampola periarticular em dose única.
- Acetato de metilprednisolona**: 1 a 2 mL intra-articular em dose única.
- Sulfassalazina: 500 a 3000mg/dia, 1 a 3x/dia, por 3 a 6 meses ou até a remissão da doença articular inflamatória.

***/** A administração peri ou intra-articular de metilprednisolona ou betametasona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0: infiltração de substâncias em cavidade sinovial (articulação, bainha tendinosa), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.**

7.5. Benefícios esperados

- Melhora da dor;
- melhora dos sinais e sintomas de inflamação articular;
- melhora da qualidade de vida; e
- redução da morbidade e incapacidade nos pacientes.

8. MONITORAMENTO

O tratamento deve ser mantido ou interrompido (em casos de remissão, caracterizada pela ausência de sinais e sintomas) com base na avaliação do médico sobre os sintomas e sinais do paciente.

No seguimento dos pacientes com Are, é importante avaliar a atividade da doença por meio da avaliação clínica, que inclui observação dos sinais de dor e edema articular, número de articulações

acometidas, presença de entesite e dactilite, questionamento sobre a presença de dor axial inflamatória e noturna, além de rigidez matinal. Adicionalmente, é importante a avaliação periódica da mobilidade da coluna e o questionamento sobre a presença de limitação funcional. O questionamento sobre a presença de manifestações extra-articulares como psoríase, uveíte, diarreia e uretrite deve ser também realizado^{45,46}.

O ideal é que nos casos de ARe em fase inicial e aguda, as consultas tenham um intervalo inferior a 30 dias, podendo ser espaçadas à medida em que ocorre o controle do quadro. Quando há cronificação e o paciente evolui com doença inflamatória articular periférica e/ou axial persistente, as consultas passam a ter intervalo de 3 a 6 meses. Não há instrumentos de avaliação de atividade de doença e comprometimento funcional que sejam específicos para a ARe. Por isso, quando há cronificação do quadro, podem ser utilizados os instrumentos da EA ou AP, conforme PCDT específico. De modo geral, a avaliação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e a dosagem da proteína C reativa (PCR) são úteis na avaliação da atividade inflamatória inicial e auxiliam o monitoramento da atividade de doença, devendo ser solicitados conforme a necessidade, a depender da evolução clínica^{45,46}.

Quando indicada infiltração intra-articular ou em bainha tendinosa com glicocorticoide, os pacientes devem ser monitorados devido ao risco de complicações, como artrite séptica e ruptura tendínea. Recomenda-se que a infiltração em bainha tendinosa do tendão de Aquiles seja guiada por ultrassom e realizada por médico treinado nesse procedimento, a fim de minimizar o risco de rotura local^{45,46}. O monitoramento de eventos adversos dos medicamentos deve ser realizado conforme o quadro 2.

Quadro 2. Monitoramento de acordo com os medicamentos.

Medicamento	Avaliação	Conduta frente a alterações
Prednisona, acetato de betametasona + fosfatodissódico de betametasona, acetato de metilprednisolona.	Glicemia: após 4 semanas e se necessário uso mais prolongado, a cada 3 meses. Monitorar a pressão arterial e peso corporal.	Avaliar a redução da dose ou interromper o tratamento frente a taxas alteradas.
Ibuprofeno e naproxeno.	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP, análise de urina: a cada 3 meses. Monitorar a pressão arterial e sintomas dispépticos.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o Limite Superior da Normalidade (LSN): reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até

		<p>AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes LSN: interromper o uso do medicamento. - Creatinina: interromper o uso em caso de elevação de creatinina > 0,3mg/dL. - Alteração em exame de urina: suspender o medicamento em caso de hematúria ou aparecimento de cilindros associado à elevação da creatinina.
Sulfassalazina	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/ TGP, análise de urina: a cada 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Creatinina: interromper o uso em caso de elevação de creatinina > 0,3mg/dL. - Alteração em exame de urina: suspender o medicamento em caso de hematúria ou aparecimento de cilindros associado à elevação da creatinina.

Legenda: ALT/TGP: alanina aminotransferase/ transaminase glutâmico-pirúvica; AST/TGO: aspartato-aminotransferase / transaminase glutâmico-oxalacética; LSN: limite superior da normalidade.

9. GESTÃO E CONTROLE

Todos os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa devem ser atendidos em serviços especializados.

O acompanhamento dos pacientes deve ser preferencialmente realizado pelo reumatologista.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do (s) medicamento (s).

Pacientes que apresentarem evolução para Espondilite Anquilosante ou Artrite Psoriásica devem ser tratados conforme os respectivos PCDT, mediante comprovação dos critérios de elegibilidade.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os seguintes procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS são contemplados neste PCDT:

Código procedimento	Descrição
02.02.03.099-7	Detecção de Clamídia e gonococo por biologia molecular
03.03.09.003-0	Infiltração de substâncias em cavidade sinovial (articulação, bainha tendinosa)
02.02.05.001-7	Análise de caracteres físicos, elementos e sedimentos da urina
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)
02.02.02.038-0	Hemograma completo
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina
02.02.02.015-0	Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)
02.02.03.008-3	Determinação quantitativa de proteína C reativa

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McAllister K, Goodson N, Warburton L, Rogers G. Spondyloarthritis: diagnosis and management: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356:j839.
2. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(2):265-77.
3. Misra R, Gupta L. Epidemiology: Time to revisit the concept of reactive arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):327-8.
4. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(4):827-47.
5. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):419-33.
6. Zaid A, Gerardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):484-95.
7. Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1150-9.
8. Scheinberg MA. Passado nazista e mudança do nome de uma doença: o caso da doença de Wegener. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:300-1.
9. Leirisalo-Repo M, Suoranta H. Ten-year follow-up study of patients with Yersinia arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):533-7.
10. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PDS, Gonçalves CR. Espondiloartrites: análise de uma série Brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-Americana (estudo RESPONDIA). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:581-9.

11. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2185-92.
12. Kanakoudi-Tsakalidou F, Pardalos G, Pratsidou-Gertsis P, Kansouzidou-Kanakoudi A, Tsangaropoulou-Stinga H. Persistent or severe course of reactive arthritis following Salmonella enteritidis infection. A prospective study of 9 cases. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(6):431-4.
13. Leirisalo M, Skyly G, Kousa M, Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissila M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum.* 1982;25(3):249-59.
14. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):546-9.
15. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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.
17. Sieper J, Rudwaleit 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 2:ii1-44.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
19. Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, Landewe R, van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):886-90.
20. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.
21. Amor B, Dougados M, Lustrat V, Menkes CJ, Dubost JJ, Roux H, et al. [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142(2):85-9.
22. Hoenderboom BM, van Willige ME, Land JA, Pleijster J, Götz HM, van Bergen JEAM, et al. Antibody Testing in Estimating Past Exposure to Chlamydia trachomatis in the Netherlands Chlamydia Cohort Study. *Microorganisms.* 2019;7(10):442.
23. Chemaitelly H, Weiss HA, Smolak A, Majed E, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, and herpes simplex virus type 2 among female sex workers in the Middle East and North Africa: systematic review and meta-analyses. *Journal of global health.* 2019;9(2):020408-.
24. Land JA, Van Bergen JE, Morre SA, Postma MJ. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):189-204.
25. Rietmeijer CA, Hopkins E, Geisler WM, Orr DP, Kent CK. Chlamydia trachomatis positivity rates among men tested in selected venues in the United States: a review of the recent literature. *Sex Transm Dis.* 2008;35(11 Suppl):S8-s18.
26. Kucinskiene V, Sutaite I, Valiukeviciene S, Milauskiene Z, Domeika M. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis infection. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(11):885-94.
27. Hallsworth PG, Hefford C, Waddell RG, Gordon DL. Comparison of antigen detection, polymerase chain reaction and culture for detection of Chlamydia trachomatis in genital infection. *Pathology.* 1995;27(2):168-71.
28. SG. H. Chlamydia

- trachomatis: update on laboratory diagnosis. Check sample. *Am Soc Clin Pathol* 1997. p. 49-61.
29. Hillis SD, Wasserheit JN. Screening for chlamydia--a key to the prevention of pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1399-401.
 30. Hitchcock PJ. Future directions of chlamydial research. In: *Chlamydia intracellular biology pathogenesis, and immunity*. . 1999. p. 297-311.
 31. Seadi CF, Oravec R, Poser Bv, Cantarelli VV, Rossetti ML. Diagnóstico laboratorial da infecção pela *Chlamydia trachomatis*: vantagens e desvantagens das técnicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2002;38:125-33.
 32. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):242-54.
 33. Nanagara R, Li F, Beutler A, Hudson A, Schumacher Jr HR. Alteration of chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes suppression of surface antigen production in reactive arthritis and reiter's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(10):1410-7.
 34. Taugrog JD. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2606-16.
 35. Maksymowych WP, Lambert RG, Ostergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1550-8.
 36. Zabotti A, Mandl P, Zampogna G, Dejaco C, Iagnocco A. One year in review 2018: ultrasonography in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):519-25.
 37. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(2):137-69.
 38. Fowler ML, Zhu C, Byrne K, Lieber SB, Moore A, Shmerling RH, et al. Pathogen or contaminant? Distinguishing true infection from synovial fluid culture contamination in patients with suspected septic arthritis. *Infection*. 2017;45(6):825-30.
 39. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(6):653-60.
 40. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000397.
 41. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):411-27.
 42. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251-60.
 43. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 42 - 05/10/2018. 2018.
 44. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PDD, Guerra M, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):569-83.
 45. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-613.
 46. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chierighin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):19.

47. Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):247-56.
48. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J*. 2006;82(969):446-53.
49. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):251-9.
50. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of *Chlamydia trachomatis*-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(11):1521.
51. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):916-28.
52. Kuuliala A, Julkunen H, Paimela L, Peltomaa R, Kautiainen H, Repo H, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of three-month treatment with the combination of ofloxacin and roxithromycin in recent-onset reactive arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2723-9.
53. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1298-307.
54. David T Yu, MDAstrid van Tubergen M, PhD. Reactive arthritis. In: Joachim Sieper M, editor.: <http://www.uptodate.com/contents/reactive-arthritis>; 2019.
55. Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(4):619-30.
56. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):205-12.
57. 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.
58. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, Jr., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2021-7.
59. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging*. 2005;22(10):809-22.
60. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):Cd010952.
61. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.

**ACETATO DE BETAMETASONA + FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA,
ACETATO DE METILPREDNISOLONA, IBUPROFENO, NAPROXENO,
PREDNISONA, SULFASSALAZINA**

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado (a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, acetato de metilprednisolona, ibuprofeno, naproxeno, prednisona e sulfassalazina**, indicados para o tratamento da **Artrite Reativa**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas 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 da dor;
- melhora dos sinais e sintomas de inflamação articular;
- melhora da qualidade de vida; e
- redução da morbidade e incapacidade nos pacientes.

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

- Sulfassalazina, prednisona, naproxeno e ibuprofeno não devem ser usados durante a gravidez e lactação, exceto sob orientação do seu médico. O uso de corticoides intra-articulares (metilprednisolona e betametasona) durante a gestação, quando recomendado pelo seu médico, deve ocorrer com as menores doses possíveis, especialmente no primeiro trimestre.

- Efeitos adversos do **ibuprofeno**: tontura, urticária na pele, reações de alergia, dor de estômago, náusea, má digestão, prisão de ventre, perda de apetite, vômitos, diarreia, gases, dor de cabeça, irritabilidade, zumbido, inchaço e retenção de líquidos.

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

- Efeitos adversos da **sulfassalazina**: dor de cabeça, sensibilidade aumentada aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do



sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue, falta de ar associada à tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas.

- Efeitos adversos da **prednisona**: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose, problemas de estômago [úlceras estomacais]), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito.

- Efeitos adversos da **metiprednisolona**: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, manifestação ou complicações do diabetes melito, e urticária crônica.

- Efeitos adversos da **betametasona**: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, manifestação de diabetes melito, e reações no local da injeção.

- Medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este 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

Em meu tratamento constará (ão) o (s) seguinte (s) medicamento (s):

- () acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona
- () acetato de metilprednisolona
- () ibuprofeno
- () naproxeno
- () prednisona
- () sulfasalazina

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: _____



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 de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0: infiltração de substâncias em cavidade sinovial (articulação, bainha tendinosa), da *Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS*.

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Reativa iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

Essa reunião presencial contou com a presença de sete membros do Grupo Elaborador, sendo três especialistas e quatro metodologistas, além de cinco representantes do Comitê Gestor (DGITIS/MS).

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria nº 1150, de 11 de novembro de 2015), na estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009, e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de elaborar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas no tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas

O documento foi apresentado na 82ª Reunião da Subcomissão de PCDT realizada no dia 08/09/2020 com a participação de áreas deste Ministério que decidiram, por unanimidade, pautar o tema na reunião da Conitec.

Consulta pública

Encaminhado para Consulta Pública

Busca da evidência e recomendações

Na reunião de escopo foi solicitada a ampliação de uso do medicamento naproxeno, pois ele se encontra incorporado para outras doenças reumáticas, como osteoartrite de joelho e quadril, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite reumatoide.

Pergunta de Pesquisa: O naproxeno é uma opção segura e eficaz para o tratamento da ARE?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com artrite reativa
Intervenção (tecnologia)	Naproxeno
Comparação	Placebo ou ibuprofeno
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (melhora da dor), escore <i>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index</i> (BASDAI), escore <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> (BASFI), avaliação global, escore <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> (ASDAS) e segurança

Sendo assim, a sua ampliação de uso foi avaliada por meio de nota técnica, conforme definido em reunião de escopo, considerando tratar-se de um anti-inflamatório que está em comercialização no país desde a década de 1990 e que possui tradição de uso, além de ser uma tecnologia de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS, estando implementada em diversas outras condições musculoesqueléticas.

Estratégias de buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 27 de setembro de 2019. As estratégias de busca estão descritas no quadro b.

Quadro b. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	((("Spondylarthritis"[Mesh] OR Spondylarthritis) OR "Arthritis, Reactive"[Mesh]) OR "Arthritis, Reactive") AND (("Naproxen"[Mesh]) OR Naproxen)	81	1	1
Embase	('reactive arthritis'/exp OR 'arthritis, reactive' OR 'idiopathic reactive arthritis' OR 'reactive arthritis') AND 'naproxen'/exp AND ('placebo'/exp OR 'ibuprofen'/exp)	32		

Seleção das evidências

Os critérios de inclusão dos estudos foram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com meta-análise, que comparassem o naproxeno com ibuprofeno ou placebo no tratamento de pacientes com diagnóstico de ARe, nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* tivessem sido avaliados. Na condição de existência de revisão sistemática com qualidade adequada e que contemplasse os ECR elegíveis, essa seria priorizada. Foram considerados desfechos: melhora da dor, escores BASDAI, BASFI e ASDAS, avaliação global do paciente e segurança, conforme determinado em reunião de especialistas para esta nota técnica. Foi selecionada uma revisão sistemática com meta-análise.

Descrição do estudo e seus resultados

A revisão sistemática e meta-análise de Kroon et al. (2015)(60) avaliou a eficácia e segurança de AINE em pacientes com espondiloartrite axial em comparação a placebo ou a outros comparadores, tendo como principais desfechos dor, índice BASDAI, índice BASFI, índice BASMI, progressão radiográfica, suspensão de tratamento por Eventos Adversos (EA) e EA graves. Foram incluídos 39 estudos (35 ECRs, dois *quasi*-ECR e dois estudos de coorte), sendo que destes, 29 ECR e dois *quasi*-ECR foram incluídos nas análises quantitativas (N=4.356). Cinco estudos avaliaram naproxeno como intervenção: três em comparação a outros AINE (aceclofenaco, butacote, piroxicam) e dois em comparação a outros AINE (celecoxibe, etoricoxibe) e a placebo. As análises comparativas entre naproxeno e placebo dos dois ECR serão descritas individualmente, de acordo com os desfechos. Os ECR individuais foram consultados para complementação dos dados descritos na RS.

A revisão sistemática de Kroon et al. (2015)(60) apresentou qualidade metodológica moderada pela ferramenta AMSTAR-2 (61) por apresentar fragilidade em mais de um domínio não crítico, ainda que não tenha apresentado falhas nos domínios críticos, de acordo com a referida ferramenta.

Os resultados do estudo por desfecho encontram-se nas tabelas abaixo.



Tabela 1. Dor de acordo com escala visual analógica (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). Estudo 1 (van Heijde, 2005): n=387. Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	<u>Estudo 1:</u> etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> celecoxibe 200 mg (n=137) x celexocibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs. placebo Escala da dor (média ± dp): 43,29±24,62 vs 64,37 ± 23,72; diferença média [IC95%]: -21.08 [-27,95, -14,21]; p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs. placebo Mudança média na intensidade da dor em comparação ao <i>baseline</i> : 36,4 mm vs 10,3 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança

Tabela 2. Escore BASDAI (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005): n=387. Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	<u>Estudo 1:</u> etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> celecoxibe 200 mg (n=137) x celexocibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	Estudo 1: naproxeno vs. placebo Escore médio (± dp): 37,25 (20,26) vs 54,7 (19,46); diferença média (IC95%): -17,45 (-23,10, -11,80); p<0,05 (valor não informado). Estudo 2: naproxeno x placebo Mudança média no escore após 12 semanas: -22,9 vs. -1,74 (não descrita medida de variância).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). Estudo 2 não descreveu medida de variância, impossibilitando comparação estatística entre os grupos.



Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança

Tabela 3. Escore BASFI (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática; 2 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise	Pacientes com 39 espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica).	com <u>Estudo 1</u> : etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2</u> : celecoxibe 200 mg (n=137) x celecoxibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo Escore médio (± dp): 39,44 (20,37) vs. 50,02 (17,6); diferença média (IC95%): -10,58 (-15,99, -5,17); p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo: Melhora no escore em comparação ao <i>baseline</i> : 15,5 mm vs 3,1 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Tabela 4. Avaliação global do paciente (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática; 2 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise	Pacientes com 39 espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica).	com <u>Estudo 1</u> : etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2</u> : celecoxibe 200 mg (n=137) x celecoxibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo Escore médio (± dp): 43 (24,76) vs 60,37 (24,62); diferença média (IC95%): -17,37 (-24,39, -10,35); p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo Melhora no escore em comparação ao <i>baseline</i> : 27,8 mm vs 4,4 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite



Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
		Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.			anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança.

Tabela 5. Número de qualquer evento adverso

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). Estudo 1 (van Heijde, 2005): n=387. Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	<u>Estudo 1</u> : etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2</u> : celecoxibe 200 mg (n=137) x celecoxibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo 41/99 vs. 37/93; RR (IC95%) 1,04 (0,74, 1,47); p>0,05 (valor não informado) <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo 78/157 vs. 82/156; RR (IC95%) 0,95 (0,76, 1,17); p>0,05 (valor não informado)	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Tabela 6. Número de eventos adversos graves

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica).	<u>Estudo 1</u> : etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse).	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo 0/99 vs. 0/93; RR não estimado <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo 3/157 vs. 2/156; RR (IC95%) 1,49 (0,25, 8,80); p>0,05 (valor não informado)	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo



Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
		Estudo 1 (van Heijde, 2005): n=387.	<u>Estudo 2</u> : celecoxibe 200 mg (n=137) x celecoxibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x placebo (156).		possível utilizar os dados da meta-análise.
		Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	Tempo de tratamento: 12 semanas.		Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Tabela 7. Número de eventos adversos por sistemas

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 incluídos nesta análise)	Pacientes com espondilite axial (espondilite anquilosante e espondilite axial não-radiográfica). Estudo 1 (van Heijde, 2005): n=387. Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	<u>Estudo 1</u> : Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2</u> : Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x Placebo (156).Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo - EA gastrointestinal: 5/99 vs 5/93; RR 0,94 (0,28, 3,14); p>0,05 (valor não informado). - EA respiratório: 2/99 vs 3/93; RR 0,63 (0,11, 3,66); p>0,05 (valor não informado). - EA neurológico: 2/99 vs 3/93; RR 0,63 (0,11, 3,66); p>0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo - EA gastrointestinal: 29/157 vs. 13/156; RR 2,22 (1,20, 4,10); p<0,05 (valor não informado).3 pacientes do grupo naproxeno apresentaram EA gastrointestinais (GI) graves (1 úlcera gástrica severa, 1 hemorragia GI moderada e 1 hemorragia GI severa). - EA respiratório: 16/157 vs. 20/156; RR 0,80 (0,43, 1,49); p>0,05 (valor não informado). - EA neurológico: 3/157 vs. 11/156; RR 0,27 (0,08, 0,95); p<0,05 (valor não informado). - EA dermatológico: 0/157 vs. 3/156; RR 0,14 (0,01, 2,73); p>0,05 (valor não informado).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.



Tabela 8. Saída do estudo por evento adverso

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 incluídos nesta análise).	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). Estudo 1 (van de Heijde, 2005): n=387. Estudo 2 (Barkhuizen, 2006): n=611.	com <u>Estudo 1</u> : etoricoxibe 90 mg (n=103) x etoricoxibe 120 mg (n=92) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2</u> : celecoxibe 200 mg (n=137) x celecoxibe 400 mg (n=161) x naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1</u> : naproxeno vs. placebo 1/99 vs. 1/93; RR 2,82 (IC95% 0,12 – 68,37); p>0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2</u> : naproxeno vs. placebo 9/157 vs. 11/156; RR 0,81 (IC95% 0,35- 1,91); p>0,05 (valor não informado).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

