

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

**EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E GASTOS NO
TRATAMENTO DE PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA NO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM MINAS GERAIS: 2010 - 2013**

Belo Horizonte
2014

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

**EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E GASTOS NO
TRATAMENTO DE PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA NO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM MINAS GERAIS: 2010 - 2013**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Co-orientadora: Alessandra Maciel
Almeida

Belo Horizonte
2014

L557e Lemos, Livia Lovato Pires de.
Eficácia dos medicamentos biológicos e gastos no tratamento de psoríase e artrite psoriásica no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais: 2010-2013 / Livia Lovato Pires de Lemos. – 2014. 191 f. : il.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio.
Co-orientadora: Alessandra Maciel Almeida.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Assistência farmacêutica – Teses. 2. Psoríase – Teses. 3. Artrite psoriásica – Teses. 4. Metanálise – Teses. 5. Pele – Doenças – Teses. 6. Dermatologia – Teses. 7. Medicamentos – Custo-benefício – Teses. 8. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Almeida, Alessandra Maciel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.14

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor: Prof. Gerson Antônio Pianetti

Vice-Diretora: Profa. Leiliane Coelho André

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador: Prof. Francisco de Assis Acurcio

Sub-Coordenadora: Profa. Micheline Rosa Silveira

Colegiado

Profa. Prof. Francisco de Assis Acurcio (Titular) - Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (Suplente)

Profa. Micheline Rosa Silveira (Titular) - Profa. Wânia da Silva Carvalho (Suplente)

Profa. Maria das Graças Braga Ceccato (Titular) - Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior (Suplente)

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade (Titular) - Profa. Mariângela Leal Cherchiglia (Suplente)

Discente Kennedy Krepaldie Ribeiro (Titular) - Discente Sarah Nascimento Silva (Suplente)



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

Realizou-se, no dia 23 de julho de 2014, às 14:00 horas, na sala 3062B2 da Faculdade de Farmácia da UFMG, a defesa de dissertação, intitulada *EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E GASTOS NO TRATAMENTO DE PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM MINAS GERAIS: 2010 - 2013*, apresentada por LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS, número de registro 2012753315, graduada no curso de FARMACIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, à seguinte Comissão Examinadora: Professores Francisco de Assis Acurcio - Orientador (UFMG), Alessandra Maciel Almeida - Coorientadora (UFMG), Mirhelen Mendes de Abreu (UFSCar) e Juliana Alvares (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 23 de julho de 2014.

Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida

Profa. Dra. Mirhelen Mendes de Abreu

Profa. Dra. Juliana Alvares

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito aos meus pais, Bernadete e José. Pelo amor e pelo exemplo que me deram e continuam dando, de família, de honestidade e de devoção à ciência. Obrigada pelo companheirismo, pela confiança e pelo carinho. Agradeço à minha mãe por ter conseguido seguir em frente e ter sucesso com a carreira, mesmo tendo que cuidar das filhas e estando distante da família. Você é um grande exemplo para mim. Agradeço ao meu pai por ser o melhor exemplo de homem que uma menina poderia ter.

Agradeço muito ao meu marido, Luiz. Não é em qualquer lugar ou a qualquer hora que se encontra alguém tão especial e único como você. Muito obrigada por estar ao meu lado em todos os desafios e por ter tido paciência com uma noiva/mestranda neurótica. Obrigada por ser tão companheiro e por me fazer feliz todos os dias. Amo você.

Agradeço muito à minha irmã, Laura. Por ser uma amiga tão querida, por estar presente mesmo quando está ausente. Por me divertir e sempre me dizer que tudo ficará bem. Agradeço às minhas amigas de infância, Luciana, Isabela e Caroline. Amigas que estão sempre no coração, em um lugar especial. Que me conectam a um passado de muita alegria e que continuam sempre presentes.

Agradeço às amigas Juliana, Rosângela e Marina por serem amigas de verdade, sempre tão generosas e boas comigo. Agradeço aos amigos do Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia do Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde, em especial à Celline, Carlos, Ferre, Adriana e às Professoras Mariangela e Iola. Agradeço aos amigos do Centro Colaborador do SUS, em especial aos “das antigas”, Iliana, Rebeka, Thamara, Tasla e Nélio.

Agradeço muito ao Professor Francisco, por ter aberto as portas da Saúde Pública para mim. Por ter me guiado e orientado desde quando me encantei pela área no sétimo período do curso de Farmácia. Agradeço muito à minha “segunda mãe”, Alessandra, que foi para mim muito mais que uma co-orientadora poderia ser.

Agradeço ao Professor Augusto por ter feito “aquela ligação”, me convidando para integrar o Centro Colaborador. Muito obrigada pelos ensinamentos e por ter dado voz às minhas opiniões. Agradeço às queridas Professoras Graça, Micheline, Juliana e Cristina, e à Vânia por acreditarem em mim, pelo carinho e pelos sorrisos sempre sinceros. Agradeço à Professora Adriana pelas contribuições fundamentais ao Projeto e pela confiança.

Agradeço à UFMG, por ter sido minha “segunda casa”. Tantos anos nesse campus! Agradeço ao povo brasileiro, que com o pagamento dos seus impostos possibilitou que eu e muitos mais estudássemos numa instituição tão produtiva e prestigiosa. Agradeço também, pois possibilitaram o desenvolvimento, não só do projeto que integrei, mas de tantos outros conduzidos nesta instituição.

Agradeço, enfim, a Deus, pela vida e aos pacientes com psoríase e artrite psoriásica. Espero que a ciência continue evoluindo para que tenham uma vida feliz e plena.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Farmacoeconomia, para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VI, Art. 59, Parágrafo 1º.

Esse estudo integra o projeto de investigação “Avaliação da efetividade e segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”.

São apresentados dois artigos, o primeiro trata-se de uma avaliação da eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica. Os três primeiros medicamentos são disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica desde 2010. Em 2012, o golimumabe foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) que não recomendou sua incorporação para artrite psoriásica.

O segundo artigo apresenta os perfis de gasto e sociodemográfico dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Minas Gerais, no período de 2010 a 2013. A partir de seus resultados, buscou-se fornecer subsídios para contribuir para o uso com qualidade dos medicamentos e a organização da assistência farmacêutica.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de breve revisão da literatura e a justificativa da dissertação;

2. Apresentação dos objetivos da dissertação que foram respondidos em dois artigos científicos:

2.1. No primeiro artigo, intitulado “Tratamento de artrite psoriásica com anti-TNF: Revisão sistemática e metanálise de eficácia, efetividade e segurança” são revisados e avaliados os dados de eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe para o tratamento de artrite psoriásica ativa em adultos;

2.2. No segundo artigo, denominado “Gastos com o tratamento de artrite psoriásica e psoríase em Minas Gerais: 2010-2013” é traçado o perfil dos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em uma coorte histórica de 2010 a 2013, bem como os gastos com medicamentos por doença, tipo de medicamento, características demográficas e clínicas e por tempo de seguimento;

3. Considerações finais e conclusão: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações para a Assistência Farmacêutica;

4. Apêndices: Artigo 1 publicado no periódico International Rheumatology e Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

RESUMO

A psoríase é uma doença com manifestações predominantemente cutâneas, sendo provavelmente a mais prevalente doença de pele imunomediada em adultos. Seu tratamento sistêmico consiste na fototerapia e no uso de medicamentos sintéticos e biológicos. A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartropatia soronegativa associada à psoríase. Seu tratamento envolve o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos. Ambas as doenças estão relacionadas a um decréscimo significativo da qualidade de vida. Desde 2002 são fornecidas a acitretina e a ciclosporina para psoríase por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Em 2010, o metotrexato injetável passou a ser fornecido, e a AP foi contemplada, com o fornecimento de MMCD sintéticos e biológicos (adalimumabe, etanercepte e infliximabe). Considerando que os gastos com medicamentos do CEAF têm sido crescentes faz-se necessário avaliar os efeitos dos agentes biológicos e caracterizar o perfil dos pacientes e os gastos do CEAF com psoríase e AP. Para a avaliação da eficácia, efetividade e segurança de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe no tratamento de AP em adultos, foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) e de estudos observacionais (coortes ou estudos de registro). Foram avaliados desfechos clínicos, progressão radiográfica, qualidade de vida, eventos adversos e persistência. Foram incluídos nove ECR e seis estudos observacionais, bem como dois estudos observacionais em andamento sobre o golimumabe. As respostas ACR20, ACR50, PsARC e PASI75 foram alcançadas por mais pacientes que utilizaram anti-TNF em comparação com o grupo controle após 24 semanas de acompanhamento. Mais participantes que utilizaram etanercepte e infliximabe alcançaram ACR70. Após todos os pacientes originalmente randomizados para anti-TNF ou placebo terem utilizado anti-TNF por pelo menos 24 semanas, foram observadas diferenças entre os grupos apenas com relação a ACR70. Desfechos radiográficos foram alcançados por mais pacientes que utilizaram anti-TNF, e esses resultados parecem ser tempo-dependentes – quanto mais tempo o paciente utilizou anti-TNF, melhor o resultado. Etanercepte e infliximabe apresentaram os piores resultados com relação à reação à aplicação, mas em geral os anti-TNF, nos regimes estudados, foram tão seguros quanto placebo/controle. Não foram observadas diferenças em relação à eficácia e à efetividade entre os anti-TNF, mas estudos de superioridade com comparação anti-TNF vs. anti-TNF ainda são necessários. Para a análise do perfil dos pacientes e do gasto do CEAF em Minas Gerais com psoríase e AP, foi construída uma coorte histórica a partir do pareamento determinístico-probabilístico da base de dados de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do SUS no período de março de 2010 a fevereiro de 2013. Foram atendidos 1.623 pacientes com psoríase e 218 pacientes com AP. O gasto total foi de R\$3.438.798,00 e R\$7.013,663,00, respectivamente. A distribuição entre sexos para ambas as doenças aproximou-se de 1:1. Para psoríase a idade foi superior à observada na literatura. Guias de tratamento de ambas as doenças recomendam o uso de metotrexato como primeira linha, apesar disso os medicamentos sintéticos mais utilizados foram acitretina, para psoríase, e leflunomida, para AP. Diferentemente do observado pelo Registro

Brasileiro de Biológicos, o biológico mais utilizado foi o etanercepte. O gasto médio *per capita* foi crescente, sendo maior para os pacientes com AP que iniciaram o tratamento com MMCD sintéticos, que para os pacientes com psoríase. Para adalimumabe e etanercepte o gasto médio foi decrescente. Considerando os resultados dos dois trabalhos, tem-se que adalimumabe, etanercepte e infliximabe são eficazes, efetivos e seguros. O golimumabe parece ser eficaz e seguro, a partir dos resultados de apenas um ECR. Entretanto esses resultados necessitarão ser confirmados por outros estudos, como os dois estudos observacionais em andamento incluídos na revisão sistemática. As diferenças encontradas entre a população da coorte e a literatura com relação aos medicamentos mais utilizados parecem estar relacionadas com o baixo custo do metotrexato, podendo ter sido custeado pelos próprios pacientes, e pela possibilidade de os pacientes portadores de AP terem buscado infliximabe como pacientes diagnosticados com artrite reumatoide. Esse último caso e o crescente gasto com medicamentos biológicos indica que mecanismos mais rígidos devam ser adotados para o fornecimento de medicamentos pelo CEAF. Para ampliar o acesso aos tratamentos e conter gastos, medidas podem ser adotadas pelo SUS, dentre elas, a revisão periódica de decisões sobre incorporação e desinvestimento, negociações com as indústrias, o estabelecimento de critérios mais rigorosos para o fornecimento de medicamentos, o monitoramento das prescrições e a disseminação das evidências por meio do detalhamento acadêmico.

Palavras-chave: Psoríase, artrite psoriásica, revisão sistemática, metanálise, gastos, Assistência Farmacêutica, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Psoriasis is a disease with predominantly cutaneous manifestations, being the most prevalent immune-mediated skin disease in adults. Its systemic treatment consists of phototherapy and the use of synthetic and biological medicines. Psoriatic arthritis (PsA) is a seronegative spondyloarthropathy associated with psoriasis. Its treatment comprises the use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Both diseases are associated with a significant decrease in quality of life. Since 2002 acitretin and cyclosporin are provided by the Unified Health System (SUS – *Sistema Único de Saúde*) through the Specialized Medicines Component of Pharmaceutical Assistance (from now on referred as “Component”). In 2010 methotrexate was included and PsA was covered, with the provision of synthetic and biological (adalimumab, etanercept and infliximab) DMARDs. Considering that the expenditures with the Component’s medicines is increasing, it is timely to conduct studies to evaluate the effects of biological DMARDs and to characterize the profile of patients and the spending of the Component with psoriasis and PsA. To evaluate efficacy, effectiveness and safety of adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab for the treatment of active adult PsA, we conducted a systematic review of randomized controlled clinical trials (RCT) and observational studies (registries and cohort studies). We assessed clinical outcomes, radiographic progression, quality of life, adverse events and persistence. Nine RCT and six observational studies were included. Two observational ongoing studies on golimumab were also included. ACR20, ACR50, PsARC and PASI75 responses were achieved by more anti-TNF users than control after up to 24 weeks of treatment. More participants who used etanercept and infliximab achieved ACR70. After all patients originally randomized to placebo had used anti-TNF for at least 24 weeks, we observed difference only with regard to ACR70 response. Radiographic end points were achieved by more patients in anti-TNF group, and they seem to be time dependent — the longer patients use the medicine the better the results. Etanercept and infliximab presented the worse results on application site reactions, but in general anti-TNF drugs, in the regimens studied, were as safe as control/placebo. There seems to be no difference in efficacy and effectiveness among anti-TNFs, but superiority head-to-head studies are still needed. To characterize the patients profile and the expenditures of Minas Gerais State with psoriasis and PsA we developed a cohort of patients attended by the Component from March 2010 to February 2013, using deterministic-probabilistic linkage of the Outpatient Information System (Sistema de Informação Ambulatorial do SUS) databases. 1,623 psoriasis patients and 218 patients with AP were attended by the Component. The total expenditure was R\$3.438.798,00 and R\$7.013,663,00, respectively. Sex distribution was approximately 1:1 for both diseases. Psoriasis patients were older than expected. Guidelines of both diseases recommend the use of methotrexate as first-line therapy. In our study the most used synthetic medicines were acitretin for psoriasis and leflunomide for PsA. Unlike what was observed by the Brazilian Registry of Biologicals, the most widely used biological was etanercept. The average *per capita* expenditure increased over time and was higher for patients with PsA who started treatment with synthetic drugs than for patients with psoriasis. The average expenditure for adalimumab and etanercept groups decreased over time. Considering the results of the two

works, we can conclude that adalimumab, etanercept and infliximab are effective both in RCTs and in the “real world” studies. Golimumab presented favourable results of efficacy and safety, but these results need to be confirmed by the results of the included ongoing observational studies. The differences between the cohort’s population and the literature with respect to the use of medicines seem to have to do with the low cost of methotrexate when compared to acitretin and leflunomide, so that it could have been payed by the patients themselves, and with the likelihood of patients with PsA having required infliximab as patients with rheumatoid arthritis. This and the increasing expenditure with biologicals indicate that stricter mechanisms should be adopted for the provision of medicines of the Component. To broaden access to treatment and contain costs, measures can be adopted by SUS, among them the periodic revision of investment and disinvestment decisions, negotiation with the pharmaceutical industry, the establishment of stricter criteria for the provision of medicines, the monitoring of prescriptions and dissemination of evidence through academic detailing.

Key-words: Psoriasis, psoriatic arthritis, systematic review, meta-analysis, expenditures, Pharmaceutical Assistance, Unified Health System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Algoritmo da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase moderada a grave. Retirado do Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2012).....20

ARTIGO 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.....44

Figura 2. Julgamento dos autores quanto o risco de viés por domínio (acima) e risco de viés por estudo (abaixo).....49

Figura 3a. Gráficos representando o resultado das metanálises de ACR20 (A) e ACR50 (B) para a comparação de anti-TNF vs. controle. Os losangos (“diamantes”) à direita da curva demonstram benefício do uso de anti-TNF.....52

Figura 3b. Gráfico representando o resultado da metanálise de ACR70 (C) para a comparação de anti-TNF vs. controle. Os losangos (“diamantes”) à direita da curva demonstram benefício do uso de anti-TNF.....53

Figura 4. Gráfico representando o resultado das metanálises de ACR20 para a comparação de anti-TNF vs. anti-TNF.....53

Figura Suplementar 1. Gráfico de funil considerando ACR20 dos ensaios clínicos.....67

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Formas clínicas de psoríase segundo a <i>American Academy of Dermatology</i>	19
Quadro 2. Elementos para o cálculo do escore do <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	21
Quadro 3. Categorias para diagnóstico de artrite psoriásica segundo a <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)</i>	25
Quadro 4. Critérios de resposta segundo o <i>American College of Rheumatology (ACR)</i>	26
Quadro 5. Critérios de resposta segundo o <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)</i>	27
Quadro 6. Critério de resposta do <i>Disease Activity Score (DAS)</i>	27
Quadro 7. Grupos de financiamento e aquisição de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica segundo Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010.....	30
Quadro 8. Relação de Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão (CID-10) de psoríase e artrite psoriásica contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, segundo Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010.....	31
Quadro 9. Medicamentos fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para psoríase e artrite psoriásica, subgrupo químico e grupo de financiamento correspondente segundo Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de.....	31
Quadro 10. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Psoríase, e disponibilidade no SUS antes de sua publicação.....	34
Quadro 11. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Psoriásica, que esteve sob consulta pública até março de 2014, e disponibilidade no SUS.....	35
ARTIGO 1.	
Tabela 1. Características dos pacientes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	46

Tabela 2. Características dos participantes dos estudos observacionais incluídos.....	47
Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais segundo a escala de New-Castle-Ottawa.....	50
Tabela 4. Resultados de metanálise de ACR20, ACR50, ACR70, PSARC e DAS28.....	54
Tabela 5. Resultados de metanálise de PASI75, HAQ, SF-36 e FACIT-F.....	56
Tabela 6. Resultados de metanálise de progressão radiográfica, escore de Sharp, eventos adversos, descontinuidade e persistência.....	59
Quadro Suplementar 1. Resumo dos estudos em andamento incluídos.....	68
Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos.....	69
Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos.....	75
Quadro suplementar 4. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos segundo a Escala de Jadad.....	80

ARTIGO 2.

Tabela 1. Características da coorte de usuários com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013.....	94
Tabela 2. Valor monetário médio por Dose Diária Definida dos medicamentos utilizados pelos pacientes da coorte, por ano. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013.....	95
Tabela 3. Distribuição dos gastos <i>per capita</i> mensal e total com pacientes com psoríase e com pacientes com artrite psoriásica que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com medicamentos sintéticos segundo ano de acompanhamento, características clínicas e demográficas. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013.....	97
Tabela 4. Distribuição dos gastos <i>per capita</i> mensal e total com pacientes que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) segundo ano de acompanhamento. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013.....	98
Tabela 5. Distribuição dos gastos <i>per capita</i> mensal e total com pacientes com artrite psoriásica que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da	

Assistência Farmacêutica com medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) segundo características clínicas e demográficas. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013.....99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AP	Artrite psoriásica
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis</i>
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional das Doenças Versão 10
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DDD	<i>Daily Defined Dose</i> (Dose Diária Definida)
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ECR	Ensaio clínico controlado e randomizado
EQ-5D	EuroQol-5D
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos

MeSH	Medical Searching headings
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
MTX	Metotrexato
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis</i>
PsARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
RS	Revisão sistemática
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SF-36	<i>Short Form36 health survey questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1.	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	18
1.1.	Psoríase	18
1.1.1.	Epidemiologia	18
1.1.2.	Diagnóstico e apresentação clínica	19
1.1.3.	Tratamento	20
1.1.4.	Avaliação da atividade da doença	21
1.2.	Artrite Psoriásica.....	22
1.2.1.	Epidemiologia	23
1.2.2.	Diagnóstico e apresentação clínica	23
1.2.3.	Tratamento	25
1.2.4.	Avaliação da atividade da doença	26
1.3.	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	28
1.3.1.	Incorporação de Tecnologias no SUS	32
1.3.2.	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.....	34
1.3.3.	Perfil da população atendida e gastos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	36
2.	OBJETIVOS	38
2.1.	Objetivo geral	38
2.2.	Objetivos específicos	38
3.	ARTIGO 1	39
	Resumo	39
3.1.	Introdução	40
3.2.	Material e métodos.....	40
3.2.1.	Critérios de elegibilidade	41
3.2.2.	Busca dos estudos	41
3.2.3.	Medidas de desfecho.....	41
3.2.4.	Seleção dos estudos e extração de dados	42

3.2.5.	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	42
3.2.6.	Análise estatística.....	42
3.3.	Resultados.....	43
3.3.1.	Inclusão de estudos.....	43
3.3.2.	Características dos estudos.....	45
3.3.3.	Qualidade metodológica e risco de viés.....	48
3.3.4.	ACR e PsARC	51
3.3.5.	DAS e EULAR	55
3.3.6.	Entesite e dactilite	55
3.3.7.	PASI	57
3.3.8.	Funcionalidade, fadiga e qualidade de vida	57
3.3.9.	Desfechos radiográficos	58
3.3.10.	Segurança e perda de acompanhamento	60
3.3.11.	Persistência.....	61
3.3.12.	Análise de subgrupo: uso de metotrexato.....	62
3.4.	Discussão	62
3.5.	Conclusão.....	66
3.6.	Figura e Quadros Suplementares.....	67
3.7.	Referências.....	81
4.	ARTIGO 2	87
	Resumo.....	87
4.1.	Introdução.....	88
4.2.	Métodos.....	90
4.2.1.	Desenho do estudo.....	90
4.2.2.	Critérios de inclusão e exclusão	90
4.2.3.	Valor dos medicamentos no período do estudo.....	91
4.2.4.	Valor por Dose Diária Definida	91
4.2.5.	Análise de gasto.....	92

4.2.6.	Análise estatística	92
4.3.	Resultados	92
4.3.1.	Características da coorte	92
4.3.2.	Valor monetário por DDD	95
4.3.3.	Gasto com psoríase e artrite psoriásica – sintéticos	96
4.3.4.	Artrite psoriásica – anti-TNF	96
4.4.	Discussão	100
4.5.	Conclusão	104
4.6.	Referências.....	104
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
6.	CONCLUSÃO.....	110
7.	REFERÊNCIAS.....	111
	ADENDO 1 – Artigo 1	116
	ADENDO 2 – Projeto de Pesquisa.....	132
	ANEXO A.....	188
	ANEXO B.....	189

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Psoríase

A psoríase é uma doença multissistêmica com manifestações predominantemente cutâneas, sendo provavelmente a doença de pele imunomediada mais prevalente em adultos. A principal manifestação da psoríase é a inflamação crônica da pele, caracterizada por placas eritematosas desfigurantes, que podem ser dolorosas e muitas vezes pruriginosas, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (MENTER *et al.*, 2008).

Além da predisposição genética, múltiplos fatores ambientais são implicados na patogênese da doença. Exposição natural a raios ultravioleta parece melhorar as lesões, enquanto que infecções, estresse emocional, obesidade, trauma, dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados, consumo de álcool, tabagismo e utilização de medicamentos como antimaláricos e β -bloqueadores são alguns exemplos de fatores que podem levar à piora do quadro (GUDJONSSON *et al.*, 2007).

A psoríase está associada à baixa autoestima e ao aumento da prevalência de transtornos de humor, incluindo depressão. Outras psicopatologias também ocorrem com maior frequência em pacientes com psoríase, como disfunção sexual e ansiedade (MENTER *et al.*, 2008). O impacto emocional da psoríase nem sempre está relacionado à extensão da doença da pele. Pacientes com as mãos afetadas podem apresentar pior qualidade de vida que pacientes com uma porção extensa do tronco acometida (PETTEY *et al.*, 2003)

1.1.1. Epidemiologia

A Sociedade Brasileira de Dermatologia conduziu um censo com 54.519 pacientes em 377 hospitais públicos e 636 consultórios privados na semana de 22 a 26 de maio de 2006. Foram identificados 1.394 pacientes portadores de psoríase, correspondendo à prevalência de 2,5% (SBD, 2006). A doença não varia entre os sexos e é mais prevalente entre 15 a 30 anos, podendo ocorrer em qualquer idade desde o nascimento até a oitava ou nona décadas de vida. (GUDJONSSON *et al.*, 2007).

1.1.2. Diagnóstico e apresentação clínica

O diagnóstico de psoríase é baseado predominantemente no quadro clínico, sendo que em situações menos típicas pode-se recorrer a exames histopatológicos (SBD, 2012). A classificação da apresentação clínica se baseia em descrições morfológicas, e embora seja muito útil para fins de classificação, achados clínicos individuais sobrepõem-se frequentemente em mais de uma categoria (Quadro 1). A forma mais comum, psoríase em placas, ou psoríase vulgar, afeta cerca de 80% a 90% dos pacientes (MENTER *et al.*,2008).

Quadro 1. Formas clínicas de psoríase segundo a *American Academy of Dermatology*

Forma de psoríase	Lesões	Locais acometidos
Placas	Placas eritematosas bem definidas que variam em tamanho de um a vários centímetros. Têm aspecto seco, fino, branco prateado ou micáceo, muitas vezes modificado por diferenças anatômicas regionais. Tendem a ser simetricamente distribuídas no corpo.	Envolvimento pode variar de poucas placas a numerosas lesões que cobrem quase toda a superfície do corpo. Frequentemente localizam-se no couro cabeludo, tronco, nádegas e membros, com uma predileção por superfícies extensoras, tais como os cotovelos e joelhos.
Inversa	Placas eritematosas de tamanho pequeno.	Axilas, genitais, e áreas perineal, interglúteo e inframamária. Superfícies articulares, tais como as fossas antecubitais podem apresentar lesões.
Eritrodérmica	Placas eritrodérmicas.	Pode cobrir quase toda a superfície corporal.
Pustulosa	Pústulas monomórficas estéreis.	Generalizada (von Zumbusch) ou localizada, afetando palmas das mãos e/ou planta dos pés.
Em gotas	Pápulas de 1 a 10 mm, rosa-salmão.	Tronco e extremidades proximais.
Ungueal	Onicólise, corrosão, hiperqueratose subungueal, e <i>pitting</i>	Unhas das mãos e pés.

Fonte: MENTER *et al.*,2008

1.1.3. Tratamento

O tratamento da psoríase em placas depende da gravidade da doença. Em casos leves podem ser utilizados medicamentos tópicos, como os corticosteroides e análogos da vitamina D, os quais podem também ser utilizados, como terapia adjuvante, nas fases mais graves da doença. No tratamento da doença moderada, é utilizada a fototerapia. Para a doença em estágio grave, são utilizados fototerapia com fotossensibilização (fotoquimioterapia) e medicamentos de ação sistêmica, como o metotrexato, ciclosporina e acitretina, e medicamentos biológicos (MENTER *et al.*, 2007). A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) elaborou um algoritmo para o tratamento de psoríase moderada a grave que considera esses esquemas terapêuticos (Figura 1) (SBD, 2012).

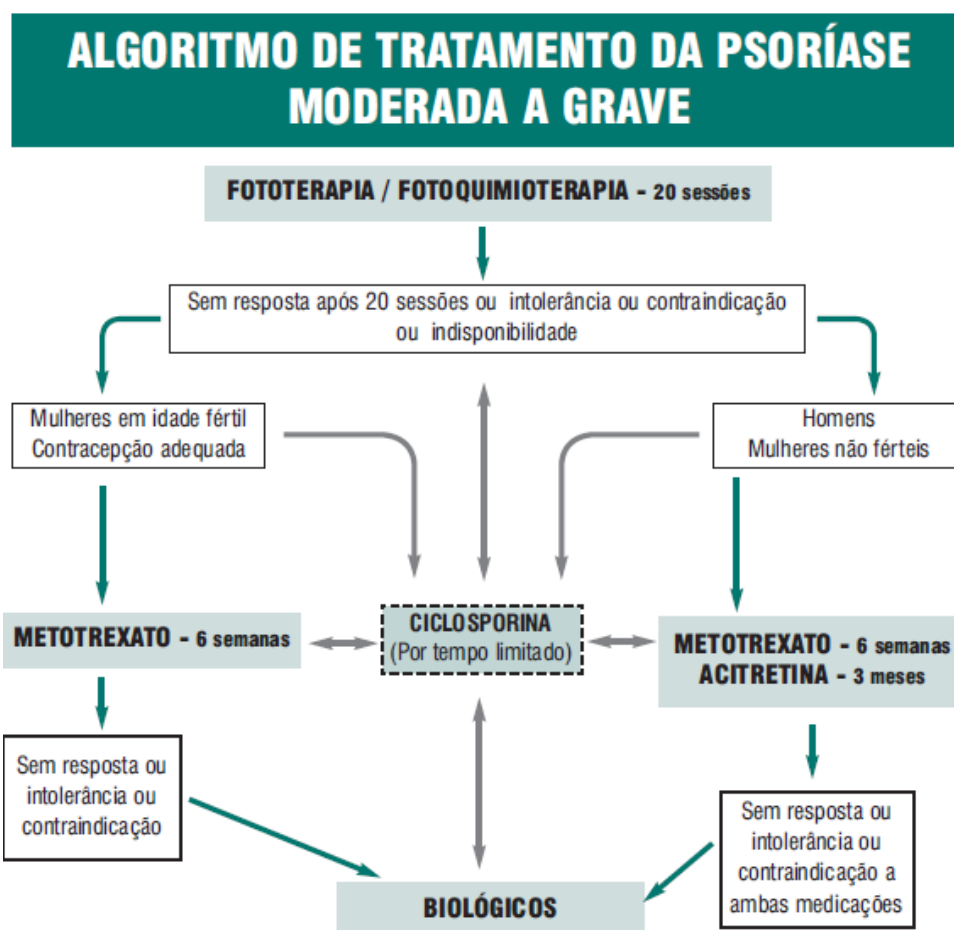


Figura 1. Algoritmo da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase moderada a grave. Retirado do Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2012)

1.1.4. Avaliação da atividade da doença

A maioria dos ensaios clínicos sobre psoríase incluíram apenas pacientes com psoríase em placa, com isso utilizaram instrumentos de atividade da doença específicos para esse tipo da doença que não são aplicáveis às demais formas da doença, menos frequentes (MENTER *et al.*, 2008).

Dentre os instrumentos utilizados para avaliar a atividade da doença, o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é uma ferramenta que combina a gravidade do quadro, segundo a extensão de eritema, endurecimento e descamação, com a porcentagem do corpo acometida pelas lesões (Quadro 1) (FREDRIKSSON *et al.*, 1978). Essa ferramenta é frequentemente utilizada em ensaios clínicos, porém pouco utilizada na prática. Nesses estudos geralmente calcula-se o PASI, antes, durante e após o tratamento para determinar como as lesões cutâneas responderam à terapia empregada. Uma melhora de 75% no PASI (PASI75) em pacientes com lesões de pele graves geralmente é utilizada como referência de eficácia em ensaios clínicos (MENTER *et al.*, 2008; SBD, 2009)

Quadro 2. Elementos para o cálculo do escore do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)[#]

Elementos	Unidade			
	Cabeça	MMSS	Tronco	MMII
1. Eritema*	0-4	0-4	0-4	0-4
2. Infiltração*	0-4	0-4	0-4	0-4
3. Descamação*	0-4	0-4	0-4	0-4
4. 1 + 2 + 3	0-12	0-12	0-12	0-12
5. Área acometida (%) ^α	1-6	1-6	1-6	1-6
6. 4 x 5				
7. Constante	0,1	0,2	0,3	0,4
8. 6* constante				
9. TOTAL (Soma dos produtos de 7 em cada unidade)	0-72			

Fonte: FREDRIKSSON *et al.*, 1978

[#] Mostra os valores que cada elemento pode assumir

*Gradação: ausente (0), leve (1), moderada (2), grave (3), muito grave (4)

^α Gradação: 1, <10%; 2, 10-<30%; 3, 30-<50%; 4, 50-<70%, 5, 70-<90%, 6, 90-100%

MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores

A “avaliação global da doença” é a avaliação realizada pelo médico de uma lesão em especial, a lesão alvo, ou do quadro cutâneo como um todo. A

avaliação é pontuada por uma escala de 0 a 7, sendo 0 considerado limpo e valores de 1-6 determinam a gravidade da doença (MENTER *et al.*, 2008).

O impacto da psoríase sobre a qualidade de vida e a funcionalidade podem ser medidos por instrumentos genéricos, como o EuroQol-5D (EQ-5D) e o *Short Form 36 health survey questionnaire* (SF-36) para qualidade de vida e o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) para funcionalidade. O impacto sobre a qualidade de vida também pode ser medido por instrumentos específicos como o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Esse instrumento consiste de dez questões sobre seis domínios (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relacionamento pessoal e tratamento). As respostas variam de 0, não afetado, a 3, muito afetado, o que resulta num total de 0-30, sendo que menores valores correspondem a melhor qualidade de vida (FELDMAN *et al.*, 2005; MENTER *et al.*, 2008).

1.2. Artrite Psoriásica

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartropatia inflamatória soronegativa associada à psoríase, caracterizada por rigidez, dor, inchaço, endurecimento das articulações e entesite, inflamação no local no qual o tendão ou ligamento se insere no osso (êntese). Também é comum a ocorrência de dactilite, ou “dedo em salsicha”, que é a combinação de entesite e sinovite envolvendo todo o dedo (GOTTLIEB *et al.*, 2008).

A doença é autoimune de etiologia desconhecida, e assim como ocorre na psoríase, fatores ambientais, tais como traumas, movimentos repetitivos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e infecções bacterianas podem predispor o desenvolvimento da doença (RODGERS *et al.*, 2010). Os sintomas de AP variam de leves a graves, sendo que a gravidade da doença de pele não está relacionada com a gravidade do acometimento articular (GOTTLIEB *et al.*, 2008; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

A AP é uma doença progressiva, que pode variar de um quadro de sinovite leve até artropatia erosiva progressiva grave, observada em 40% a 60% dos pacientes. Pesquisas apontam que pacientes com doença oligoarticular podem

progredir para a doença poliarticular ao longo do tempo (GOTTLIEB *et al.*, 2008; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012). O aumento do número de articulações inflamadas e da atividade da doença estão relacionados à piora de funcionalidade (HUSTED *et al.*, 2007).

A AP impacta de forma significativa a vida dos pacientes, diminuindo sua capacidade de desenvolver atividades cotidianas e reduzindo sua qualidade de vida. Pacientes com AP apresentam pior qualidade de vida que pacientes com psoríase, provavelmente pela dupla carga que lhes imprime a doença de pele e o envolvimento articular (LEE *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2011).

1.2.1. Epidemiologia

A AP, diferentemente de outros tipos de artrite, não apresenta incidência maior em um dos sexos e ocorre por volta dos 45 anos de idade (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012). A AP afeta de 0,3 a 1,0% da população mundial, e até 30% dos indivíduos acometidos pela psoríase (GLADMAN *et al.*, 2005). No Brasil, estudo transversal conduzido em 28 centros universitários investigou 1.036 pacientes com espondiloartropatias. A espondilite anquilosante foi o diagnóstico mais frequente (72,3%), seguida por AP, diagnosticada em 13,7% dos casos (SAMPAIO-BARROS 2011).

1.2.2. Diagnóstico e apresentação clínica

O critério mais utilizado para o diagnóstico da doença foi desenvolvido por Moll e Wright em 1973. Esse critério leva em consideração: i) presença de artrite inflamatória (artrite periférica e/ou sacroileíte ou espondilite); ii) presença de psoríase; iii) ausência de fator reumatoide no soro. Por esse critério, os pacientes com AP podem ser classificados em cinco subtipos de acordo com a manifestação articular da doença, entretanto há dificuldade em definir os pacientes em apenas um grupo (ROSEN *et al.*, 2011; TILLET *et al.*, 2012).

Subtipos de classificação da AP segundo Moll e Wright (1973):

- Forma oligoarticular – Atinge menos que cinco articulações, particularmente as grandes, como joelhos e tornozelos, e unhas. Pode

envolver também pequenas articulações das mãos e pés. Esta é a forma inicial da doença mais comum;

- Forma poliarticular – Pode assemelhar-se à artrite reumatoide. Pode evoluir com deformidades articulares. Envolve mãos, pés, joelhos e tornozelos;
- Acometimento das articulações distais dos dedos. Esse acometimento, juntamente com a oncodistrofia é o único envolvimento que constitui um padrão característico de AP (GOTTLIEB *et al.*, 2008; LOVE *et al.*, 2010);
- Forma mutilante – Associada às grandes destruições nas articulações, principalmente mãos e pés; e
- Espondilite – Envolvimento das articulações do esqueleto axial, principalmente as da coluna.

Aproximadamente 95% dos pacientes com AP apresentam envolvimento das articulações periféricas, predominantemente os pacientes com a forma poliarticular. Cerca de 5% dos pacientes apresenta envolvimento exclusivamente axial, enquanto que 20 a 50% dos pacientes apresentam envolvimento da espinha e das articulações periféricas (GOTTLIEB *et al.*, 2008)

Apesar das lesões de psoríase serem um importante indicador para o diagnóstico diferencial de AP, a ausência dessas lesões não exclui, necessariamente, o diagnóstico da doença. A *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) é utilizada para fins diagnósticos, sendo que a presença de psoríase não é obrigatória. Para diagnosticar a AP segundo esses critérios, o paciente deve apresentar doença inflamatória articular (articulação periférica ou axial; ou entesite) e somar no mínimo 3 pontos ou mais dentre cinco categorias (Quadro 3). Esse método tem especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4% (TAYLOR *et al.*, 2006).

Quadro 3. Categorias para diagnóstico de artrite psoriásica segundo a *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*

Categoria	Pontuação (se presente)
1. Evidência de psoríase	
Atual	2
História pessoal prévia	1
História familiar	1
2. Presença de distrofia psoriásica ungueal, incluindo oncolise, corrosão, e hiperqueratose	1
3. Soronegatividade para fator reumatoide	1
4. Dactilite presente ou história de dactilite	1
5. Evidência radiográfica de nova formação óssea justarticular em filmes de mãos ou pés	1

Fonte: TAYLOR *et al.*, 2006

1.2.3. Tratamento

Segundo a *European League Against Rheumatism (EULAR)* o principal objetivo do tratamento de AP é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde por meio do controle de sintomas, prevenção de dano estrutural e normalização da funcionalidade (GOSSEC *et al.*, 2012).

As recomendações da EULAR para o tratamento de AP são divididas em quatro fases. Na primeira, recomenda-se que pacientes com prognóstico favorável sejam tratados com AINE e/ou injeção intra-articular de corticosteroides; e em caso de falha, devem iniciar uma segunda fase. Nessa fase, utilizam-se medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, primeiramente, metotrexato, ou, no caso de contraindicação, leflunomida, sulfassalazina ou ciclosporina. No caso de falha, para pacientes sem prognóstico desfavorável, recomenda-se a troca de MMCD sintético ou associação desses medicamentos. Já para pacientes com prognóstico desfavorável, e no caso de envolvimento predominantemente axial ou entesite grave, deve-se iniciar a terceira fase com uso de medicamento biológico anti-TNF ± MMCD sintético. Na quarta fase, pode-se trocar o medicamento anti-TNF por outro da mesma classe (GOSSEC *et al.*, 2012).

São considerados indicadores de pior prognóstico para a doença a presença de histórico familiar, grande extensão do quadro cutâneo, início precoce da

doença, sexo feminino e a presença de marcadores genéticos (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

1.2.4. Avaliação da atividade da doença

Apesar das diferenças entre AP, artrite reumatoide e espondilite anquilosante observa-se que muitas das medidas de avaliação de atividade da doença utilizadas na AP são aquelas elaboradas e amplamente empregadas para a artrite reumatoide e espondilite anquilosante (TILLET *et al.*, 2012). Em ensaios clínicos, as medidas mais utilizadas para avaliação da evolução da doença são o critério de melhora avaliado segundo o *American College of Rheumatology* (ACR) (Quadro 4) e o *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). A contagem de articulações, que é um dos critérios individuais de ACR e de PsARC, foi adaptada para incluir articulações normalmente acometidas na AP e não acometidas na artrite reumatoide (MEASE *et al.*, 2005).

Para alcançar melhora de 20% no Critério de Resposta da ACR (ACR20) o paciente deve apresentar 20% de melhora em relação à avaliação inicial na contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, e 20% de melhora em três de cinco outros itens. Para alcançar ACR50 ou ACR70, o paciente deve apresentar melhora de 50% e 70% nos mesmos critérios (GLADMAN *et al.*, 2005).

Quadro 4. Critérios de resposta segundo o *American College of Rheumatology* (ACR)

Domínio	Critério individual
Paciente	Avaliação global da doença pelo paciente (VAS)
	Avaliação da dor (VAS)
	HAQ
Médico	Avaliação global da doença pelo médico (VAS)
	Contagem de articulações edemaciadas
	Contagem de articulações doloridas
Bioquímico	Velocidade de Hemossedimentação Ou Proteína-C Reativa

Fonte: GLADMAN *et al.*, 2005

HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; VAS, *Visual Analogue Scale* - Escala Visual Analógica

O PsARC, assim como o ACR, é uma medida composta, sendo considerado responsivo o paciente que alcançar melhora em 30% na contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas (um dos dois é requerido), e melhora

de um ponto na avaliação global da doença pelo médico ou pelo paciente numa escala de 0-5 (Quadro 5). Além disso, o paciente não pode ter piora em nenhum dos critérios (MEASE *et al.*, 2005). Uma limitação dessa medida é ter sido desenvolvida para a avaliação da evolução da artrite, e com isso não leva em consideração as medidas de avaliação da psoríase (RODGERS *et al.*, 2011).

Quadro 5. Critérios de resposta segundo o *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC)

Domínio	Critério
Paciente	Avaliação global da doença pelo paciente (escala de 0-5)
Médico	Avaliação global da doença pelo médico (escala de 0-5)
	Contagem de articulações edemaciadas
	Contagem de articulações doloridas

Fonte: RODGERS *et al.*, 2011.

O *Disease Activity Score* (DAS) foi desenvolvido inicialmente para uso em pacientes com artrite reumatoide avaliando 44 (DAS) ou 28 articulações (DAS-28) (Quadro 6). Para a avaliação de pacientes com AP o número de articulações dolorosas consideradas aumenta para pelo menos 68 e o número de articulações edemaciadas para pelo menos 66. O DAS leva em consideração além da contagem de articulações, a velocidade de hemossedimentação (VHS). Esse score, diferentemente dos critérios de ACR e o PsARC, que são capazes de indicar mudanças entre duas avaliações, é capaz de representar o estado atual do paciente (MEASE *et al.*, 2005; GOTTLIEB *et al.*, 2008).

Quadro 6. Critério de resposta do *Disease Activity Score* (DAS)

DAS na avaliação	DAS28 na avaliação	Melhora em relação ao valor inicial		
		≤ 1,2	> 0,6 e <1,2	≤0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	Boa resposta		
> 2,4 e ≤ 3,7	> 3,2 e ≤ 5,1	Resposta moderada		
> 3,7	> 5,1	Sem resposta		

Fonte: FRANSEN e VON RIEL, 2005.

O acometimento espinhal pode ser avaliado por ferramentas da espondilite anquilosante, como o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

(BASDAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) e a melhora de 20%, 40% e 5/6 no índice *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (MEASE *et al.*, 2005). A resposta ASAS20 é definida como a redução de pelo menos 20% e 10 mm (escala visual analógica 0-100) em pelo menos três dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, dor lombar, funcionalidade e inflamação (sem piora de mais de 20% e 10 mm no quarto domínio). A resposta ASAS40, determinada como melhora de 40% e 20 mm em três domínios sem piora na inflamação (intensidade e duração da rigidez matinal). A resposta ASAS5/6, criada para os ensaios clínicos de medicamentos biológicos, é definida como melhora maior ou igual a 20% em cinco dos seis domínios: avaliação global do paciente, dor lombar, funcionalidade, inflamação, proteína C reativa (ou velocidade de hemossedimentação) e mobilidade vertebral (ZOCHLING *et al.*, 2005).

Para avaliar radiograficamente o dano articular, as articulações podem ser analisadas utilizando o escore de Sharp modificado para os efeitos específicos da doença como o alargamento do espaço articular, periostite e reabsorção. Também pode ser utilizado o escore de Sharp modificado por van der Heijde ajustado para a avaliação de subluxação, anquilose, osteólise e fenômeno “*pencil in cup*” (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2005).

O acometimento cutâneo pode ser mensurado segundo ferramentas próprias da psoríase como o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e pela avaliação global da doença pelo médico, já mencionados anteriormente (FELDMAN *et al.*, 2005). A qualidade de vida pode ser avaliada pelo SF-36, EQ-5D, e por medidas específicas como o DLQI. A funcionalidade pode ser avaliada pelo HAQ e a fadiga pela *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) (MEASE *et al.*, 2005).

1.3. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional teve início em 1982 e fornecia medicamentos para o tratamento de pacientes

transplantados e renais crônicos. Em 1993 foram disponibilizados 15 fármacos em 31 apresentações (CARIAS *et al.*, 2011).

Em 2002 houve um aumento do elenco de medicamentos, com a inclusão de 64 fármacos em 155 apresentações. Além disso, entre 2001 e 2002 o Ministério da Saúde publicou os primeiros Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (CARIAS *et al.*, 2011). À época foram contempladas 30 doenças, dentre elas a psoríase, com o fornecimento da acitretina e ciclosporina (BRASIL, 2002).

Em novembro de 2009, com a publicação da Portaria nº 2981 o Programa passa a ser denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e passam a ser atendidas 288 doenças. Com essa portaria são definidas as normas de acesso ao Componente, e são definidos os grupos de financiamento, com reponsabilidades partilhadas entre os entes federativos (BRASIL, 2009).

É com essa portaria que a artrite psoriásica passa a ser contemplada com o fornecimento dos medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Além disso, são disponibilizados os MMCD sintéticos ciclosporina, leflunomida, metotrexato (também fornecido para psoríase em formulação injetável) e a sulfassalazina (BRASIL, 2009). A Portaria nº 3.439 revoga a anterior, ao alterar algumas denominações e dispositivos dos anexos (Quadros 7, 8 e 9) (BRASIL, 2010).

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito por meio da abertura de um Processo Administrativo pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Esse Processo contém informações cadastrais do paciente, como CPF e comprovante de residência, documentos que comprovem a necessidade do uso do medicamento (relatório médico e exames) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME). Essa documentação é analisada por um avaliador independente e o processo pode ser indeferido, deferido ou devolvido de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Em caso de deferimento, o LME origina uma

Autorização de Procedimento Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC), que corresponde a três faturamentos/dispensações (BRASIL, 2010).

A APAC foi implantada em 1996 com o objetivo de aprimorar o controle e a avaliação dos procedimentos considerados de alta complexidade/custo e para individualizar o registro das informações o possibilitar o acompanhamento dos usuários submetidos a esses procedimentos (BRASIL, 1996). Em 1999 a sistemática da APAC é implantada para o ressarcimento de todos os medicamentos do Programa/CEAF (BRASIL, 1999).

Em outubro de 2013 a definição dos grupos de financiamento é reelaborada. O grupo de medicamentos com financiamento do Ministério da Saúde, Grupo 1, é definido para atender à maior complexidade do tratamento da doença; à refratariedade ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento; os medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o CEAF; e os medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. O Grupo 2, com financiamento dos Estados, é definido para atender uma menor complexidade do tratamento da doença em relação ao Grupo 1; e a refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento. O Grupo 3, com financiamento dos Municípios é definido de acordo com os medicamentos constantes no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e indicados pelos PCDT como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas pelo CEAF (BRASL, 2013a).

Quadro 7. Grupos de financiamento e aquisição de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica segundo a Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010*

Grupo	Especificação
1A	Financiamento e aquisição pelo Ministério da Saúde (aquisição centralizada)
1B	Financiamento pelo Ministério da Saúde e aquisição pelos Estados (transferência de recursos financeiros)
2	Financiamento e aquisição pelos Estados
3	Medicamentos cuja dispensação é de responsabilidade dos municípios e Distrito Federal para tratamento das doenças contempladas neste Componente.

* A definição dos grupos foi revogada pela Portaria 1.554 de 30 de julho de 2013, entretanto era a definição vigente no período de realização do Artigo 2 apresentado na página 87 desse volume.

Quadro 8. Relação de Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão (CID-10) de psoríase e artrite psoriásica contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, segundo Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010*

CID-10	Descrição
L40.0	Psoríase vulgar
L40.1	Psoríase pustulosa generalizada
L40.4	Psoríase gutata
L40.8	Outras formas de psoríase
M07.0	Artropatia psoriásica interfalangiana distal
M07.3	Outras artropatias psoriásicas

* A definição dos grupos foi revogada pela Portaria 1.554 de 30 de julho de 2013, entretanto era a definição vigente no período de realização do Artigo 2 apresentado na página 87 desse volume.

Quadro 9. Medicamentos fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para psoríase e artrite psoriásica, subgrupo químico e grupo de financiamento correspondente segundo Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010*

Doença	Medicamento	Subgrupo químico¹	Grupo de Aquisição
Psoríase	Acitretina 10 mg (cápsula)	Retinoides para tratamento da psoríase	1B
	Acitretina 25 mg (cápsula)		1B
Psoríase e artrite psoriásica	Ciclosporina 10 mg (cápsula)	Inibidores da calcineurina	2
	Ciclosporina 25 mg (cápsula)		2
	Ciclosporina 50 mg (cápsula)		2
	Ciclosporina 100 mg (cápsula)		2
	Ciclosporina 100 mg/ml solução oral (frasco de 50 mL)		2
	Metotrexato 2,5 mg (comprimido)	Outros imunossupressores	2
Artrite psoriásica	Leflunomida 20 mg (comprimido)	Imunossupressores seletivos	1B
	Sulfassalazina 500 mg (comprimido)	Ácido aminossalicílico e agentes similares	2
	Adalimumabe 40 mg injetável (seringa preenchida)	Anti-TNF	1A
	Etanercepte 25 mg injetável (frasco-ampola)	Anti-TNF	1A
	Etanercepte 50 mg injetável (frasco-ampola)	Anti-TNF	1A
	Infliximabe 10 mg/mL injetável (frasco-ampola com 10 mL)	Anti-TNF	1A

* A definição dos grupos foi revogada pela Portaria 1.554 de 30 de julho de 2013, entretanto era a definição vigente no período de realização do Artigo 2 apresentado na página 87 desse volume.

¹ World Health Organization. The Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) and the Defined Daily Dose (DDD). Disponível em: <www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acessado em: 25 de abril de 2014.

Anti-TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral α

1.3.1. Incorporação de Tecnologias no SUS

Até 1999, não existiam normas específicas para a composição da lista de medicamentos a serem fornecidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Todas as inclusões de medicamentos eram realizadas com base em pareceres técnicos elaborados por consultores contratados pelo Ministério da Saúde. Em outubro de 1999, foi criada a Comissão de Assessoria Farmacêutica, com a finalidade de estabelecer critérios técnicos para seleção, inclusão, exclusão e substituição de medicamentos excepcionais da tabela do SUS (CARIAS *et al.*, 2011).

Em dezembro de 2005 foi criada a Comissão para Elaboração da Política de Gestão de Tecnologias, que teve prazo de dois meses para a elaboração de proposta de política de gestão das tecnologias no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2005). Em janeiro do ano seguinte foi publicada a Portaria nº152, que apresenta o fluxo para incorporação de tecnologias e é criada a Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC). O fluxo compreende desde o recebimento da solicitação de incorporação, a avaliação da CITEC conforme a existência de sólidas evidências científicas preliminares de efetividade da tecnologia proposta, até a conclusão sobre a admissibilidade da tecnologia no SUS, e encaminhamento da recomendação ao Ministro da Saúde (BRASIL, 2006).

Em 2008, fica explicitada a necessidade de o solicitante apresentar relatório técnico com as evidências científicas relativas à eficácia, efetividade e segurança, comparativas em relação a tecnologias já incorporadas, e estimativas de impacto econômico. Quando houver alegação pelo solicitante de benefícios terapêuticos e custos adicionais em relação às tecnologias já incorporadas, devem ser apresentados estudos de avaliação econômica. Além disso, o fluxo para incorporação é alterado permitindo pedido de reconsideração pelo solicitante (BRASIL, 2008).

A Portaria nº 2.981 que aprovou o CEAF estabeleceu que a incorporação, exclusão ou substituição de medicamentos, ou ampliação da cobertura para medicamentos já padronizados ficaria a cargo da CITEC. E estabeleceu também que a incorporação definitiva do medicamento ocorre somente após

publicação da versão final do PCDT específico pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009).

Em abril de 2011 foi promulgada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa Lei define novos critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde. E define, ainda, a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) que tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração dos PCDT (BRASIL, 2011a).

O 13º Relatório de Recomendação da CONITEC, de junho de 2012, avaliou os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustekinumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave refratária à fototerapia e ao tratamento local e sistêmico (medicamentos sintéticos), já disponíveis pelo SUS. A Comissão considerou frágeis as evidências científicas disponíveis e recomendou a não incorporação desses medicamentos. Segundo o relatório, para a incorporação desses medicamentos ainda são necessários estudos de melhor qualidade metodológica, que sejam avaliados com comparador ativo, e com tempo de observação compatível com o perfil crônico da doença (BRASIL, 2012a).

Em novembro de mesmo ano, a CONITEC publicou o 43º Relatório de Recomendação, que avaliou a possibilidade de incorporação do medicamento golimumabe para o tratamento de AP. No SUS, o uso de golimumabe, assim como os medicamentos biológicos já incluídos (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), estaria reservado apenas aos pacientes que apresentassem falha terapêutica a MMDC sintéticos. A CONITEC não recomendou a incorporação do golimumabe, uma vez que as evidências apresentadas foram consideradas frágeis - o único estudo avaliado incluiu também pacientes que não apresentaram falha ao tratamento com MMCD. Além disso o estudo de impacto orçamentário apresentado pelo solicitante da incorporação baseou-se em dados de um estudo de pacientes com espondilite anquilosante e não com AP (BRASIL, 2012c).

1.3.2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Apesar da psoríase ser contemplada pelo CEAF desde 2002, não havia PCDT que orientasse e regulasse o acesso aos medicamentos até recentemente. A Consulta Pública nº 09 de 28 de agosto de 2012 foi conduzida para a elaboração do PCDT, o qual foi publicado no Diário Oficial da União no dia seis de novembro de 2013, como anexo da Portaria nº 1.229 (BRASIL, 2012b; 2013b). Dos fármacos incluídos pelo PCDT (Quadro 10), a maioria já era disponibilizada pelo CEAF para o tratamento de psoríase desde 2010 (BRASIL, 2010).

No PCDT, a psoríase é dividida em leve, quando ocupa até 5% da superfície corporal e moderada à grave, quando ocupa 10% ou mais da superfície corporal, ou PASI, índice que mede a gravidade e extensão da psoríase ou DLQL (medida específica de qualidade de vida) superiores a 10. Para os casos leves, o PCDT indica tratamento tópico com emolientes associados a corticosteroides tópicos, pomada de alcatrão ou de ácido salicílico, e calcipotriol. Para os casos moderado a graves, é recomendado o uso de terapia tópica associada à fototerapia/fotoquimioterapia e tratamento sistêmico.

Quadro 10. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Psoríase, e disponibilidade no SUS antes de sua publicação

Princípio ativo	Forma farmacêutica	Disponibilidade desde 2010
Ácido salicílico	pomada 5%	√
Alcatrão mineral	pomada 1%	√
Clobetasol	creme 0,05%	
	solução capilar 0,05%	
Dexametasona	creme 0,1%	√
Calcipotriol	pomada 0,005%	
Acitretina	cápsulas de 10 mg	√
	cápsulas de 25 mg	√
Metotrexato	comprimidos de 2,5 mg	
	ampola 50mg/2mL	√
Ciclosporina	cápsulas de 10 mg	√
	cápsulas de 25 mg	√
	cápsulas de 50 mg	√
	cápsulas de 100 mg	√
	solução oral 100 mg/mL	√

Fontes: BRASIL, 2010; 2011b; 2013b

Em cinco de fevereiro de 2014 foi publicada a Consulta Pública nº 2 para a formulação de PCDT para o tratamento de AP (BRASIL, 2014). Nesse

Protocolo o algoritmo de tratamento de AP é dividido entre acometimento periférico e axial. Para o acometimento periférico é previsto o uso de AINE, seguido por glicocorticoide após um mês se ocorrer falha. Após dois meses, no caso de resposta insatisfatória, inicia-se o uso de MMCD sintéticos. Após três meses, se a resposta não for adequada o MMCD poderá ser trocado ou associado a outro MMCD sintético. Se após seis meses a associação não se mostrar efetiva, pode-se iniciar o tratamento com medicamentos biológicos associados ou não ao metotrexato ou ciclosporina. No caso de predominância de sintomas axiais, após falha ao AINE, inicia-se o uso de sulfassalazina ou anti-TNF.

Quadro 11. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Psoriásica, que esteve sob consulta pública até março de 2014, e disponibilidade no SUS

Princípio ativo	Forma farmacêutica	Disponibilidade desde 2010
Ibuprofeno	comprimido revestido 200mg	√
	comprimido revestido 300 mg	√
	comprimido revestido 600 mg	√
Naproxeno	comprimido 250 mg	
	comprimido 500 mg	
Prednisona	comprimido 5 mg	√
	comprimido 20 mg	√
Metilprednisolona	ampola 40mg/2mL	√
Ciclosporina	cápsulas 10 mg	√
	cápsula 25 mg	√
	cápsula 50 mg	√
	cápsula 100 mg	√
	Solução oral 100 mg/mL	√
Leflunomida	comprimidos de 20 mg	√
Sulfassalazina	comprimidos de 500 mg	√
Metotrexato	comprimidos de 2,5 mg	√
	Injetável 50mg/2mL	√
Adalimumabe	seringa preenchida de 40 mg	√
Etanercepte	frasco-ampola de 25 mg	√
	frasco-ampola 50 mg	√
Infliximabe	frasco-ampola com 100 mg/10 mL	√

Fontes: BRASIL 2010; 2011b; 2014

1.3.3. Perfil da população atendida e gastos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O perfil dos usuários e o gasto do SUS com medicamentos têm sido alvo de investigação e debate.

Acurcio *et al.* (2011) verificaram que no período de 2000 a 2004, 63,5% dos pacientes atendidos era mulher, e a idade mediana foi de 48 anos. Os diagnósticos mais prevalentes no início do tratamento estavam agrupados no capítulo das doenças do aparelho geniturinário (22,10%), seguido das doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (21,69%) e das doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (13,87%). Estes três capítulos englobaram 55,66% de todos os diagnósticos.

Vieira (2009) avaliou os gastos do Ministério da Saúde com programas de medicamentos de 2002 a 2007. Não foram incluídos na análise dos gastos os medicamentos de uso exclusivo hospitalar e para o tratamento de câncer. Foi observado crescimento dos gastos no período, sendo o aumento mais expressivo concernente aos medicamentos do CEAF, denominado no período “Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional”. Com valores atualizados para 2007, em 2003 o total do gasto foi de R\$555.196.908,09 passando para R\$1.956.332.705,60 em 2007, um aumento de 252%. Esse aumento é ainda mais visível quando se compara com o crescimento de 9,6% do gasto em saúde no período de 2002 a 2006 (VIEIRA e MENDES, 2007).

Carias *et al.* (2011) avaliaram especificamente os gastos com o CEAF no período de 2000 a 2007. Foram verificadas diferenças entre as regiões do país com relação aos gastos anuais *per capita*. Maiores gastos anuais *per capita* foram observados na região Sudeste e os menores na região Norte. No período de 2000 a 2007, o Sudeste apresentou gasto *per capita* de R\$5,69 (2000) e R\$11,00 em (2007), e na região Norte, R\$1,14 (2000) e R\$1,80 (2007). Verificou-se aumento da cobertura do CEAF no período, e o maior gasto foi atribuído à doença renal crônica e prevenção da rejeição de órgãos.

Brandão *et al.* (2011) avaliaram os gastos do CEAF de 2000 a 2004. Os autores foram os primeiros a apresentarem uma análise centrada no paciente ao utilizarem a técnica de pareamento determinístico-probabilístico das bases de dados do SUS. Essa técnica permitiu que cada paciente fosse univocamente identificado nas bases de dados e acompanhado no seu trajeto dentro do Sistema (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007). Nos cinco anos analisados foram atendidos 661.419 usuários, sendo a maioria (63,5%) mulheres, e a idade mediana foi de 47 anos. O gasto total com medicamentos foi de R\$2.931.351.490,21 e o gasto total *per capita* foi de R\$4.794,34 ± 20.992,21 (mediana de R\$1.006,22). O gasto mensal *per capita* com medicamentos foi maior em indivíduos do sexo masculino e para indivíduos com até 47 anos de idade. 57,7% dos pacientes apresentavam diagnósticos agrupados nos capítulos da CID-10 referentes às doenças do aparelho geniturinário, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas.

Costa *et al.* (2014) avaliaram os gastos do SUS com medicamentos para o tratamento de artrite reumatoide no período de 2003 a 2006 e utilizaram a mesma técnica empregada por Brandão *et al.* (2011). Os autores observaram que os gastos com o medicamento biológico infliximabe, único da classe disponibilizado à época, foram superiores aos gastos com MMCD sintéticos durante todo o período de acompanhamento, e corresponderam a 58,7% do valor total despendido com medicamentos no primeiro ano de seguimento e 68,8, 73,3 e 67,6% nos anos subsequentes. Durante o período de acompanhamento foram gastos R\$52.324.150,43 apenas com o infliximabe.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) no tratamento de artrite psoriásica em adultos; e caracterizar o perfil dos pacientes e os gastos associados ao tratamento medicamentoso de psoríase e artrite psoriásica em Minas Gerais em uma coorte histórica de usuários, no período de março de 2010 a fevereiro de 2013.

2.2. Objetivos específicos

- ❖ Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados e de estudos observacionais para avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança dos medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) no tratamento de artrite psoriásica em adultos;
- ❖ Descrever e analisar o perfil demográfico dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo CEAF em Minas Gerais, de março de 2010 a fevereiro de 2013;
- ❖ Caracterizar os gastos do SUS com o tratamento medicamentoso dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo CEAF em Minas Gerais, no período estudado.

3. ARTIGO 1 - Tratamento de artrite psoriásica com anti-TNF: Revisão sistemática e metanálise de eficácia, efetividade e segurança

Esse artigo foi publicado no periódico Rheumatology International (Adendo 1).

Resumo

Foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise sobre a eficácia e segurança dos medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe utilizados no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica (AP). Adicionalmente, foram apresentados resultados do uso dos anti-TNF no “mundo real”. Estudos que comparessem anti-TNF entre si ou contra controle foram buscados as bases de dados Embase, Medline, Central Cochrane e LILACS até 08/11/2013. Foram incluídos nove ensaios clínicos controlados e randomizados e seis estudos observacionais. As respostas ACR20, ACR50, PsARC e PASI75 foram alcançadas por mais pacientes que utilizaram anti-TNF que controle após 24 semanas de acompanhamento. Mais participantes que utilizaram etanercepte e infliximabe alcançaram ACR70. Após todos os pacientes originalmente randomizados para placebo terem utilizado anti-TNF por pelo menos 24 semanas, foram observadas diferenças entre os grupos apenas com relação a ACR70. Desfechos radiográficos foram alcançados por mais pacientes que utilizaram anti-TNF, e esses resultados parecem ser tempo-dependentes – quanto mais tempo o paciente utiliza anti-TNF, melhor o resultado. Etanercepte e infliximabe apresentaram os piores resultados com relação à reação à aplicação, mas em geral os anti-TNF, nos regimes estudados, foram tão seguros quanto placebo/controle. Parece não haver diferença em relação à eficácia e à efetividade entre os anti-TNF, mas estudos de superioridade com comparação anti-TNF vs. anti-TNF ainda são necessários. Enquanto isso, outros fatores devem ser levados em conta na escolha do tratamento, como os custos e a conveniência do paciente.

Palavras-chave: Artrite Psoriásica; Espondiloartropatia; Revisão Sistemática; Metanálise; anti-TNF.

3.1. Introdução

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartropatia caracterizada pela associação com psoríase, artrite periférica ou axial, rigidez, e rigidez dos tendões e ligamentos [1]. A AP afeta de 0,3 a 1,0% da população mundial, e até 30% dos indivíduos acometidos pela psoríase, doença que ocorre em 1 a 2% da população mundial [2].

A diminuição da capacidade de desenvolver atividades cotidianas e a redução na qualidade de vida são uma preocupação para pacientes com AP. Estudos têm demonstrado que o perfil da saúde mental dos pacientes é pior que o dos pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante, muito provavelmente devido à dupla carga que lhes imprime a doença da pele e o envolvimento articular [3-6].

O principal objetivo do tratamento é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde em longo prazo, por meio do controle de sintomas, a prevenção de dano estrutural e a normalização da funcionalidade. Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) são utilizados para aliviar sinais e sintomas musculoesqueléticos em todas as fases de tratamento. Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos são utilizados para diminuir o processo inflamatório e a progressão da doença [7], porém com resultados modestos [8]. Os medicamentos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são utilizados nos casos de falha a MMCD e em pacientes com envolvimento predominantemente axial ou entesite grave [7].

Com esse estudo propõe-se apresentar uma revisão completa e atualizada sobre a eficácia e segurança dos medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe utilizados no tratamento de AP ativa. Adicionalmente são apresentados resultados de estudos observacionais para revelar os resultados desses anti-TNF no “mundo real”.

3.2. Material e métodos

Em acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane [9], foi conduzida uma revisão sistemática (RS) por meio da coleta de toda a evidência empírica que se conformou aos critérios de elegibilidade previamente

estabelecidos. Metanálise foi utilizada para sumarizar estatisticamente os resultados dos estudos incluídos. O manuscrito foi preparado utilizando as recomendações da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis Statement as reporting guidance*) [10]. A PRISMA é utilizada para garantir que os autores de RS e metanálises reportem de forma transparente e completa os resultados encontrados.

3.2.1. Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos), que comparassem anti-TNF entre si ou com controle quanto a eficácia, efetividade e segurança do tratamento de AP em pacientes com idade superior a 18 anos. Estudos com amostra inferior a 30 participantes, estudos piloto e estudos de comparação de dose foram excluídos.

3.2.2. Busca dos estudos

As bases de dados Embase, Central (*Cochrane Register of Controlled Trials*), Medline (via PubMed) e LILACS foram investigadas para identificar artigos potencialmente elegíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português, até o dia 08/11/2013. A estratégia de busca incluiu os termos MeSH (Medical Searching Headings): “arthritis, psoriatic”, “adalimumab”, “TNFR-Fc fusion protein”, “golimumab”, “infliximab”; e seus sinônimos. Para literatura cinzenta foram investigados resumos de congressos e bancos de dissertações e teses. Foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos e de RS. Estudos em andamento e estudos não publicados foram pesquisados nas bases ClinicalTrials.gov e EU Clinical Trials Register.

3.2.3. Medidas de desfecho

Foram consideradas medidas de desfecho primárias as melhoras de 20, 50 e 70% segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) [11]. Os desfechos secundários foram PsARC [12], resposta EULAR [13], PASI70/75 [14], DAS28 [15], HAQ [16], SF-36 [17, 18], FACIT-F [19] e a ocorrência de eventos adversos (EA). Resultados de persistência (período desde o início até a descontinuação do tratamento) [20] também foram coletados.

3.2.4. Seleção dos estudos e extração de dados

Quatro autores (LLPL, JOC, HOJ e MMB) realizaram, de forma independente, a avaliação da elegibilidade e a coleta de dados – ambos foram realizados em duplicata e utilizando um formulário padrão. Quando necessário um terceiro revisor (AMA) solucionou as discordâncias.

3.2.5. Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

Dois autores (LLPL e JOC) avaliaram, de maneira independente, a qualidade metodológica dos ECR segundo a escala de Jadad modificada [21], na qual o estudo é pontuado de 0 a 6, sendo 6 a nota dada aos ensaios de melhor qualidade. O risco de viés dos ECR foi avaliado segundo a ferramenta da Colaboração Cochrane [22]. A qualidade metodológica dos estudos observacionais foi avaliada segundo a escala de New-Castle-Otawa [23], como recomendado pelo grupo de trabalho sobre métodos de estudos não-randomizados da Cochrane. Nessa escala, cada estudo é julgado em três domínios: seleção dos grupos; comparabilidade; e definição da exposição ou desfecho de interesse. A pontuação máxima é de 9 estrelas, sendo um estudo com score ≥ 6 considerado de alta qualidade. A concordância interavaliador para a análise da qualidade metodológica e do risco de viés foi calculada por meio da estatística *Kappa* [24], utilizando o software SPSS[®] 17 ($\kappa = 0,89 \pm 0,54$; concordância excelente). Os conflitos de interesse declarados pelos autores dos artigos também foram verificados, bem como os financiadores dos estudos. A possibilidade de viés de publicação foi avaliada por meio da análise visual do gráfico de funil considerando os resultados de ACR20 dos ECR. Quando há grande possibilidade de viés de publicação, a assimetria do gráfico de funil pode indicar a possibilidade de superestimação do efeito da intervenção. A assimetria também pode ser devida ao efeito de estudos pequenos; heterogeneidade e ao pequeno número de estudos incluídos.

3.2.6. Análise estatística

O software Review Manager[®] 5.1 foi utilizado para conduzir as metanálises segundo o modelo de efeitos randômicos. Foram consideradas com heterogeneidade substancial as análises com $I^2 > 40\%$ e valor p do teste de qui-quadrado [25]. As causas de heterogeneidade foram investigadas pela

exclusão de um estudo por vez, e verificação da mudança nos valores de I^2 e de p . Foram utilizados como medidas de associação, o risco relativo (desfechos dicotômicos) e a diferença das médias (desfechos contínuos) com intervalo de confiança de 95%. Foi realizada análise de subgrupo para avaliar a influência do uso de metotrexato (MTX) em associação ao anti-TNF.

3.3. Resultados

3.3.1. Inclusão de estudos

Dos 2.895 títulos verificados, 651 tiveram seus resumos lidos, e desses, 221 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Um total de 31 artigos, representando múltiplas publicações de nove ECR e seis estudos observacionais [26-32] cumpriram com o critério de inclusão dessa RS (Figura 1). Dentre os ECR, dois avaliaram adalimumabe [33-37], dois etanercepte [37-41], um golimumabe [42-46], e três infliximabe [47-55]. Todos os estudos foram duplo-cegos, com exceção de RESPOND [55] e ATTENO [56], que foram abertos. ATTENO [56] avaliou três anti-TNF: adalimumabe, etanercepte e infliximabe. No estudo de golimumabe foram extraídos os resultados do grupo de 50 mg. Dois estudos em andamento foram incluídos; ambos sobre golimumabe (Quadro suplementar 1). Nenhum dos estudos observacionais avaliou o golimumabe.

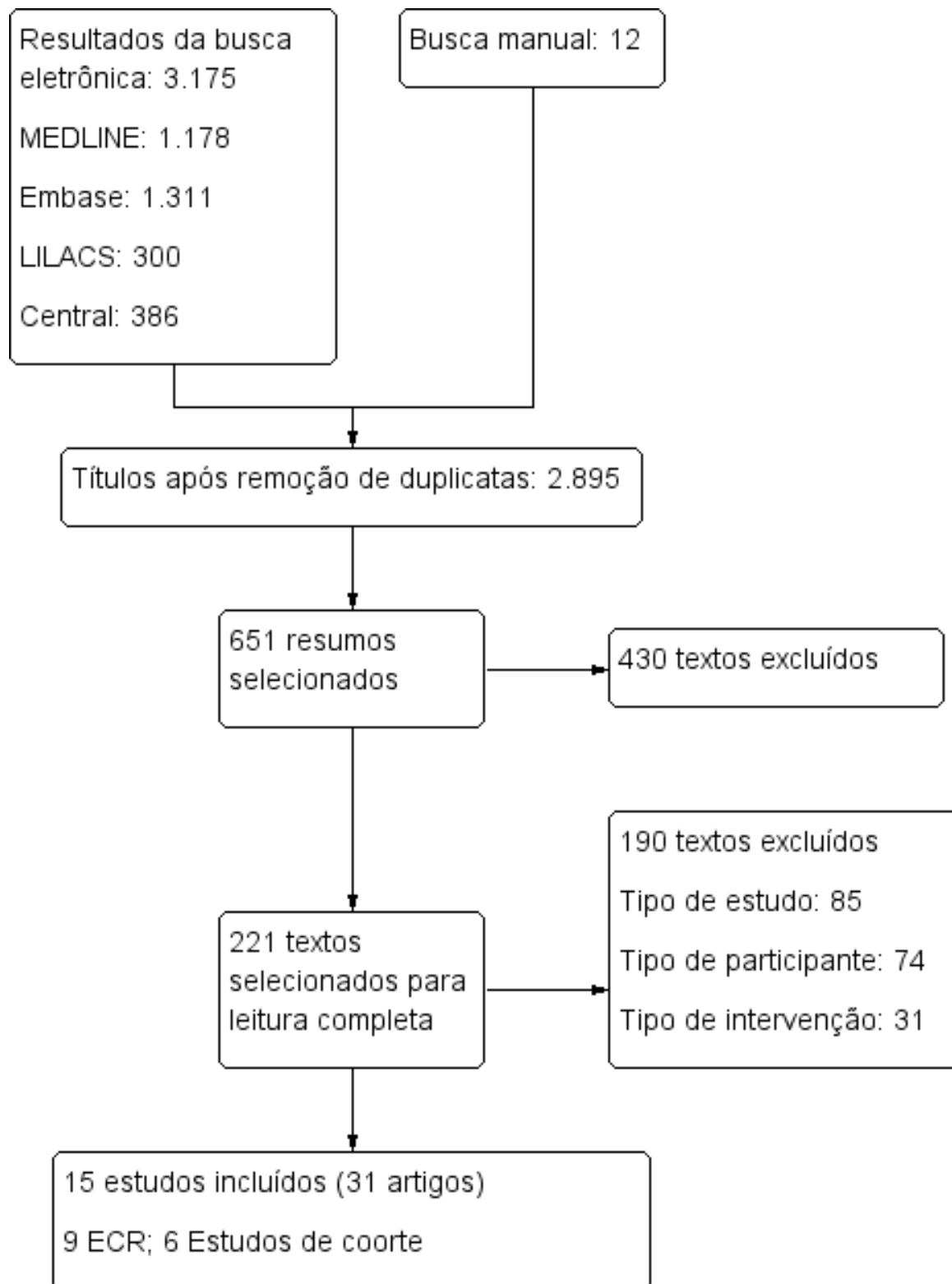


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

3.3.2. Características dos estudos

Os ECR que avaliaram adalimumabe, etanercepte e golimumabe incluíram pacientes com pelo menos três articulações dolorosas ou edemaciadas. Nos estudos de infliximabe o número de articulações foi igual a cinco. Em ATTENO [56] os pacientes deveriam cumprir com o critério de classificação CASPAR [57]. Com exceção de MEASE 2000 [38], RESPOND [55] e ATTENO [56], todos os ECR apresentaram uma fase fechada e controlada por placebo e uma aberta subsequente, na qual todos os participantes utilizaram anti-TNF (resultados de longo prazo). O uso prévio de MMCD sintético variou entre os estudos (Tabela 1 e Quadro Suplementar 2).

Dos seis estudos observacionais, cinco foram avaliações de registros [26-29, 31, 32] e um foi uma coorte prospectiva [30] na qual todos os pacientes preenchiam o critério do *European Spondylarthropathy Study Group* [58] e tinham apresentado falha a pelo menos, dois MMCD sintéticos (Tabela 2 e Quadro Suplementar 3). Os participantes dos ECR e dos estudos observacionais tinham em média 45 anos de idade e aproximadamente 45% era do sexo feminino. O tempo médio desde o diagnóstico foi de 17,1 anos para psoríase e 9,5 anos para AP. Nos ECR a maioria dos participantes era branca – nenhum dos estudos observacionais descreveu a cor de seus participantes.

Tabela 1. Características dos pacientes dos ensaios clínicos randomizados incluídos*

Estudo	Grupos	N	Mulheres (%)	Idade (anos)	Branços (%)	Duração da doença		MMDC sintéticos prévios		Medicamentos concomitantes (%)	
						Psoríase	Artrite psoriásica	%	número	MMCD sintéticos	MTX
Adalimumabe											
ADEPT [33-36]	Adalimumabe	151	43,7	48,6 (12,5)	97,4	17,2 (12,0)	9,8 (8,3)	-	1,5 (1,2)	-	51
	Placebo	162	45,1	49,2 (11,1)	93,8	17,1 (12,6)	9,2 (8,7)	-	1,5 (1,2)	-	50
GENOVESE [37]	Adalimumabe	51	43,1	50,4 (11,0)	98,0	18,0 (13,2)	7,5 (7,0)	100	1,7 (0,9)	64,7	47,1
	Placebo	49	49	47,7 (11,3)	93,9	13,8 (10,7)	7,2 (7,0)	100	2,1 (1,3)	67,3	46,9
Etanercepte											
MEASE 2000 [38] (mediana amplitude)	Etanercepte	30	47	46,0 (24,0-70,0)	90	19,0 (4,0-53,0)	9,0 (1,0-31,0)	-	1,5 (0,0-4,0)	-	47
	Placebo	30	40	43,5 (24,0-63,0)	83	17,5 (2,0-43,0)	9,5 (1,0-30,0)	-	2,0 (1,0-5,0)	-	47
MEASE 2004 [39-41]	Etanercepte	101	43	47,6	90	18,3	9,0	-	1,7	-	42
	Placebo	104	55	47,3	91	19,7	9,2	-	1,6	-	41
Golimumabe											
GO-REVEAL [42-46]	Golimumabe	146	39	45,7 (10,7)	97	-	7,2 (6,8)	-	-	-	49
	Placebo	113	39	47,0 (10,6)	97	-	7,6 (7,9)	-	-	-	48
Infliximabe											
IMPACT [47-49]	Infliximabe	52	42,3	45,7 (11,1)	-	16,9 (10,9)	11,7 (9,8)	100	-	-	46,2
	Placebo	52	42,3	45,2 (9,7)	-	19,4 (11,6)	11,0 (6,6)	100	-	-	65,4
IMPACT 2 [50-54]	Infliximabe	100	29	47,1 (12,8)	95	16,2 (11,0)	8,4 (7,2)	-	-	-	47
	Placebo	100	49	46,5 (11,3)	94	16,8 (12,0)	7,5(7,8)	-	-	-	45
RESPOND [55]	Infliximabe	57	29	40,1 (12,3)	92,9	-	2,8 (2,6)	-	-	-	-
	Placebo	58	21	42,3 (10,5)	90,7	-	3,7 (2,7)	-	-	-	-
Anti-TNF vs. anti-TNF											
ATTENO [56]	Adalimumabe	34	59	47,5 (11,5)	-	-	-	100	-	-	30
	Etanercepte	36	58	49,3 (13,4)	-	-	-	100	-	-	40
	Infliximabe	30	63	48,5 (12,9)	-	-	-	100	-	-	90

*Exceto onde indicado os valores são a media (desvio-padrão)

MMCD: medicamento modificador do curso da doença; MTX: metotrexato; TNF: Fator de necrose tumoral

Tabela 2. Características dos participantes dos estudos observacionais incluídos*

Estudo	Grupos	N	Mulheres (%)	Idade (idade)	Duração da doença		MMCD sintético prévios		Medicamentos concomitantes (%)	
					Psoríase	Artrite psoriásica	%	no,	MMCD sintético	MTX
SAAD 2009 [26]	Adalimumabe	88	53,4	47,0 (11,6)	-	11,4 (8,4)	-	-	-	-
	Etanercepte	316	51,3	45,8 (11,1)	-	12,8 (9,0)	-	-	-	-
	Infliximabe	162	54,9	44,8 (11,0)	-	12,2 (8,0)	-	-	-	-
	Todos	596	53,0	45,7 (11,1)	-	12,4 (8,7)	-	-	-	-
SAAD 2010 [27, 28]	Adalimumabe	92	53,3	47,0 (11,6)	-	11,4 (8,4)	-	-	-	-
	Etanercepte	333	51,1	45,8 (11,1)	-	12,8 (9,0)	-	-	-	-
	Infliximabe	171	55,0	44,8 (11,0)	-	12,2 (8,0)	-	--	-	-
	Todos (mediana (amplitude))	125	40,9	50 (20-73)	-	11 (0-35)	-	-	84	-
VIRKKI [29]	Adalimumabe	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	Etanercepte	76	-	-	-	-	-	-	79	-
	Infliximabe	39	-	-	-	-	-	-	92	-
SAOUGOU [30]	Adalimumabe	10	30	44,5 (10,6)	13,8 (7,2)	8,2 (6,2)	-	-	50	-
	Etanercepte	25	32	50,6 (11,9)	17,5 (8,4)	11,2 (5,9)	-	-	100	-
	Infliximabe	30	46	46,5 (11,6)	14,8 (8,2)	9,3 (6,3)	-	-	66,7	-
CHASTEK [31]	Adalimumabe	144	43,1	45,0 (10,3)	-	-	-	-	-	41,0
	Etanercepte	202	43,6	45,6 (10,9)	-	-	-	-	-	31,2
BONAFEDE [32]	Adalimumabe	518	47,9	47,6 (10,8)	-	-	-	-	-	46,3
	Etanercepte	679	44,5	48,2 (11,0)	-	-	-	-	-	36,8

*Exceto onde indicado os valores são a média (desvio-padrão)

MMCD: medicamento modificador do curso da doença; MTX: metotrexato; TNF: Fator de necrose tumoral

3.3.3. Qualidade metodológica e risco de viés

Sete ECR incluídos apresentaram alta qualidade metodológica (escore de Jadad modificado= 5 para ADEPT [32-35], MEASE 2000 [37], MEASE 2004 [38-40] e IMPACT [46-48]; e 6 para GENOVESE [36], IMPACT 2 [49-53] e GO-REVEAL [41-45]) e dois estudos qualidade razoável (Jadad= 3 para RESPOND [54] e ATTENO [55]) (Quadro suplementar 4). A avaliação do risco de viés revelou que os métodos de geração da sequência de alocação e de garantia do sigilo de alocação foram reportados e considerados adequados somente em três dos nove ECR [36, 41-45, 49-53]. Para os demais domínios todos os estudos apresentaram baixo risco de viés, com exceção de RESPOND [54] e ATTENO [55], que foram abertos (Figura 2). Os estudos observacionais incluídos também apresentaram alta qualidade metodológica, sendo que quatro receberam a pontuação máxima [25 -27, 30, 31] (Tabela 3). A maioria dos ECR foi financiada por indústrias farmacêuticas, e a maioria dos autores declarou possuir conflito de interesses (Quadro suplementar 2). Isso foi menos observado nos estudos observacionais (Quadro suplementar 3).



Figura 2. Julgamento dos autores quanto o risco de viés por domínio (acima) e risco de viés por estudo (abaixo).

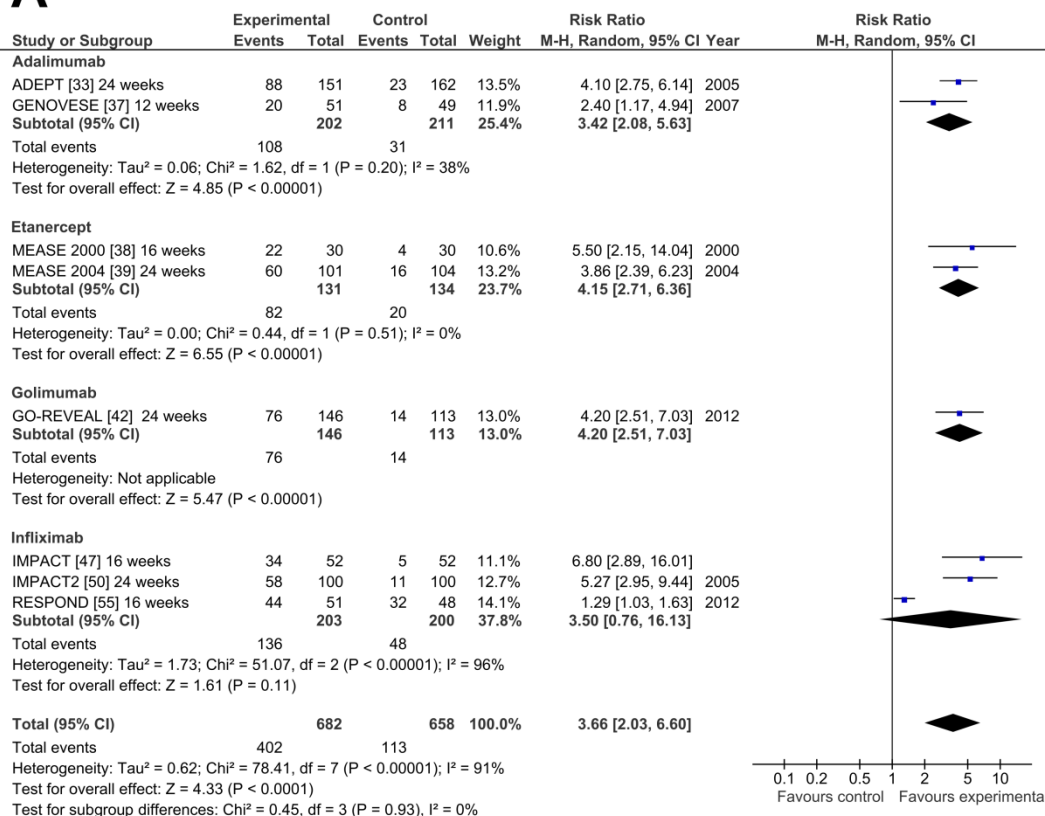
Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais segundo a escala de New-Castle-Ottawa

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			TOTAL
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Apuração da exposição	Demonstração de que desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	A comparabilidade dos grupos no início do desenho ou da análise	Avaliação de resultados	Tempo suficiente para que resultados ocorram	Adequação de acompanhamento de coortes	Estrelas
SAAD 2009 [26]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
SAAD [27, 28]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
VIRKKI [29]	+1	+1	+1	+1	0	+1	+1	+1	7
SAOUGOU [30]	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	8
CHASTEK [31]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
BONAFEDE [32]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9

3.3.4. ACR e PsARC

Mais pacientes que utilizaram adalimumabe, etanercepte e golimumabe alcançaram ACR20 e ACR50 após 12/24 semanas de tratamento. Dois estudos de infliximabe (IMPACT [47] e IMPACT 2 [54]) também mostraram benefício do uso desse anti-TNF frente ao placebo, resultado não observado no estudo REPOND [55], no qual o infliximabe foi comparado ao MTX. Esse estudo foi a causa de heterogeneidade substancial na sub-análise de infliximabe e no resultado total da metanálise. Mais pacientes que utilizaram etanercepte e infliximabe alcançaram ACR70 (Figuras 3a e 3b). Na análise de longo-prazo, (i.e., após todos os participantes terem utilizado anti-TNF), não houve diferença com relação a ACR20 e ACR50 entre os grupos anti-TNF e placebo, mas mais pacientes originalmente randomizados para anti-TNF alcançaram ACR70 (Tabela 4). A análise de anti-TNF *versus* anti-TNF mostrou que não houve diferença entre os grupos com relação a ACR20 após 12/24 meses ($p \geq 0,05$) (Figura 4). Mais pacientes que utilizaram anti-TNF alcançaram resposta PsARC após 12/16/24 semanas de tratamento. Em longo prazo, não houve diferença entre os grupos (Tabela 4). Apenas um estudo observacional (SAOUGOU [30]) avaliou PsARC; e não foram observadas diferenças nas comparações de adalimumabe, etanercepte e infliximabe entre si ($p \geq 0,05$).

A



B

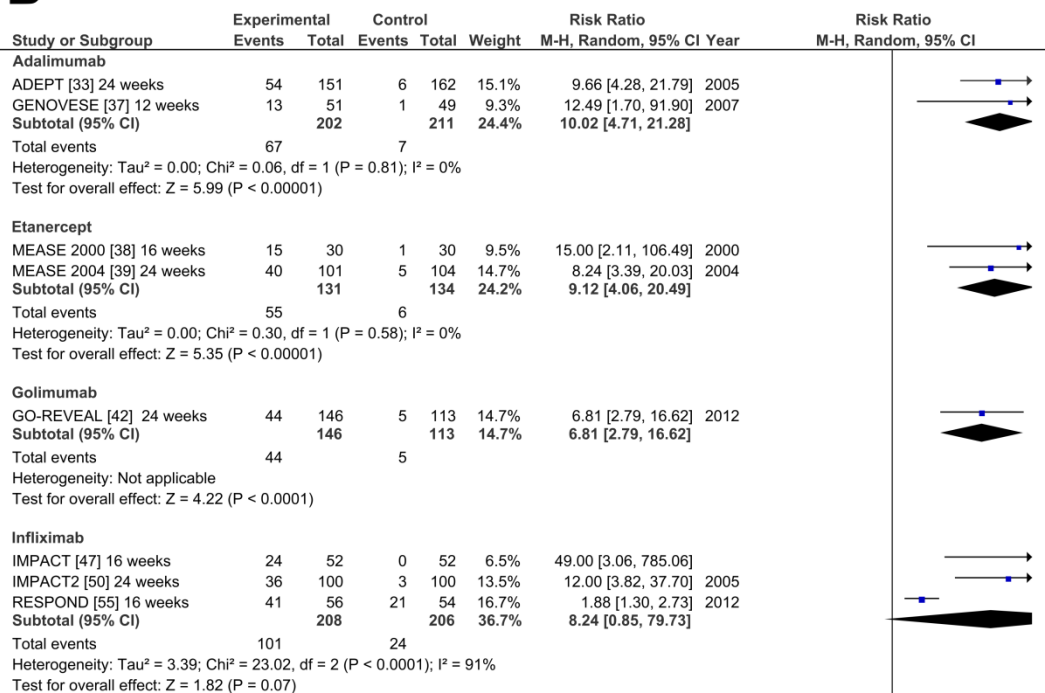


Figura 3a. Gráficos representando o resultado das metanálises de ACR20 (A) e ACR50 (B) para a comparação de anti-TNF vs. controle. Os losangos (“diamantes”) à direita da curva demonstram benefício do uso de anti-TNF

C

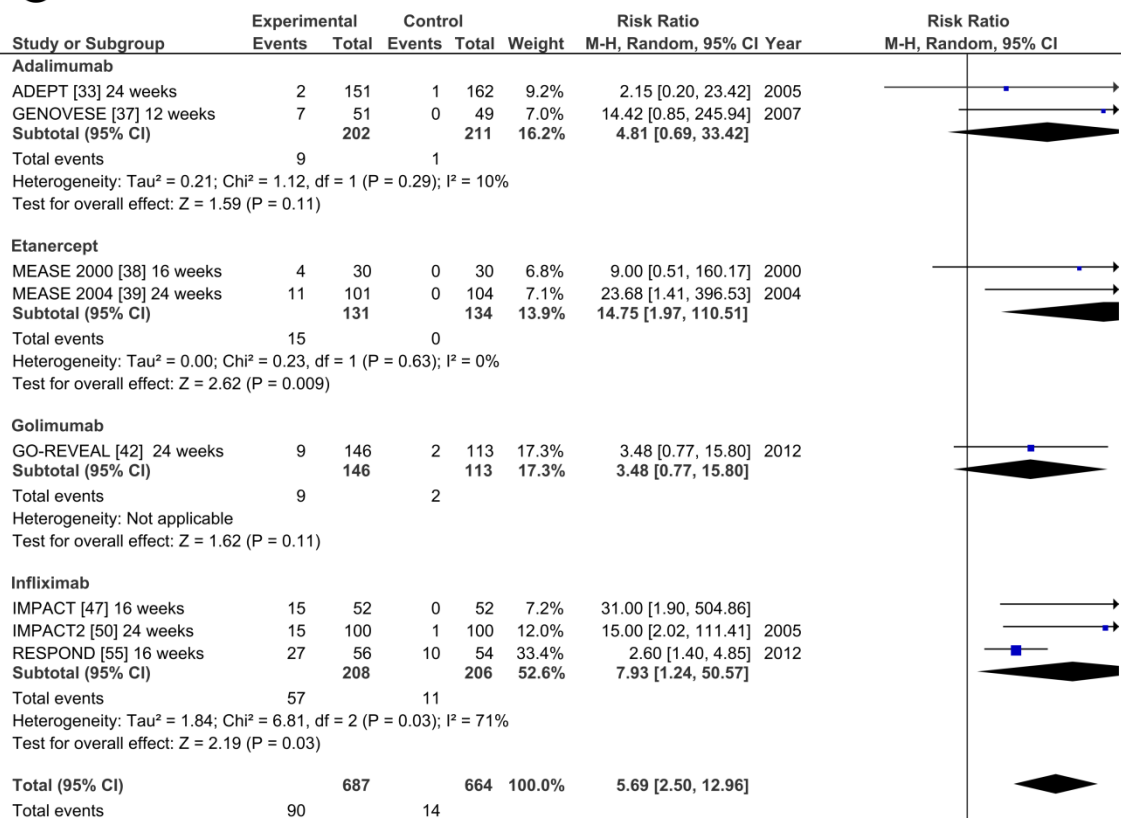


Figura 3b. Gráfico representando o resultado da metanálise de ACR70 (C) para a comparação de anti-TNF vs. controle. Os losangos (“diamantes”) à direita da curva demonstram benefício do uso de anti-TNF

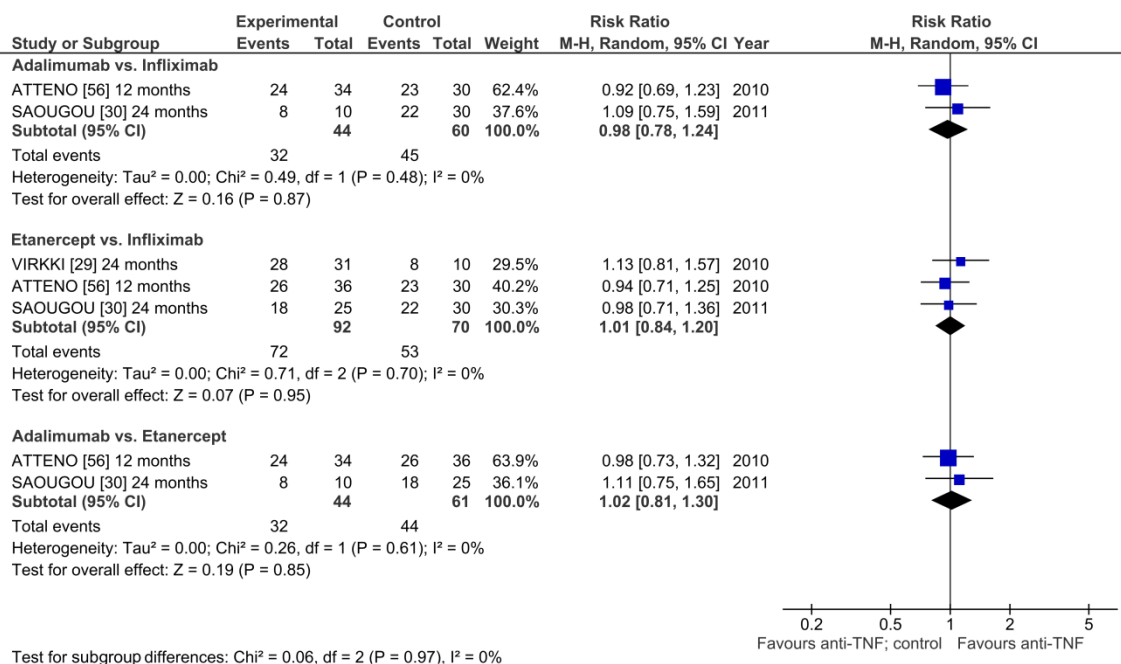


Figura 4. Gráfico representando o resultado das metanálises de ACR20 para a comparação de anti-TNF vs. anti-TNF.

Tabela 4. Resultados de metanálise de ACR20, ACR50, ACR70, PsARC e DAS28

Desfecho	Tempo (semanas)	N	Razão de risco	Heterogeneidade
ACR20 (fase aberta)				
Adalimumabe [35, 37]	Até 48 ^a	382	1,15 [0,96, 1,38]	P = 0,96; I ² = 0%
Etanercepte [40]	48	169	1,01 [0,80, 1,27]	NA
Golimumabe [43]	52	259	1,01 [0,85, 1,20]	NA
Infliximabe [47, 54]	Até 54 ^b	272	0,98 [0,82, 1,18]	P = 0,73; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 54	1,082	1,04 [0,95, 1,14]	P = 0,87; I ² = 0%
ACR50 (fase aberta)				
Adalimumabe [35, 37]	Até 48 ^a	382	1,26 [0,98, 1,63]	P = 0,71; I ² = 0%
Etanercepte [40]	48	169	0,90 [0,65, 1,24]	NA
Golimumabe [43]	52	259	1,27 [0,95, 1,68]	NA
Infliximabe [47, 54]	Até 54 ^b	272	0,99 [0,76, 1,31]	P = 0,16; I ² = 50%
Anti-TNF	Até 54	1,082	1,11 [0,95, 1,30]	P = 0,29; I ² = 19%
ACR70 (fase aberta)				
Adalimumabe [35, 37]	Até 48 ^a	382	1,44 [1,01, 2,06]	P = 0,67; I ² = 0%
Etanercepte [40]	48	169	1,67 [0,86, 3,27]	NA
Golimumabe [43]	52	259	1,78 [1,17, 2,72]	NA
Infliximabe [47, 54]	Até 54 ^b	272	0,99 [0,68, 1,44]	P = 0,49; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 54	1,082	1,37 [1,11, 1,70]	P = 0,39; I ² = 4%
PsARC				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^c	412	2,51 [1,91, 3,29]	P = 0,51; I ² = 0%
Etanercepte [38, 39]	Até 24 ^d	265	2,68 [1,78, 4,04]	P = 0,22; I ² = 34%
Golimumabe [42]	24	259	2,39 [1,76, 3,25]	NA
Infliximabe [47, 50]	Até 24 ^e	304	3,03 [2,27, 4,04]	P = 0,51; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 24	1,240	2,61 [2,26, 3,01]	P = 0,70; I ² = 0%
PsARC (fase aberta)				
Adalimumabe [37]	24	70	1,07 [0,83, 1,37]	NA
Etanercepte [40]	48	169	1,06 [0,92, 1,22]	NA
Infliximabe [47, 53]	Até 54 ^b	277	0,95 [0,76, 1,19]	P = 0,75; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 54	516	0,99 [0,91, 1,09]	P = 0,45; I ² = 0%
DAS28*				
Golimumabe [42]	24	110	-1,31 [-1,59, -1,03]	NA
Infliximabe [55]	16	259	-1,44 [-1,88, -1,00]	NA
Anti-TNF	Até 24	369	-1,35 [-1,59, -1,11]	P = 0,63; I ² = 0%

*Diferença das médias; NA: Não se aplica

^a GENOVESE: 24 semanas; ADEPT: 48 semanas

^b IMPACT: 50 semanas; IMPACT 2: 54 semanas

^c GENOVESE: 12 semanas; ADEPT: 24 semanas

^d MEASE 2000: 12 semanas; MEASE 2004: 24 semanas

^e IMPACT e RESPOND: 16 semanas; IMPACT 2: 24 semanas

3.3.5. DAS e EULAR

A mudança de DAS28 foi maior nos pacientes que utilizaram anti-TNF segundo a análise conjunta de GO-REVEAL [42] e RESPOND [55] (Tabela 5). Esse resultado também foi encontrado por IMPACT [47], no qual houve 46% de melhora no grupo infliximabe e 2,8% no grupo placebo ($p < 0,001$). Em relação aos estudos observacionais, em SAAD 2010 [27, 28] não houve diferença na mudança média de DAS28 após 18 meses de acompanhamento ($p \geq 0,05$). Em acordo, não foi observada diferença entre os grupos com relação às respostas EULAR ($p \geq 0,05$). Remissão da doença (DAS28 $< 2,6$) foi alcançada por 41,5, 36,5 e 29,6% dos pacientes de adalimumabe, etanercepte e infliximabe, respectivamente (valor de p não relatado). Em SAUGOU [30], aparentemente os resultados de DAS28 das três coortes não foram diferentes entre si (resultados apresentado por meio de gráfico e não confirmados estatisticamente).

3.3.6. Entesite e dactilite

No estudo ADEPT [36], o número de pacientes com entesite e o número de pacientes com dactilite não mudou após 24 semanas de tratamento e permaneceu constante até o final do estudo (104 semanas). Em GENOVESE [37], os pacientes do grupo adalimumabe apresentaram melhores resultados nos escores de dactilite e entesite após 12 semanas ($p < 0,05$). No estudo GO-REVEAL não houve diferença entre os grupos com respeito a esses escores após 24 semanas. O mesmo resultado foi observado após 104 semanas, quando todos os participantes já haviam utilizado golimumabe por no mínimo 80 semanas [42-44]. Em IMPACT [47] e IMPACT 2 [50] infliximabe mostrou melhores resultados nos escores de entesite e dactilite após 16/24 semanas ($p < 0,05$). Essas diferenças não foram observadas após 50/54 semanas [47, 54]. Em RESPOND [55] houve melhora na redução mediana dos dedos com dactilite após 16 semanas de uso de infliximabe ($p = 0,0006$).

Tabela 5. Resultados de metanálise de PASI75, HAQ, SF-36 e FACIT-F

Desfecho	Tempo (semanas)	N	Razão de risco	Heterogeneidade
PASI75				
Adalimumabe [33]	24	140	41,00 [5,80, 289,87]	NA
Etanercepte [38, 39]	Até 24 ^a	166	7,65 [2,63, 22,23]	P = 0,79; I ² = 0%
Golimumabe [42]	24	175	40,79 [5,78, 287,91]	NA
Infliximabe [47, 50, 55]	Até 24 ^b	278	9,94 [0,28, 354,03]	P < 0,00001; I ² = 96%
Anti-TNF	Até 24	759	14,14 [1,85, 108,00]	P < 0,00001; I ² = 94%
PASI75 (estudo aberto)				
Adalimumabe [35]	48	128	1,10 [0,81, 1,51]	NA
Etanercepte [40]	48	102	0,81 [0,51, 1,31]	NA
Golimumabe [43]	52	188	1,30 [0,99, 1,70]	NA
Infliximabe [47, 54]	Até 54 ^c	183	0,90 [0,67, 1,19]	P = 0,30; I ² = 7%
Anti-TNF	Até 54	601	1,04 [0,85, 1,26]	P = 0,19; I ² = 35%
HAQ*				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^d	413	-0,27 [-0,36, -0,18]	P = 0,32; I ² = 1%
Etanercepte [39]	24	205	-0,40 [-0,43, -0,37]	NA
Golimumabe [42]	24	259	-0,34 [-0,47, -0,21]	NA
Infliximabe [55]	24	110	-0,43 [-0,70, -0,16]	NA
Anti-TNF	Até 24	987	-0,34 [-0,42, -0,26]	P = 0,06; I ² = 56%
HAQ* - Porcentagem de melhora (longo prazo)				
Etanercepte [41]	48	169	16,00 [-2,07, 34,07]	NA
Infliximabe [47, 54]	Até 54 ^c	277	-6,53 [-9,89, -3,17]	P = 0,40; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 54	446	2,85 [-13,67, 19,36]	P = 0,04; I ² = 69%
SF-36 (Componente Físico Sumarizado)				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^d	413	5,67 [0,79, 10,54]	P = 0,02; I ² = 80%
Golimumabe [43]	24	259	5,90 [3,88, 7,92]	NA
Infliximabe [50]	24	200	6,40 [3,90, 8,90]	NA
Anti-TNF	Até 24	872	6,20 [4,53, 7,86]	P = 0,14; I ² = 45%
SF-36 (Componente Mental Sumarizado)				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^d	413	0,44 [-1,36, 2,23]	P = 0,96; I ² = 0%
Golimumabe [43]	24	259	3,97 [1,15, 6,79]	NA
Infliximabe [50]	24	200	3,50 [0,24, 6,76]	NA
Anti-TNF	Até 24	872	2,41 [0,07, 4,75]	P = 0,03; I ² = 67%
FACIT-F				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^d	413	4,34 [2,63, 6,04]	P = 0,0002; I ² = 93%

*Diferença das medias; NA: Não se aplica

^a MEASE 2000: 12 semanas; MEASE 2004: 24 semanas

^b IMPACT and RESPOND: 16 semanas; IMPACT 2: 24 semanas

^c IMPACT: 50 semanas; IMPACT 2: 54 semanas

^d GENOVESE: 12 semanas; ADEPT: 24 semanas

3.3.7. PASI

Mais pacientes que utilizaram anti-TNF alcançaram PASI75 após 12/24 semanas. Entretanto, essa análise apresentou heterogeneidade substancial (Tabela 5). A exclusão do estudo RESPOND [55] foi suficiente para reduzir a heterogeneidade, sendo o resultado favorável aos anti-TNF mantido. Após 45/52/54 semanas, não houve diferença entre os grupos placebo/anti-TNF e anti-TNF/anti-TNF ($p \geq 0,05$) (Tabela 5). Em ATTENO [56], os pacientes que utilizaram adalimumabe e infliximabe apresentaram resultados melhores que os pacientes que utilizaram etanercepte na extensão da lesão após um ano de acompanhamento ($p < 0,05$). Após os 5 anos do estudo observacional SAOUGOU [30], PASI70 foi alcançado por 80, 80 e 76% dos participantes de infliximabe, etanercepte e adalimumabe, respectivamente ($p \geq 0,05$).

3.3.8. Funcionalidade, fadiga e qualidade de vida

A funcionalidade melhorou nos pacientes que utilizaram anti-TNF após 12/24 semanas. Análise de longo-prazo de etanercepte e infliximabe revelou que não houve diferença entre os grupos ($p \geq 0,05$) (Tabela 5). O estudo ATTENO [56] mostrou maior queda no HAQ com o uso de etanercepte comparado ao adalimumabe após um ano ($p < 0,002$). No estudo observacional SAAD 2010 [28], não houve diferença entre os três anti-TNF após ajuste por idade, sexo e valor de HAQ inicial ($p \geq 0,05$). Com relação à fadiga, não houve diferença entre adalimumabe e placebo após 12 semanas de tratamento em GENOVESE [36], enquanto que em ADEPT [33], houve diferença entre os grupos após 24 semanas ($p \geq 0,05$) (Tabela 5). Em RESPOND [55], houve diferença entre os grupos favorecendo o uso de infliximabe ($p < 0,05$).

Mais pacientes que utilizaram adalimumabe, etanercepte e golimumabe apresentaram melhora no componente físico sumarizado de SF-36. O mesmo resultado não foi verificado para o componente mental sumarizado (Tabela 5). Esses resultados também foram verificados pelo estudo MEASE 2004 [41] de infliximabe, que não foi incluído na metanálise porque seus resultados foram mostrados de maneira diferente. Em SAAD 2010 [28], não houve diferença entre adalimumabe, etanercepte e infliximabe em todos os períodos de

acompanhamento após ajuste por idade, sexo e valores iniciais dos componentes físico e mental sumarizados ($p \geq 0,05$).

3.3.9. Desfechos radiográficos

Os pacientes que utilizaram anti-TNF apresentaram melhores resultados de progressão radiográfica e de escore de Sharp que os pacientes do grupo controle após 24 semanas de acompanhamento. O mesmo resultado foi observado após todos os pacientes terem utilizado anti-TNF (Tabela 6). Os estudos ADEPT [33] e IMPACT 2 [53], mostraram benefício do uso de anti-TNF nos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular após 24 semanas de tratamento ($p < 0,05$). Em IMPACT 2 [53], o mesmo resultado positivo foi observado após 54 semanas de tratamento, quando todos os participantes já haviam utilizado anti-TNF ($p < 0,05$). Em GO-REVEAL [43], os pacientes que utilizaram golimumabe apresentaram melhor resultado no escore de erosão após 24 semanas ($p < 0,05$). Após 104 semanas não houve diferença entre os grupos [44]. Em MEASE 2004 [39, 40], maior proporção de pacientes que utilizou etanercepte não apresentou progressão do escore de erosão após seis meses (valor de p não relatado). Após dois anos, 87 e 87% dos pacientes randomizados para etanercepte não apresentaram progressão dos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular, esse resultado foi de 74 e 80%, respectivamente, para o grupo placebo (valores de p não relatado). Com relação aos aspectos característicos da AP, ADEPT [36] e MEASE 2004 [40] mostraram que não houve diferença entre anti-TNF e placebo com relação ao alargamento do espaço articular, osteólise, subluxação, deformidade *pencil-in-cup*, periostite justarticular e reabsorção de tufos falangianos durante o período de observação ($p \geq 0,05$).

Tabela 6. Resultados de metanálise de progressão radiográfica, escore de Sharp, eventos adversos, descontinuidade e persistência

Desfecho	Tempo (semanas)	N	Razão de risco	Heterogeneidade
Progressão radiográfica				
Adalimumabe ^d [36]	24	243	3,62 [1,79, 7,36]	NA
Etanercepte ^e [40]	24	141	4,19 [1,65, 10,61]	NA
Golimumabe ^f [43]	24	259	1,90 [1,13, 3,18]	NA
Infliximabe ^g [53]	24	200	2,54 [1,13, 5,69]	NA
Anti-TNF	24	843	2,64 [1,88, 3,71]	P = 0,35; I ² = 9%
Progressão radiográfica (longo prazo)				
Adalimumabe ^d [36]	144	243	1,72 [0,96, 3,09]	NA
Etanercepte ^e [40]	104	141	3,60 [1,58, 8,23]	NA
Golimumabe ^f [43]	104	259	0,54 [0,17, 1,74]	NA
Infliximabe ^g [48, 53]	Até 54 ^a	262	1,73 [0,97, 3,08]	P = 0,25; I ² = 24%
Anti-TNF	Até 144	947	1,78 [1,26, 2,51]	P = 0,09; I ² = 51%
Escore de Sharp*				
Adalimumabe ^d [36]	24	243	-0,46 [-0,72, -0,21]	NA
Golimumabe ^f [43]	24	259	-0,33 [-0,58, -0,09]	NA
Infliximabe ^g [53]	24	200	-0,59 [-0,87, -0,30]	NA
Anti-TNF	24	702	-0,45 [-0,60, -0,30]	P = 0,41; I ² = 0%
Escore de Sharp (Longo prazo)*				
Adalimumabe ^d [36]	144	243	-0,40 [-8,15, 7,35]	NA
Golimumabe ^f [43]	104	259	-0,47 [-1,14, 0,20]	NA
Infliximabe ^g [53]	54	200	-1,47 [-2,31, -0,63]	NA
Anti-TNF	Até 144	702	-0,86 [-1,39, -0,34]	P = 0,19; I ² = 40%
Eventos adversos				
Adalimumabe [36, 37]	24	413	0,84 [0,55, 1,27]	P = 0,008; I ² = 86%
Golimumabe [42]	24	259	1,14 [0,95, 1,38]	NA
Infliximabe [47, 50, 55]	24	461	1,16 [0,90, 1,48]	P = 0,09; I ² = 59%
Anti-TNF	24	1,133	1,03 [0,89, 1,20]	P = 0,009; I ² = 67%
Eventos adversos graves				
Adalimumabe [36, 37]	24	413	0,70 [0,25, 1,94]	P = 0,73; I ² = 0%
Etanercepte [38, 39]	Até 24 ^b	265	0,86 [0,25, 3,01]	P = 0,52; I ² = 0%
Golimumabe [42]	24	259	0,33 [0,09, 1,25]	NA
Infliximabe [47, 50, 55]	24	461	1,50 [0,64, 3,49]	P = 0,72; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 24	1,398	0,87 [0,51, 1,48]	P = 0,67; I ² = 0%
Reação á infusão				
Adalimumabe [36, 37]	Até 24 ^c	413	1,44 [0,65, 3,17]	P = 0,29; I ² = 11%
Etanercepte [38, 39]	Até 24 ^b	265	4,27 [2,25, 8,13]	P = 0,73; I ² = 0%
Golimumabe [42]	24	259	1,03 [0,24, 4,52]	NA
Infliximabe [47, 50, 55]	24	461	1,12 [0,53, 2,34]	P = 0,54; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 24	1,398	1,79 [1,03, 3,10]	P = 0,11; I ² = 40%
Descontinuidade por eventos adversos				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^c	413	1,06 [0,37, 3,02]	P = 0,46; I ² = 0%
Etanercepte [39]	24	205	1,03 [0,07, 16,24]	NA
Golimumabe [42]	24	405	0,77 [0,27, 2,21]	NA
Infliximabe [47, 50, 55]	24	462	3,11 [1,04, 9,29]	P = 0,91; I ² = 0%
Anti-TNF	Até 24	1,485	1,32 [0,72, 2,40]	P = 0,64; I ² = 0%
Descontinuidade por ineficácia				
Adalimumabe [33, 37]	Até 24 ^c	415	0,29 [0,05, 1,74]	P = 0,91; I ² = 0%
Etanercepte [38, 39]	Até 24 ^b	265	0,21 [0,09, 0,52]	P = 0,77; I ² = 0%
Golimumabe [42]	24	259	0,39 [0,04, 4,21]	NA
Infliximabe [47]	24	200	0,50 [0,05, 5,43]	NA
Anti-TNF	Até 24	1,157	0,26 [0,12, 0,53]	

Continua.

Tabela 6. Resultados de metanálise de progressão radiográfica, escore de Sharp, eventos adversos, descontinuidade e persistência

Desfecho	Tempo (semanas)	N	Razão de risco	Heterogeneidade
Persistência				
Adalimumabe vs. etanercepte [31, 32]	52	1,543	0,77 [0,63, 0,94]	P < 0,00001; I ² = 98%

Continuação.

*Diferença das médias; NA: Não se aplica

^a IMPACT: 50 semanas; IMPACT 2: 54 semanas

^b MEASE 2000: 12 semanas; MEASE 2004: 24 semanas

^c GENOVESE: 12 semanas; ADEPT: 24 semanas

^d Escore de Sharp modificado

^e Escore de Sharp modificado pelos autores

^f AP-modified Sharp/van der Heijde score

^g Escore Sharp/van der Heijde total

3.3.10. Segurança e perda de acompanhamento

Não houve diferença entre os grupos anti-TNF e controle quanto à ocorrência de EA e EA graves. A análise de EA apresentou heterogeneidade substancial, provavelmente devido à inclusão do estudo GENOVESE [37], no qual mais participantes do grupo placebo experienciaram EA. Nos estudos de etanercepte, seu uso foi relacionado à maior ocorrência de reações à infusão, o que levou a um resultado geral desfavorável ao uso de anti-TNF. Descontinuidade do tratamento devido a EA não foi diferente entre os grupos, com exceção do subgrupo de pacientes que utilizou infliximabe. Descontinuação do tratamento devido à ineficácia foi maior no grupo controle (Tabela 6). Em ATTENO [56], mais participantes que utilizaram infliximabe (23%) reportaram EA, seguido de etanercepte (17%) e adalimumabe (6%) (p<0,001), sendo a maioria dos eventos classificados como de intensidade leve à moderada. Dois EA graves ocorreram no grupo infliximabe. Nenhum caso de tuberculose foi reportado.

Com relação aos estudos observacionais, em SAAD 2010 [27], houve 10 casos de hipersensibilidade grave ao medicamento e um caso de infecção oportunista grave no grupo infliximabe num período mediano de acompanhamento de 3,07 pessoa-anos. Quinze mortes ocorreram no grupo etanercepte, oito no grupo infliximabe e duas no grupo adalimumabe. Em VIRKKI [29], vinte participantes (16%), descontinuaram a terapia devido à ineficácia, dos quais nove estavam utilizando infliximabe. Dezenove participantes (15%) apresentaram AE devido

ao primeiro anti-TNF dentro de um período de dois anos, sendo essa a razão de descontinuidade para oito pacientes (6%).

Durante os cinco anos de SAUGOU [30], 83,3, 72 e 70% dos participantes de infliximabe, etanercepte e adalimumabe experimentaram pelo menos um EA, respectivamente (valor de p não relatado) – todos classificados como de intensidade leve a moderada. E 33, 8 e 10% dos participantes, respectivamente, deixaram o estudo devido a EA (valor de p não relatado). Muito importante, todos os participantes que descontinuaram o uso de infliximabe foram forçados a deixar o estudo devido a reações à infusão. Nenhum dos participantes do estudo apresentou infecção oportunista, incluindo tuberculose. Cinco pacientes relataram histórico de uveíte no início do estudo, e um relatou o reaparecimento dos sintomas durante o estudo. Descontinuidade devido à ineficácia foi de 7% no grupo infliximabe, 12% no grupo etanercepte e 30% no grupo adalimumabe.

3.3.11. Persistência

Análise conjunta revelou não haver diferença entre etanercepte e adalimumabe no número de participantes que permaneceram no estudo por 12 meses; entretanto, essa análise apresentou heterogeneidade substancial (Tabela 6). Em CHASTEK [31], a persistência foi maior com adalimumabe quando comparado ao etanercepte. As pausas na terapia foram maiores em número e duração com etanercepte. Em BONAFEDE [32], não houve diferença entre o número de participantes que permaneceram no tratamento com adalimumabe ou etanercepte. O tempo médio até a mudança de medicamento foi maior no grupo de participantes que utilizou etanercepte ($p=0,006$), mas a duração média de uso do primeiro anti-TNF foi similar entre os grupos. Em SAAD 2009 [26], usar infliximabe e não etanercepte foi associado à descontinuação total, por ineficácia e devido a EA ($p<0,05$). Em SAUGOU [30], a porcentagem de participantes que iniciaram e permaneceram no mesmo tratamento por cinco anos foi de 56,7, 50 e 76% nos grupos infliximabe, adalimumabe e etanercepte, respectivamente.

3.3.12. Análise de subgrupo: uso de metotrexato

Na maioria dos estudos incluídos o uso concomitante de MTX pelos participantes não rendeu benefício adicional. Com relação ao adalimumabe, não houve diferença nas respostas ACR20, ACR50 e ACR70 entre participantes que utilizaram MTX e os que não utilizaram esse medicamento após 12 (GENOVEE [37]) e 24 semanas de acompanhamento (ADEPT [33]). Com relação ao etanercepte, não houve diferença na proporção de participantes que alcançaram PASI25, PASI50 e PASI75 após 12 semanas em MEASE 2000 [38]. Em MEASE 2004 [39], não houve diferença nas respostas ACR e PsARC após 24 semanas. No estudo GO-REVEAL [42], não houve diferença entre os pacientes que utilizaram e que não utilizaram MTX em relação às respostas ACR e PASI75 após 104 semanas de acompanhamento [44]; entretanto, pacientes que utilizaram MTX apresentaram melhores resultados de progressão radiográfica [43]. Em IMPACT [47] e IMPACT 2 [50], o uso de MTX não alterou o resultado de ACR20 do grupo infliximabe após 16/24 semanas. Assim como observado com golimumabe, o uso de MTX resultou em melhores resultados de progressão radiográfica [53].

Os estudos observacionais corroboraram os achados dos ensaios clínicos. Em SAAD 2009 [26], o uso de MTX não foi relacionado à descontinuidade total, devido à ineficácia e devido a EA. Em SAAD 2010 [27 28], não houve associação entre o uso de MMCD sintéticos e melhor respostas EULAR, remissão da doença e mudanças nos componentes sumarizados de SF-36. Nesse estudo, o MMCD mais utilizado foi o MTX. Em VIRKKI [29], os resultados de ACR não foram diferentes entre os pacientes que utilizaram e os que não utilizaram MTX nos grupos de etanercepte e infliximabe. Análise multivariada de SAOUGOU [30] revelou que o uso concomitante de MTX não foi relacionado à maior persistência no tratamento com anti-TNF.

3.4. Discussão

Os resultados dessa revisão sistemática demonstraram o benefício do uso de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe para o tratamento de AP ativa com relação aos desfechos musculoesqueléticos e cutâneos, funcionalidade, qualidade de vida, fadiga e progressão radiográfica. Esses

resultados foram consistentes com os achados de outras RS [59-62]. Os anti-TNF são utilizados como segunda linha de tratamento; nessa RS foi observado que pacientes refratários a AINE também se beneficiaram do uso dos agentes biológicos.

Respostas ACR20, ACR50 e PsARC foram alcançadas em maior proporção pelos pacientes que utilizaram anti-TNF após até 24 semanas de tratamento. Mais participantes que utilizaram etanercepte e infliximabe alcançaram ACR70. Depois de os participantes de placebo terem utilizado anti-TNF por pelo menos 24 semanas, foi observada diferença entre os grupos apenas em relação ao ACR70. Isso sugere que os participantes que utilizaram anti-TNF mostraram uma rápida resposta, como mostrado pela diferença entre anti-TNF e placebo nas respostas ACR20/50 após 24 semanas de tratamento. Depois dos participantes de placebo utilizarem anti-TNF eles também alcançaram ACR20/50. Além disso, o tempo a mais de uso do medicamento biológico foi suficiente para os participantes originalmente randomizados para anti-TNF alcançarem ACR70 – o que explica a diferença encontrada nesse desfecho entre os grupos placebo e anti-TNF na análise de longo prazo.

O tempo médio do diagnóstico de AP foi 10 anos menor que o tempo de diagnóstico de psoríase, o que indica que a manifestação ou a detecção das manifestações articulares comuns da AP ocorrem após longo tempo de convivência do paciente com as lesões de pele. O efeito dos anti-TNF sobre as lesões de psoríase (PASI75) foi positivo para até 24 semanas de tratamento. Entretanto, esse resultado deve ser interpretado com cautela, já que a metanálise apresentou heterogeneidade substancial. Análise de longo prazo revelou não ter havido diferença entre os grupos.

Os desfechos radiográficos parecem ser tempo-dependentes. Em longo prazo, i.e., após as extensões abertas dos estudos, os participantes originalmente randomizados para anti-TNF apresentaram melhores resultados de progressão radiográfica e no escore de Sharp modificado. Com exceção de etanercepte, não foi observado benefício do uso de anti-TNF com relação a aspectos característicos da AP, como dactilite e entesite. Além disso, não foi observado benefício do uso de anti-TNF no alargamento do espaço articular, osteólise,

subluxação e deformidade *pencil-in-cup* durante os períodos de acompanhamento dos estudos. Nenhum estudo conhecido mostrou que o tratamento precoce leve à preservação da funcionalidade. Entretanto, esses resultados revelam a irreversibilidade dessas lesões, sugerindo que o tratamento precoce possa ser benéfico, assim como ocorre na artrite reumatoide, na qual lesões inflamatórias podem ser abrandadas para prevenir o dano estrutural que levaria a incapacidade [63].

Com relação ao tratamento de AP recém-diagnosticada (até 24 semanas), “treatment-to-target” não rendeu melhores resultados radiográficos que o tratamento convencional e esse tratamento mais agressivo levou à maior incidência de EA. Entretanto, pacientes tratados mais intensamente apresentaram melhores resultados de ACR e PASI75 [64, 65].

Observaram-se melhores resultados de funcionalidade com o uso de anti-TNF, o que foi consistente com a melhora da qualidade de vida observada pelo componente físico de SF-36. O mesmo resultado não foi observado para o componente mental, indicando que a diferença entre os grupos em relação ao componente físico deveria ser ainda maior para que fosse observada diferença no componente mental.

Os agentes anti-TNF podem ser considerados seguros com relação à incidência de EA e a incidência de EA graves. Reações à infusão foram mais comuns no grupo anti-TNF, especialmente com etanercepte. Ao comparar os anti-TNF entre si, infliximabe foi o agente com maior proporção de eventos adversos segundo um RCT [55] e um estudo observacional [30]. Os anti-TNF foram bem tolerados, como mostrado pela não diferença entre os grupos na descontinuidade por EA e na descontinuidade devido à ineficácia. Houve maior persistência no tratamento com o uso de etanercepte, quando comparado ao adalimumabe e infliximabe. O National Institute for Health and Clinical Excellence recomenda o uso desses medicamentos como opção terapêutica para pacientes adultos com AP não respondentes ao uso de no mínimo dois MMCD sintéticos diferentes (em associação ou não), sendo que se deve iniciar o tratamento com o esquema menos custoso [66, 67].

O uso concomitante de MTX foi avaliado por sete ECR, nos quais aproximadamente 50% dos participantes de controle e anti-TNF utilizaram esse MMCD. Não houve benefício adicional da associação nos desfechos clínicos. Entretanto, o uso de MTX em associação ao golimumabe e ao infliximabe rendeu melhores resultados de progressão radiográfica. Os estudos observacionais mostraram que o uso concomitante de MTX não resultou em ganho adicional.

Um dos pontos fortes dessa RS foi a inclusão de estudos observacionais os quais representam o uso dos anti-TNF no “mundo real”. Esses estudos apresentaram resultados comparáveis aos resultados dos ECR, incluindo com relação à ocorrência de EA. Também é importante ressaltar que os participantes dos estudos observacionais foram bastante similares aos dos participantes dos ECR com relação à idade média e o tempo médio de diagnóstico. A qualidade dos estudos também foi um importante ponto que suportou a validade dos resultados apresentados. Nessa RS, a qualidade metodológica, medida pelas escalas de Jadad e de New-Castle-Ottawa, foi considerada alta. Na análise de risco de viés, os quesitos sigilo da alocação e geração da sequencia aleatória foram considerados pouco claros para a maioria dos ECR, apesar disso, observou-se que os grupos comparados eram similares com relação a importantes fatores, como o tempo de diagnóstico, idade e sexo. A análise do gráfico de funil revelou leve assimetria, provavelmente relacionada ao pequeno numero de estudos incluídos e à inclusão de um estudo no qual o infliximabe não foi comparado a placebo, mas sim com o MTX [55].

Dentre as limitações dessa RS, está o fato de que a maioria dos estudos incluídos foi financiada por indústrias farmacêuticas. Revisões sistemáticas revelaram que estudos financiados pela indústria tendem a apresentar resultados favoráveis ao produto quando comparados a estudos não financiados [68, 69]. Outra limitação importante advinda dos estudos incluídos é o fato de que existem poucos instrumentos específicos para a avaliação da artrite psoriásica, de forma que muitos dos instrumentos utilizados foram adaptados da artrite reumatoide. Ademais, nenhum dos estudos incluídos avaliou o acometimento axial, o que poderia ter sido feito com ferramentas

adaptadas da espondilite anquilosante [70]. A Sociedade Britânica de Reumatologia recomenda que no caso de predominância de sintomas axiais o paciente seja tratado segundo os protocolos de tratamento da espondilite anquilosante [71].

3.5. Conclusão

Essa RS sumarizou evidências de alta qualidade que confirmaram os benefícios de utilizar adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe no tratamento de AP. Os perfis de segurança de todos os anti-TNF não foram suficientes para restringir seu uso. Apesar disso, nos estudos incluídos foi observada uma maior taxa de reação à infusão com infliximabe e maior descontinuidade devido a AE com etanercepte. Não foi possível concluir sobre diferença de eficácia entre os anti-TNF, pois poucos estudos que compararam os biológicos entre si foram incluídos, e, além disso, esses estudos não foram desenhados para esse propósito. Contudo, os resultados sugerem que não há diferença entre os anti-TNF e que outros fatores devem ser levados em consideração na escolha do medicamento, tais como custos e a conveniência do paciente, já que esses agentes têm diferentes esquemas de administração e vias de aplicação.

3.6. Figura e Quadros Suplementares

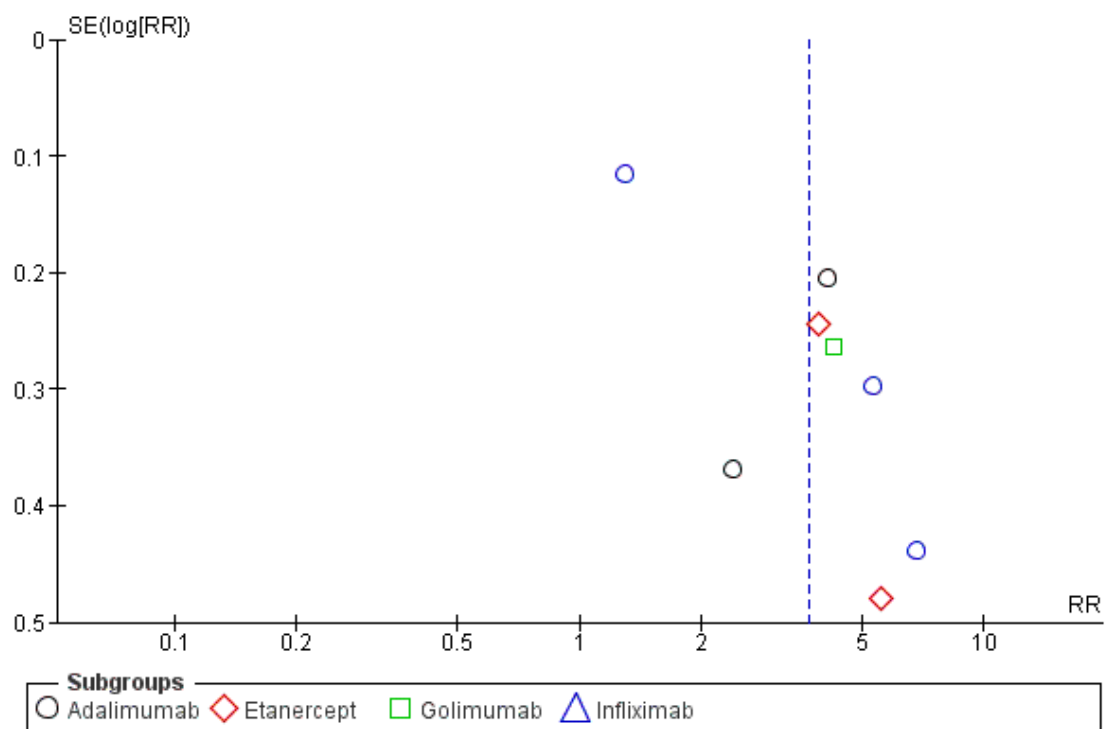


Figura Suplementar 1. Gráfico de funil considerando ACR20 dos ensaios clínicos

Quadro Suplementar 1. Resumo dos estudos em andamento incluídos

ClinicalTrials.gov Identifier EudraCT number Status Fase Desenho do estudo Data estimada para conclusão do estudo Financiamento	N	Tipo de participantes	Grupos		Desfechos
			Experimental	Controle	
NCT01871649/ ClinicalTrials.gov 2012-005214-19/ EU Clinical Trials Register Este estudo ainda não está aberto para recrutamento de participantes. Fase 3 Intervencional, Randomizado, Duplo-Cego, Distribuição paralela Junho 2016 (Data-limite para a coleta de dados do desfecho primário) Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)	60	Critérios de exclusão: Uso prévio ou corrente de metotrexato. Uso concorrente de outros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCS) sintéticos (sulfassalazina ou leflunomida). Uso prévio de outros MMCD (sulfassalazina e leflunomida) dentro de 3 meses antes do início. Uso prévio ou concorrente de biológicos, incluindo anti-TNF.	golimumabe e metotrexato	metotrexato	DAS (remissão), eventos adversos, respostas ACR e PSARC
NCT01081717/ ClinicalTrials.gov Este estudo está em andamento, mas não está recrutando participantes. Fase 4 Observacional, Coorte, Prospectivo Setembro de 2017 Janssen Biotech, Inc.	1000	Os participantes desse estudo serão selecionados da base Normative Health Informatics Database, um banco de dados de pesquisa contendo solicitações e dados de inscrição que datam de 1993, por membros de um plano de saúde geral, geograficamente diversificado dos EUA	golimumabe	anti-TNF Biológicos não anti-TNF Tratamentos sistêmicos não biológicos Coorte não tratada	A incidência de infecções graves, tumores malignos e outros resultados selecionados em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante

ACR: American College of Rheumatology; DAS:Disease Activity Score; PSARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>ADEPT [33-36] Laboratórios Abbot Autores declararam conflito de interesse</p> <p>18 anos de idade Presença de 3 ou mais articulações edemaciadas, 3 articulações doloridas + Lesão de psoríase cutânea ativa ou história documentada de psoríase + Resposta inadequada ou intolerância a AINE</p> <p>Durante o estudo, foram permitidas doses estáveis de corticosteroides orais e MTX.</p>	<p>1) Tratamento com ciclosporina, tacrolimo, outros MMCD que não MTX ou retinóides por via oral no período de 4 semanas antes do início do estudo. 2) Tratamento tópico para psoríase que não shampoos medicamentosos ou corticosteroides tópicos de baixa potência. 3) Tratamento concomitante com MTX em doses > 30 mg/semana e/ou corticosteroides em dose equivalente de prednisona > 10 mg/dia; e 4) Ter usado previamente terapia anti-TNF.</p>	<p>Pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de placebo ou adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas.</p> <p>Depois de 12 semanas, pacientes que não alcançaram melhora de pelo menos 20 % na contagem de articulações edemaciadas e doloridas poderiam receber terapia de resgate com corticosteroides ou MMCD.</p> <p>Todos os pacientes que completaram as 24 semanas de estudo foram elegíveis para tratamento a longo prazo em um estudo de extensão aberta (<i>open-label</i>).</p> <p>As entrevistas foram realizadas no início do estudo, nas semanas 2 e 4 e, em seguida, em intervalo de 4 semanas até a semana 24.</p>
<p>GENOVESE [37] Laboratórios Abbott Não houve declaração de conflitos de interesse</p> <p>18 anos de idade Presença de 3 ou mais articulações edemaciadas, 3 articulações doloridas + Lesão de psoríase cutânea ativa ou história documentada de psoríase + Terapia concomitante de MMCD ou história de uso de MMCD com resposta insatisfatória.</p> <p>Durante o estudo foram permitidos corticosteroides orais, MTX ou outros MMCD (exceto ciclosporina e tacrolimo) em doses estáveis.</p>	<p>1) Infusão endovenosa ou intraarticular de corticosteroides em período de 4 semanas antes do início do estudo; 2) Tratamento tópico para psoríase que não shampoos medicamentosos ou corticosteroides tópicos de baixa potência; 3) Fototerapia com raios UVA no período de até 2 semanas antes do início do estudo; 4) retinóides orais em período de 4 semanas antes do início do estudo, 5) alefacepte ou siplizumabe em período de 12 semanas antes do início do estudo 6) qualquer outra terapia biológica no período de 6 meses antes do início do estudo; 7) Ter usado previamente terapia anti-TNF. Os pacientes foram excluídos se estivessem em uso ou com probabilidade de usar terapia antirretroviral.</p>	<p>Pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de placebo ou adalimumabe 40 mg, por 12 semanas.</p> <p>Os pacientes que completaram a fase cega poderiam receber terapia <i>open-label</i> com adalimumabe 40 mg a cada duas semanas.</p> <p>Os medicamentos em estudo foram entregues em seringas preenchidas com 0,8 mL de solução de adalimumabe ou o placebo correspondente.</p> <p>As entrevistas ocorreram no início do estudo e nas semanas 4, 8, 12, 14, 18, e 24 para a avaliação de segurança e eficácia.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>MEASE 2000 [38] Immunex Corporation Não houve declaração de conflitos de interesse</p> <p>Adultos com idade entre 18 e 70 anos. Presença de 3 ou mais articulações edemaciadas, 3 articulações doloridas + Resposta inadequada a AINE</p> <p>Durante o estudo, foram permitidas doses estáveis de corticosteroides orais e MTX.</p>	<p>1) uso de outros MMCD 2) presença de outras condições cutâneas que não psoríase por exemplo eczema) 3) Terapias tópicas, retinóides orais e fototerapias não foram permitidas. 4) Concentração de transaminase hepática ≥ duas vezes o limite superior, 5) hemoglobina em concentrações de 85 g/L ou maior, 6) contagem de plaquetas de 125000/mL ou mais, 7) creatinina sérica de 152,4mmol/L ou abaixo.</p>	<p>Pacientes foram randomizados para receber placebo ou etanercepte numa dose de 25 mg duas vezes por semana através de injeções subcutâneas, por 12 semanas.</p> <p>Etanercepte foi fornecido como pó estéril e liofilizado, em frascos contendo 25 mg. Placebo foi fornecido da mesma maneira exceto pela ausência de etanercepte na formulação.</p>
<p>MEASE 2004 [39-41] Immunex Corporation Autores declararam conflito de interesse</p> <p>Idade de 18 a 70 anos e psoríase ativa, Presença de 3 ou mais articulações edemaciadas, 3 articulações doloridas + Resposta inadequada a AINE + Placa psoriásica com lesão qualificada (pelo menos 2 cm de diâmetro).</p> <p>Durante o estudo, foram permitidas doses estáveis de corticosteroides orais e MTX.</p>	<p>1) fototerapia foi interrompida pelo menos duas semanas antes do início do estudo; 2) Retinóides orais, preparações análogas tópicas das vitaminas A ou D e antralina não foram permitidas. 3) Terapias tópicas só foram permitidas no couro cabeludo, axilas e virilha.</p>	<p>Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo ou o etanercepte, em dose de 25 mg, por via subcutânea, duas vezes por semana, numa fase cega inicial de 24 semanas.</p> <p>Os pacientes continuaram a receber terapia cega em uma fase de manutenção até que todos os pacientes completassem a fase cega de 24 semanas e o banco de dados fosse finalizado.</p> <p>Após a fase cega, todos os pacientes foram elegíveis para receber etanercepte em uma extensão aberta de 48 semanas.</p> <p>Etanercepte foi fornecido aos pacientes em seringas, cada uma contendo o conteúdo de um frasco reconstituído de etanercepte ou o placebo correspondente.</p> <p>As avaliações clínicas foram realizadas na triagem, início e nas semanas 4, 12 e 24, e a cada 12 semanas. Avaliações radiográficas foram realizadas no início do estudo e após 24 semanas de fase cega, na entrada para a fase aberta, e 1 ano a partir do início do estudo.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>GO-REVEAL [42-46] Centocor Pesquisa e Desenvolvimento, Inc. e Schering-Plough Corporation Autores declararam conflito de interesse</p> <p>Presença de 3 ou mais articulações edemaciadas, 3 articulações doloridas + Fator reumatoide negativo + Placa psoriásica com lesão qualificada (pelo menos 2 cm de diâmetro). + Resposta inadequada a AINE Ou Resposta inadequada a MMCD</p> <p>Doses estáveis de MTX, AINE e corticosteroides foram permitidas durante o estudo.</p>	<p>1) Uso prévio de agentes anti-TNF, rituximabe, natalizumabe ou agentes citotóxicos foi proibido.</p>	<p>Os pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de placebo, golimumabe 50 mg ou golimumabe 100 mg nas semanas 0, 4, 8, 12, 16 e 20.</p> <p>Começando às 24 semanas, todos os pacientes receberam golimumabe e continuaram a receber tratamento subcutâneo a cada 4 semanas.</p> <p>Na semana 16 os pacientes com <10% de melhoria da linha de base em ambas às contagens de articulações edemaciadas e doloridas entraram precocemente em esquema de aumento de dose.</p> <p>Golimumabe e placebo foram fornecidos como líquidos estéreis.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>IMPACT [47-49] Institutos Nacionais de Saúde, Cento cor, Inc. e Instituto de Pesquisa Schering-Plough Autores declararam conflito de interesse</p> <p>18 anos de idade ou mais Presença de pelo menos 5 articulações edemaciadas e 5 doloridas (baseados em contagens de 66 e 68 articulações, respectivamente); + Pelo menos 1 dos seguintes critérios: 1) Velocidade de hemossedimentação (VHS) >28 mm/hora 2) Nível de Proteína C reativa (PCR) >15 mg/L 3) rigidez matinal durando 45 minutos ou mais + Fator Reumatoide negativo + Falha prévia de tratamento com ≥ 1 MMCD</p> <p>Doses estáveis MMCD (MTX, leflunomida, sulfassalazina, hidroxiclороquina, ouro intramuscular, penicilamina, o azatioprina), AINE, corticosteroides e tratamento tópico padrão para psoríase foram permitidos durante o estudo.</p>	<p>1) O uso por via intramuscular ou intravenosa de corticosteroides, ciclosporina ou tacrolimo foi proibido dentro de 4 semanas de triagem e ao longo do estudo. 2) Terapia com Psoralen ultravioleta A não foi permitido. 3) Ter recebido qualquer uma das drogas em estudo durante o período de triagem ou qualquer tratamento prévio com proteína de fusão ou anticorpo monoclonal.</p>	<p>O estudo foi conduzido em duas fases. Na fase 1, os pacientes foram randomizados para receber placebo ou infliximabe 5 mg / kg nas semanas 0, 2, 6 e 14.</p> <p>No início da fase 2, os pacientes no grupo infliximabe receberam infusões de placebo na semana 16 e 18, seguido de infliximabe 5 mg / kg nas semanas 22, 30, 38, e 46; pacientes no grupo do placebo receberam infliximabe 5 mg / kg nas semanas 16, 18, 22, 30, 38, e 46.</p> <p>Infliximabe foi fornecido em frascos de 20 ml contendo 100 mg de concentrado liofilizado; placebo foi formulado de forma idêntica, mas não continha o infliximabe.</p> <p>As avaliações clínicas foram realizadas na triagem, linha de base e nas semanas 2, 6, 10, 14, 16, 18, 22, 30, 38, 46, e 50</p>

Continua.

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>IMPACT 2 [50-54] Centocor, Inc. e Schering-Plough Autores declararam conflito de interesse</p> <p>Presença de pelo menos 5 articulações edemaciadas e 5 doloridas (baseados em contagens de 66 e 68 articulações, respectivamente); + Pelo menos 1 dos seguintes critérios: 1) Nível de Proteína C reativa (PCR) >15 mg/L 2) rigidez matinal durando 45 minutos ou mais + Fator Reumatoide negativo + Placa psoriásica ativa com lesão qualificada (pelo menos 2 cm de diâmetro). + Resposta inadequada com MMCD ou AINE prévios ou atuais.</p> <p>Doses estáveis de MTX, corticosteroides orais e corticosteroides tópicos de baixa potência na face ou virilha foram permitidas.</p>	<p>1) evidência de tuberculose latente ou ativa; 2) teve infecção crônica ou clinicamente significativa, neoplasia, ou insuficiência cardíaca congestiva; 3) tinha usado inibidores de TNF anteriormente; 4) uso de outros MMCD que não MTX ou corticoides intra-articular 5) Não foi permitida a utilização concomitante de medicamentos / tratamentos tópicos ou sistêmicos para psoríase durante o estudo</p>	<p>Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber infusões de placebo ou infliximabe 5 mg / kg nas semanas 0, 2, e 6, seguido de dosagem de manutenção, nas semanas 14 e 22.</p> <p>Qualquer paciente com melhoria de 10% da linha de base na contagem de articulações edemaciadas e doloridas recebeu infliximabe 5 mg / kg nas semanas 16, 18 e 22. Os pacientes randomizados ao infliximabe com melhoria < 10% receberam infusões de placebo adicionais nas semanas 16 e 18.</p> <p>Infliximabe foi fornecido em frascos de dose única de 20 ml contendo 100 mg de pó liofilizado. Placebo foi formulado de forma idêntica, exceto que ele não continha infliximabe.</p> <p>As avaliações clínicas foram realizadas na triagem, linha de base e nas semanas 2, 6, 14, 16, 18, 22, 30, 38, 46, e 54.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ critério de inclusão	Critério de exclusão	Regime terapêutico
<p>RESPOND [55] Scheing-Plough Autores declararam conflito de interesse</p> <p>18 anos ou mais Presença de pelo menos 5 articulações edemaciadas e 5 doloridas +</p> <p>Pelo menos 1 dos seguintes critérios: 1) Velocidade de hemossedimentação (VHS) >28 mm/hora 2) Nível de Proteína C reativa (PCR) >15 mg/L 3) rigidez matinal durando 45 minutos ou mais +</p> <p>Fator reumatoide negativo +</p> <p>Presença de psoríase +</p> <p>Virgem de MTX Doses estáveis de AINE foram permitidas.</p>	<p>1) tuberculose ativa ou latente ou infecções oportunistas ou não controladas; 2) história de doença linfoproliferativa ou malignidade nos 5 anos antes de triagem, ou qualquer outro transtorno significativo e não controlado; 3) ter usado infliximabe ou outros agentes biológicos; 4) ter contraindicação para infliximabe ou MTX; 5) Leflunomida e outros MMCD não poderiam ser utilizados no prazo de 6 meses ou 12 semanas, respectivamente, antes de Triagem do estudo; 6) Tacrolimo e ciclosporina não poderiam ser utilizados nas 4 semanas antes do exame.</p>	<p>Os pacientes foram randomizados para receber infusões de infliximabe 5 mg / kg nas semanas 0, 2, 6 e 14 mais metotrexato 15 mg / semana, ou monoterapia de metotrexato 15 mg / semana.</p> <p>Se ACR20 não foi alcançado, a dose de metotrexato pode ser aumentada para 20 mg / semana, na semana 6, em ambos os grupos</p> <p>O estudo foi aberto</p> <p>As avaliações foram realizadas nas semanas 2, 6 e 14. A visita final foi na semana 16.</p>
<p>ATTENO [56] Nenhuma informação de financiamento Não declarou conflito de interesse</p> <p>Pacientes consecutivos com AP ativa rotineiramente avaliados na Clínica de artrite psoriásica da Universidade Federico II, Nápoles, Itália, atendendo os critérios de classificação CASPAR +</p> <p>resposta inadequada a MMCD atuais ou anteriores</p>	<p>1) uso prévio de inibidores de anti-TNFα; 2) uso de outros MMCD que não sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, e leflunomida dentro do período de 4 semanas de inclusão; 3) o uso de mais do que 10 mg de prednisona por dia; e variação de dose de prednisona ou AINE dentro de 2 semanas de inclusão.</p>	<p>Os pacientes foram randomizados para receber infliximabe na dose de 5 mg / kg a cada 6-8 semanas (aumentando ou diminuindo a dosagem quando tal se justifique), etanercepte 25 mg duas vezes por semana, e adalimumabe 40 mg a cada duas semanas.</p> <p>O estudo foi aberto</p>

Continuação.

CASPAR: CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis; MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença; MTX: metotrexato; AINE: Antiinflamatórios não esteroidais; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos

<p>Financiamento e conflito de interesse/ Critérios de inclusão nos registros</p>	<p>Critérios de inclusão e exclusão dos estudos</p>	<p>Regime terapêutico</p>
<p>SAAD 2009 [26]e SAAD 2010 [27, 28]</p> <p>Registro de Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia (BSRBR) recebe financiamento do laboratórios Abbott, Amgen, Schering-Plough e Wyeth.</p> <p>Os indivíduos incluídos no estudo foram selecionados a partir do BSRBR.</p> <p>O BSRBR pretende recrutar pacientes com doenças reumáticas que recebem terapias anti-TNF no Reino Unido.</p> <p>O registo não tem qualquer outro critério de exclusão a não ser que o paciente deve ser registrado no prazo de 6 meses do início do tratamento.</p> <p>De 2002 a 2006, o BSRBR recrutou pacientes começando terapia anti-TNF para a AP.</p> <p>A análise foi restrita aos indivíduos com um diagnóstico médico de AP que tinham começado o tratamento com etanercepte, infliximabe ou adalimumabe.¹</p>	<p>As diretrizes da Sociedade Britânica de Reumatologia para a AP publicadas em fevereiro de 2005 recomenda que os medicamentos anti-TNF devem ser reservados para pacientes com AP ativa:</p> <p>≥ 3 articulações doloridas e ≥ 3 articulações edemaciadas apesar de resposta terapêutica adequada com pelo menos dois MMCD convencionais individualmente ou em combinação</p>	<p>Durante o estudo, o etanercepte foi administrado por injeção subcutânea de 25 mg duas vezes por semana ou de 50 mg uma vez por semana; adalimumabe foi administrado como uma injeção subcutânea de 40 mg a cada duas semanas; infliximabe 5 mg / kg foi administrada por via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e 8, e depois a cada 8 semanas</p> <p>Foi recomendado que infliximabe fosse administrado em combinação com MTX.</p> <p>No momento do início da terapia anti-TNF, o reumatologista ou enfermeiro especialista em reumatologia completaram um questionário de avaliação.</p> <p>Cada paciente preencheu um questionário na linha de base do estudo, incluindo avaliações de qualidade de vida.</p> <p>Questionários para o seguimento foram enviados aos reumatologistas/enfermeiros especialistas a cada 6 meses durante 3 anos e, depois anualmente para seguimentos posteriores.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ Critérios de inclusão nos registros	Critérios de inclusão e exclusão dos estudos	Regime terapêutico
<p>VIRKKI [29]</p> <p>O registro ROB-FIN foi financiado pela Abbott, Roche, Schering-Plough, UCB e Wyeth</p> <p>O estudo foi financiado pela Victoria Foundation, Wilhem and Else Stockmann Foundation, Waldemar von Frenckell Foundation, Finska Lakaresallskapet, perklen Foundation, Sigrid Jusélius Foundation, concessões da EVO e a Escola Nacional de Graduação em Desordens muscoesqueléticas e biomateriais (TBGS).</p> <p>Para a inclusão no registro ROB-FIN era requerido termo de consentimento livre e esclarecido do paciente recebendo a terapia biológica para a artrite inflamatória.</p> <p>Pacientes iniciando a terapia biológica entre junho de 2000 e fevereiro de 2006 foram incluídos no estudo: (1) Se o paciente tivesse sido diagnosticado com AP; (2) Se um relato de linha de base, i.e., dados demográficos do paciente e perfil da doença no início da terapia, tivessem sido arquivados</p>	<p>A seleção dos pacientes para a terapia biológica de AP com artrite periférica foi, presumivelmente, baseada nas recomendações finlandesas para o tratamento baseadas em evidências para a AR, mas com a modificação baseada no julgamento clínico de um especialista para considerar as necessidades individuais do paciente:</p> <p>Ter contagem de articulações doloridas ou edemaciadas ≥ 6,</p> <p>+</p> <p>Rigidez matinal > 45 minutos</p> <p>e/ou</p> <p>Velocidade de hemossedimentação (VHS) ≥ 30 mm/h</p> <p>e/ou</p> <p>Proteína C reativa (PCR) ≥ 28 mg/l,</p> <p>+ resposta insatisfatória a MMCD convencionais ou suas combinações.</p>	<p>O tratamento e acompanhamento ocorreram principalmente em ambulatórios de reumatologia de hospitais centrais ou regionais. A continuação do tratamento se justificava se o paciente respondesse favoravelmente ao medicamento biológico, atingindo resposta ACR50 em 3 meses de terapia.</p> <p>Os dados cadastrais são fornecidos por reumatologistas finlandeses em uma base contínua e regular usando formulários estruturados disponíveis a partir do site da Sociedade Finlandesa de Reumatologia. Relatos ocorreram no início do estudo e, posteriormente, em intervalos pré-estabelecidos durante a terapia (aos 3 e 6 meses, e semestralmente depois), e com a descontinuação da terapia</p> <p>Os pacientes foram acompanhados por até 24 meses, com reavaliações de resposta aos 3, 12 e 24 meses de tratamento</p>

Continua.

Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ Critérios de inclusão nos registros	Critérios de inclusão e exclusão dos estudos	Regime terapêutico
<p>SAOUGOU [30]</p> <p>Nenhuma informação de financiamento</p> <p>Sem declaração de conflito de interesse</p> <p>Uma coorte de 221 pacientes com AP foi acompanhada na Universidade de Ioannina, na Grécia.</p> <p>Destes, 65 pacientes com AP grave e psoríase grave recalcitrante foram recrutados entre janeiro de 2003 e dezembro de 2003. Todos os pacientes preencheram os critérios do Grupo Europeu de Estudos em Espondiloartropatia (critérios ESSG) e foram refratários a pelo menos 2 MMCD.</p>	<p>No momento do registro os pacientes deveriam ter AP ativa:</p> <p>Presença de 5 articulações doloridas ou 5 edemaciadas (baseadas nas contagens de 66 e 68 articulações, respectivamente)</p> <p>+</p> <p>Proteína C Reativa (PCR) 10 mg/L</p> <p>e/ou</p> <p>rigidez matinal durando 45 minutos ou mais,</p> <p>e/ou</p> <p>placa psoriásica ativa com no mínimo 2 cm de diâmetro</p> <p>e</p> <p>Fator reumatoide negativo.</p>	<p>Os pacientes foram tratados com o etanercepte (injeções subcutâneas de 25 mg duas vezes por) e infliximabe (5 mg / kg) nas semanas 0, 2, 6, e a intervalos de 8 semanas depois de um período de 5 anos.</p>
		<p>Se a resposta clínica não foi suficiente, o intervalo entre as infusões foi reduzido para 6 ou 4 semanas. Além disso, os pacientes foram tratados com adalimumabe por via subcutânea (40 mg a cada duas semanas).</p>
	<p>Os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem evidência de tuberculose latente ou ativa (ou seja, eles tinham que ter resultados claros de radiografia de tórax e resultado do teste epitelial para proteína purificada derivada negativo) ou se tivessem infecção crônica ou clinicamente significativa, neoplasia, ou insuficiência cardíaca congestiva.</p>	<p>Os pacientes foram acompanhados a cada 2 meses e avaliações de segurança (incluindo eventos adversos) e dados relativos à eficácia, tolerabilidade, a terapia concomitante e descontinuação da droga foram registrados.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ Critérios de inclusão nos registros	Critérios de inclusão e exclusão dos estudos	Regime terapêutico
<p>CHASTEK [31]</p> <p>Immunex e Wyeth</p> <p>Autores declararam conflito de interesse</p> <p>Este estudo de coorte retrospectivo utilizou dados de pedidos administrativos de um grande Plano privado de saúde dos Estados Unidos (EUA) afiliado à OptumInsight™.</p> <p>A Base de Dados de Pesquisa de Ciências da Vida (antiga base de dados Ingenix) compreende pedidos médicas e farmacêuticas totalmente adjudicadas por mais de 27 milhões de adultos em todo EUA.</p> <p>Pacientes com diagnóstico de AP, que começaram o tratamento com etanercepte ou adalimumabe como terapia inicial entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 dezembro de 2008 foram incluídos na análise.</p>	<p>Pacientes participantes, eram adultos (idade 18-64 anos) no momento do início da terapia, estavam continuamente inscritos no plano de saúde por pelo menos 6 meses antes e, pelo menos, 12 meses após o início do tratamento, e tiveram pelo menos um pedido com diagnóstico de AP (CID-9 696,0) a partir de 6 meses antes até 30 dias após o início da terapia.</p> <p>Os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem um diagnóstico para o qual anti-TNFs são frequentemente utilizadas durante os 6 meses antes do início da terapia, até descontinuação ou fim do estudo.</p> <p>Também foram excluídos os pacientes com câncer ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.</p> <p>Os pacientes não poderiam administrar etanercepte ou adalimumabe em um consultório médico (evidência de que o paciente não auto-administrava medicamentos) ou ter requisitado outros biológicos durante os 6 meses antes do início da terapia.</p>	<p>A dose inicial do anti-TNF foi definida como a média seminal da prescrição inicial baseada na quantidade, força da medicação, e número de dias de fornecimento. Pacientes foram categorizados de acordo com suas doses iniciais semanais de etanercepte (50mg/ semana, <50 mg/ semana, ou outro) ou adalimumabe (40 mg/ semana, 40mg/ a cada duas semanas, ou outro).</p> <p>Intervalos na terapia foram definidos como o tempo entre o fim do medicamento até a nova prescrição.</p> <p>Foram identificados intervalos na terapia de pelo menos sete dias (pausa na terapia).</p> <p>Pausas na terapia não foram identificadas após a última prescrição.</p>

Continua.

Quadro Suplementar 3. Características dos estudos observacionais incluídos

Financiamento e conflito de interesse/ Critérios de inclusão nos registros	Critérios de inclusão e exclusão dos estudos	Regime terapêutico
<p>BONEFEDE [32]</p> <p>Sem informação acerca do financiamento</p> <p>Os autores declararam conflito de interesse</p> <p>Esta é uma análise retrospectiva de dados das requisições comerciais da análise de Mercado de saúde Truven e das bases de pesquisa da coordenação de benefícios e suplementos da Medicare.</p> <p>Estas bases de dados incluíram dados de, aproximadamente, 150 grandes empregadores e de planos de saúde dos Estados Unidos, os quais oferecem assistência privada à saúde.</p> <p>A primeira requisição do paciente acerca do etanercepte ou do adalimumabe era considerada a requisição índice e definido o seu medicamento índice. O período do estudo foi entre 1 de julho de 2005 a 30 de setembro de 2010.</p>	<p>Foram incluídos na análise pacientes adultos (≥ 18 anos) com psoríase, artrite psoriásica ou ambos, que iniciaram o tratamento com etanercepte ou adalimumabe e que tinham elegibilidade para benefício médico e de farmácia ≥ 6 meses antes e ≥ 12 meses após o início do tratamento. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses após a data de início.</p> <p>Os pacientes eram virgens de tratamento biológico por 6 meses antes do início do estudo.</p> <p>Foram excluídos pacientes com câncer ou com outra indicação para a qual etanercepte ou adalimumabe poderiam ser prescritos.</p>	<p>As doses de etanercepte recomendadas pela FDA são de 50 mg/semana, via subcutânea.</p> <p>As doses recomendadas de adalimumabe são de 40 mg a cada 2 semanas, por via subcutânea.</p> <p>A dose inicial foi a média semanal da dose na prescrição inicial.</p> <p>Intervalos na terapia foram definidos como o tempo entre o fim do medicamento até a nova prescrição.</p> <p>A persistência na primeira medicação foi avaliada pelo número de dias, a partir da data inicial até a data da troca para outro anti-TNF ou um intervalo ≥ 45 dias até o fim da medicação (data de início mais os dias de suprimento).</p> <p>Foram considerados como pacientes que interromperam a terapia pacientes com um intervalo ≥ 60 que não tiveram aprovados nenhum um pedido subsequente para algum biológico, tanto para psoríase quanto para artrite psoriásica, durante os 12 meses de seguimento. O tempo para reiniciar ou trocar para outro biológico foi calculado como o número total de dias, a partir da data inicial até a data de troca ou reinício de terapia; foram considerados persistentes a terapia pacientes que não trocaram de terapia ou tinham um intervalo ≥ 60 na terapia.</p>

Continuação.

MMCD: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; MTX: metotrexato; AINE: antiinflamatórios não esteroidais; AP: artrite psoriásica; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Quadro Suplementar 4. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos segundo a Escala de Jadad

CRITÉRIOS	ESTUDOS								
	ADEPT [33-36]	GENOVESE [37]	MEASE 2000 [38]	MEASE 2004 [39-41]	GO- REVEAL [42-46]	IMPACT [47-49]	IMPACT 2 [50-54]	RESPON D [55]	ATENO [56]
Randomização									
O estudo foi descrito como randomizado? (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização?)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?	0	1	0	0	1	0	1	0	0
O método usado foi produzido numa sequência de randomização inapropriada?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mascaramento									
Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador?	1	1	1	1	1	1	1	0	0
O método de mascaramento foi apropriado?	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Perda de participantes									
Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL	5	6	5	5	6	5	6	3	3

3.7. Referências

1. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB et al (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 58(5):851-864
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P et al (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcomes. *Ann Rheum Dis* 64(suppl 2):ii14-ii17
3. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ (2001) Health-Related Quality of Life of Patients With Psoriatic Arthritis: A Comparison With Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 45:151–158
4. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W (2009) The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Quality Life Outcomes* 7:25. doi:10.1186/1477-7525-7-25
5. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E (2010) The Burden of Psoriatic Arthritis: A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. *J Clin Pharm Ther* 35(12):680-689
6. Rosen C, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman D (2012) Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology* 51:571-576
7. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C L et al (2012) European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Arthritis Rheum* 71:4-12
8. Pereda C, Nishishinya M, Martinez Lopez J, Carmona L (2012) Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 30(2):282-289
9. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Brit Med J* 339:b2700.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al (1995) American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38(6):727-735.
12. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E et al (1996) Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 39:2013-2020
13. Fransen J, van Riel PLCM (2005) The Disease Activity Score and the

EULAR response criteria. *ClinExpRheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99

14. Fredriksson T, Pettersson U (1978) Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157:238-244

15. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM et al (1990) Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 49:916 –920.

16. Fries JF, Spitz PW, Young DY (1982) The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 9:789-93

17. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey: I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483

18. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31:247-263

19. Cella D, Webster K (1997) Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology* 11:232-235

20. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al (2008) Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 11(1):44-47

21. Woodroffe R, Yao GL, Meads C et al (2005) Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Asses* 9(21):1-179, iii-iv

22. Higgins JPT, Altman AD, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org, 2012.

23. Hartling L, Hamm M, Milne A et al (2012) Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Appendix E, Decision Rules for Application of the Newcastle-Ottawa Scale. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>

24. Landis JR, Koch GG (1997) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1):159-174

25. Deeks JJ HJ, Altman DG (2012) Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org

26. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DPM (2009) Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 11:R52.

doi:10.1186/ar2670

27. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al (2010a) Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 49:697–705
28. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al (2010b) Improvements in Quality of Life and Functional Status in Patients With Psoriatic Arthritis Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *Arthrit Care Res* 62(3):345–353
29. Virkki LM, Sumathikutty BC, Arnio MA et al (2010) Biological Therapy for Psoriatic Arthritis in Clinical Practice: Outcomes Up to 2 Years. *J Rheumatol* 37:2362–2368
30. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C et al (2011) Sustained Clinical Response in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Agents: A 5-year Open-Label Observational Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum* 40:398-406
31. Chastek B, Prairie E, Watson C et al (2012) Tumor necrosis factor-blocker therapy persistence, gaps, and switching among patients with psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 66(4),Suppl 1:AB206
32. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, Watson C, Gandra SR (2013) Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. *J Dermatolog Treat* 24:369–373
33. Mease, P.; Gladman, D.; Ritchlin, C et al (2005) Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 52(10):3279–3289
34. Gladman D, Mease P, Cifaldi M, Perdok, R, Sasso E, Medich J (2007a) 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* 66:163–168
35. Gladman D, Mease P, Ritchlin C et al (2007b) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 56(2):476–488
36. Mease P, Ory P, Sharp J et al (2009) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 68:702–709
37. Genovese M, Mease P, Thomason G et al (2007) Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 34:1-5
38. Mease P, Goffe B, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge D (2000) Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 356:385–390
39. Mease P, Kivitz A, Burch F et al (2004) Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 50(7):2264–2272

40. Mease P, Kivitz A, Burch F et al (2006) Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 33(4):712-721
41. Mease P, Woolley M, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chou C-F (2010) Patient-reported Outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 37(6):1221-1227
42. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al (2009) Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 60(4): 976-986
43. Kavanaugh A, Van Der Heijde D, McInnes I et al. (2012a) Golimumab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 64(8):2504-2517
44. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al (2012b) Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 0:1-10
45. Kavanaugh A, Mease P. (2012c) Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the longterm extension of a randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 39(suppl. 89):90-93
46. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG et al (2013) Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 65(10):1666–1673
47. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B et al (2005a) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 52(4):1227-1236
48. Kavanaugh A, Antoni C, Gladman D et al (2006a) The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 65:1038–1043
49. Antoni C, Kavanaugh A, van der Heijde D et al (2008) Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 35(5):869-876
50. Antoni C, Krueger G, Vlam K et al (2005b) Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 64:1150-1157
51. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger G, Yan S, Bala M, Dooley L, Beutler A, Guzza C, Gladman D (2006b) Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:471–477

52. Kavabaungh A, Anatonni C, Mease P, Gladman D, Yan S, Bala M, Dooley L, Beutler A, GuzzoU C, Krueger G (2006c) Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 33(11):2254-2259
53. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman D et al (2007) Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment. *Arthritis Rheum* 56(8):2698–2707
54. Kavanaugh A, Krueger G, Beutler A et al (2007) Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 66:498–505
55. Baranauskaite A, Raffayavá H, Kungurov N et al (2012) Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 71:541-548
56. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino, Caso F, Sanduzzi A, Lubrano E, Del Puente A, Scarpa R (2010) 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* 29:399–403
57. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8):2665-2673
58. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218-27.
59. Ravindran V, Scott DL, Choy EH (2008) A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:855 – 9.
60. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR et al (2008) Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 35 : 883 – 90.
61. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN et al (2006) Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 : 587 – 93.
62. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L (2012) 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* 71:319–326
63. Finckh A, Liang MH, Mugica C (2006) Long-Term Impact of Early Treatment on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: A Meta-

Analysis. *Arthritis & Rheum* 55(6):864 – 872

64. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR et al (2013) The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 14:101. doi: 10.1186/1471-2474-14-101.

65. Coates LC, Moverley AR, McParland L et al (2013) Results Of a Randomised Controlled Trial Comparing Tight Control Of Early Psoriatic Arthritis (TICOPA) With Standard Care: Tight Control Improves Outcome. *Arthritis Rheum* 65(10, supplement):S346

66. NICE (2011) NICE technology appraisal guidance 220 Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Available from www.nice.org.uk/guidance/TA220

67. NICE (2013) NICE technology appraisal guidance 199. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriaticarthritis (review of technology appraisal guidance 104 and 125). Available from www.nice.org.uk/guidance/TA199

68. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K (2007) Factors associated with findings of published trials of drug–drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007; 4(6):e184. doi:10.1371/journal.pmed.0040184

69. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326:1167. doi:10.1136/bmj.326.7400.1167

70. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I et al (2009) The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol* 27:977-80.

71. Coates L, Tillett W, Chandler D (2012) The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology* first published online July 25, 2013 doi:10.1093/rheumatology/ket18

4. ARTIGO 2 - Gastos com o tratamento sistêmico de artrite psoriásica e psoríase em Minas Gerais: 2010-2013

Prentende-se submeter esse artigo à Revista de Saúde Pública.

Resumo

Objetivos: Caracterizar o perfil dos usuários e os gastos com medicamentos de pacientes com artrite psoriásica (AP) e psoríase atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Minas Gerais.

Métodos: Coorte de usuários (março/2010 a fevereiro/2013) desenvolvida a partir do pareamento determinístico-probabilístico do banco de dados de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA/SUS). Os valores dos medicamentos foram obtidos em bancos de preços oficiais e atualizados para janeiro/2014. Os gastos foram estratificados por período de seguimento e descritos conforme variáveis demográficas. A análise de gastos adotou a perspectiva do SUS.

Resultados: Foram atendidos 1.623 pacientes com psoríase e 218 pacientes com AP. O gasto total foi de R\$3.438.798,00 e R\$7.013,663,00, respectivamente. Foi observada redução no valor de aquisição para os biológicos durante o período de acompanhamento. A distribuição entre sexos aproximou-se de 1:1. Para psoríase a idade foi superior à observada na literatura. A maioria dos pacientes ingressou na coorte no último ano de entrada. Guias de tratamento de ambas as doenças recomendam o uso de metotrexato como primeira linha de tratamento, apesar disso os medicamentos sintéticos mais utilizados foram acitretina e leflunomida. No Registro Brasileiro de Biológicos o infliximabe foi o biológico mais utilizado, já nesse estudo a maioria dos pacientes utilizou etanercepte ou adalimumabe. O gasto médio *per capita* foi crescente, sendo maior para os pacientes com AP que iniciaram o tratamento com medicamentos sintéticos, que para os pacientes de psoríase. Para adalimumabe e etanercepte o gasto médio foi decrescente.

Conclusão: Os gastos com o tratamento medicamentoso de psoríase e AP foram elevados, especialmente com relação aos biológicos para AP. As diferenças encontradas entre a população do estudo e a literatura apontam

para a possibilidade de os pacientes terem adquirido o metotrexato por custeio. Além disso, existe a possibilidade de os pacientes portadores de AP terem buscado infliximabe como pacientes diagnosticados com artrite reumatoide. Mesmo com a diminuição dos preços, prevê-se aumento dos gastos com biológicos devido à ampliação do acesso, indicando que estratégias para garantir o uso com qualidade dos medicamentos e para racionalizar os gastos devem ser adotadas de maneira consistente pelo SUS.

4.1. Introdução

A psoríase é uma doença multissistêmica, cíclica, cuja principal manifestação é a inflamação crônica da pele caracterizada por placas eritematosas escamosas que podem ser dolorosas ou pustulosas. A artrite psoriásica (AP) é uma doença do grupo das espondiloartropatias caracterizada pela associação com psoríase, artrite periférica ou axial, e enrijecimento dos tendões e ligamentos.¹ A AP afeta de 0,3 a 1,0% da população mundial e até 30% dos indivíduos acometidos pela psoríase, doença que ocorre em 2,5% da população brasileira.^{2, 3}

A psoríase está associada à baixa autoestima e ao aumento da prevalência de transtornos de humor, incluindo depressão, presente em aproximadamente 10% dos casos.^{4, 5} Estudos têm demonstrado que o perfil de saúde mental dos pacientes com AP é pior que o dos pacientes com psoríase, muito provavelmente devido à dupla carga que lhes imprime a doença da pele e o envolvimento articular.⁶

O tratamento da AP inclui medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, em caso de falha os medicamentos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são indicados.⁷ Para o tratamento de psoríase é previsto o uso de medicamentos tópicos e fototerapia, e no caso de falha ou na presença de lesão extensa é indicada a farmacoterapia sistêmica com medicamentos sintéticos, como a acitretina, ou biológicos, como os anti-TNF.⁴

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza desde 2002 a

acitretina e a ciclosporina para o tratamento de psoríase^a. Em 2010 o elenco de medicamentos sintéticos para essa doença foi ampliado, e a AP foi contemplada, com medicamentos sintéticos e os anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Todos esses medicamentos são fornecidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Esse Componente foi estabelecido como uma estratégia de acesso a medicamentos que muitas vezes consistem a única ou as últimas linhas de tratamento^b. A dispensação dos medicamentos ocorre mediante preenchimento eletrônico da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), com validade de três meses e gerada para fins de repasse.⁸

Entre 2000 e 2004, as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo representaram cerca de 20% dos diagnósticos dos pacientes atendidos pelo CEAF.⁸ Em Minas Gerais no ano de 2013 aproximadamente 9% das solicitações de medicamentos do CEAF foram para o tratamento dessas doenças e 13,6% para o tratamento de doenças de pele^c.

Os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos fornecidos pelo CEAF apresentaram crescimento de 106% de 2000 a 2007, superando a marca de R\$1,4 bilhão.⁹ Com relação à artrite reumatoide (AR), coorte histórica (2003 a 2006) revelou que o gasto com medicamentos correspondeu a 69% do gasto total com o tratamento da doença, e que o infliximabe, único anti-TNF fornecido à época, foi responsável por 70% dos gastos.¹⁰ O alto custo com o tratamento de AR leva a supor que o custo envolvido no tratamento das demais doenças reumáticas também seja elevado.

Para uma melhor compreensão da situação, é relevante determinar o número de usuários atendidos pelo CEAF por diagnóstico e por medicamento, bem

^a BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 1.318 de 23 de julho de 2002. Define, para o grupo 36, medicamentos, da tabela descritiva do sistema de informações ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no anexo desta portaria. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 jul 2002. Seção 1.

^b BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, de 01 dez. 2009. Seção 1, p. 31.

^c Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica. Versão 2. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais: Superintendência de Assistência Farmacêutica. Disponível em: <<http://sigaf2.saude.mg.gov.br/>> (acesso restrito). Acesso em: 30 de abril de 2014.

como delinear a sua trajetória no SUS. Estudos têm demonstrado a possibilidade da utilização de técnicas de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados administrativas para cumprir esse objetivo.¹¹ Neste trabalho caracterizaram-se os gastos com medicamentos e o perfil dos usuários com artrite psoriásica e psoríase moderada à grave atendidos pelo Componente em Minas Gerais.

4.2. Métodos

4.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte histórica, no período de março de 2010 a fevereiro de 2013, abrangendo usuários do CEAF em Minas Gerais e desenvolvida a partir do banco de dados de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC/SIA-SUS), por meio da técnica de relacionamento determinístico-probabilístico. O relacionamento de bases de dados vem sendo amplamente utilizado para combinar informações de indivíduos a partir de fontes variadas, uma vez que as bases de dados administrativas não identificam os pacientes de forma unívoca.^{8,11} A data de entrada na coorte foi definida pela menor data entre o primeiro registro de cobrança da APAC e a data registrada do início de tratamento.

4.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os pacientes que (i) receberam um ou mais medicamentos para o tratamento da AP ou psoríase (ii) diagnosticados com as doenças de acordo com a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)^d: Artropatia psoriásica interfalangiana distal (M07.0); outras artropatias psoriásicas (M07.3); psoríase vulgar (L40.0); psoríase pustulosa generalizada (L40.1); psoríase gutata (L40.4); e outras formas de psoríase (L40.8) e que (iii) entraram na coorte de março de 2010 a fevereiro de 2012, para possibilitar pelo menos 12 meses de observação. Foram excluídos do estudo (i) pacientes em uso de medicamentos não padronizados para os códigos CID-10 supracitados,

^d Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acessado em: 14 de novembro de 2013.

(ii) pacientes com idade inferior a 18 anos no início do acompanhamento, e (iii) pacientes que utilizaram medicamento pelo CEAF anteriormente.

4.2.3. Valor dos medicamentos no período do estudo

O valor de todos os medicamentos dispensados por paciente e respectivo a cada mês de acompanhamento foi obtido no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde, no Portal de Compras da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) e no Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SiGAF) da SES/MG, de acordo com o ente responsável pela aquisição^e. Os valores monetários para o período do estudo foram atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referente ao mês de janeiro de 2014^f.

4.2.4. Valor por Dose Diária Definida

A Dose Diária Definida (DDD)^g é a dose diária de medicamento estimada para um pacientes de 70 Kg considerando a principal indicação e o tratamento de manutenção. Ela é útil em estudos de utilização de medicamentos, pois fornece um padrão para a comparação entre fármacos diferentes. Nesse estudo foi calculado o valor por DDD dos medicamentos fornecidos para psoríase e AP por ano. Para tal, foram seguidos os seguintes passos: (i) definição do valor da unidade farmacêutica por mês, calculado pela média de valor ponderada pela quantidade adquirida em cada pregão; (ii) definição do valor da unidade farmacêutica por ano, calculado pela média dos valores obtidos em (i); (iii) definição do valor por DDD considerando o valor obtido em (ii) e a DDD do fármaco encontrada no banco de dados do WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Para os casos nos quais a DDD poderia ser concebida

^e BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 3.439 de 11 de novembro de 2010. Altera os arts. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 nov 2010. Seção 1, p. 31.

^f Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor. Disponível em < <http://www.ibge.gov.br/>>. Acessado em: 30 de novembro de 2013.

^g World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and the Defined Daily Dose (DDD). Disponível em: <www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acessado em: 25 de abril de 2014.

por meio da soma de diferentes apresentações farmacêuticas, foi considerada a combinação que compusesse o menor valor monetário por DDD.

4.2.5. Análise de gasto

A análise de gasto adotou a perspectiva do SUS. Os gastos médios *per capita* foram calculados por meio da (i) soma dos gastos individuais; (ii) cálculo da média de gasto individual (gasto médio por dispensação); (iii) soma das médias individuais; e (iv) média do valor obtido no item (iii). Os resultados foram apresentados conforme a doença e o tratamento no início do acompanhamento (psoríase – medicamentos sintéticos; AP – MMDC sintéticos; AP – anti-TNF), e estratificados por período de seguimento. Além disso, foram descritos de acordo com as variáveis demográficas – sexo, idade (estratificada pela mediana: 50 anos) e de acordo com a ocorrência ou não de interrupção no tratamento (quando não houve faturamento para o paciente por pelo menos três meses consecutivos).

4.2.6. Análise estatística

Os dados de variáveis demográficas e clínicas foram descritos segundo a distribuição de frequências. O gasto *per capita* foi descrito a partir de medidas de tendência central (média, desvio padrão, mediana) e estratificado segundo variáveis explicativas. Como os gastos não apresentaram distribuição normal, segundo o teste de Kolmogov-Smirnov, foi escolhido para comparação de médias entre dois grupos o teste não-paramétrico de Mann Whitney e para comparações múltiplas o teste de Kruskall Wallis. O nível de significância adotado foi de 5%. Utilizou-se o software SPSS® 17 para as análises estatísticas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer ETIC 0069.0.203.000-11.

4.3. Resultados

4.3.1. Características da coorte

No período de março de 2010 a fevereiro de 2013 foram atendidos 1.623

pacientes com psoríase e 218 pacientes com artrite psoriásica, sendo que a maioria (74,7%) iniciou o tratamento no CEAF no segundo ano de entrada. Os pacientes que entraram no estudo com diagnóstico de psoríase apresentavam à entrada 50 ± 15 (média \pm desvio-padrão) anos de idade e os pacientes e os pacientes inicialmente diagnosticados com AP, 49 ± 14 anos de idade. A proporção entre os sexos foi de 1 homem para cada 0,8 mulheres para psoríase, e 1:1,1 para AP. Para psoríase o diagnóstico mais frequente foi de psoríase vulgar, o medicamento mais utilizado foi a acitretina (Tabela 1) e o tempo de permanência variou de dispensação única (8,2%) a 33 meses (0,1%), com mediana de 8 meses de tratamento. Vinte e um pacientes que iniciaram o tratamento como portadores de psoríase desenvolveram AP, dos quais 18 solicitaram anti-TNF (10 adalimumabe, sete etanercepte e um infliximabe).

Para artrite psoriásica o diagnóstico mais comum foi de “outras artropatias psoriásicas”, sendo que a maioria (65,1%) dos pacientes iniciou o tratamento no CEAF com anti-TNF. Dentre eles, a maioria iniciou o tratamento com etanercepte. Dos pacientes que iniciaram o tratamento com MMCD sintético, a maioria iniciou com leflunomida (Tabela 1). A idade média dos pacientes que iniciaram com anti-TNF foi de $47,9 \pm 13,5$, e para os que iniciaram com MMCD sintético foi de $52,3 \pm 13,8$ anos. O tempo de permanência variou de uma dispensação (3,7%) até 32 meses (0,5%) com mediana de 15 meses, sendo de 12,5 meses para aqueles que iniciaram com MMCD sintético e 16 meses para anti-TNF.

Dos 76 pacientes com AP que iniciaram o tratamento com MMCD, 13 (17,1%) passaram a utilizar anti-TNF durante o período de acompanhamento. Dos 160 pacientes que utilizaram anti-TNF, seis pacientes que iniciaram com etanercepte trocaram para adalimumabe (5) e infliximabe (1); dois trocaram de adalimumabe para etanercepte; um trocou de infliximabe para adalimumabe; e um paciente iniciou com infliximabe, trocou para adalimumabe e depois para etanercepte. Com relação ao uso concomitante de medicamento sintético, um paciente utilizou ciclosporina, três acitretina, quatro metotrexato, quatro leflunomado, e um paciente utilizou sulfassalazina, seguido de metotrexato, seguido por sulfassalazina.

Tabela 1. Características da coorte de usuários com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013

Características	Total (1.841)		Psoríase (1.623)		Artrite Psoriásica (218)		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
	F	825	44,8	711	43,8	114	52,3
	M	1.016	55,2	912	56,2	104	47,7
Faixa etária (anos)							
	18-29	198	10,8	181	11,2	17	7,8
	30-39	282	15,3	245	15,1	37	17,0
	40-49	417	22,7	369	22,7	48	22,0
	50-59	481	26,1	414	25,5	67	30,7
	60-69	274	14,9	236	14,5	38	17,4
	70-79	153	8,3	144	8,9	9	4,1
	80 ou mais	36	2,0	34	2,1	2	0,9
Ano de entrada							
	2010 (março/ 2010 a fevereiro/2011)	465	25,3	412	25,4	53	24,3
	2011 (março/2011 a fevereiro de 2012)	1.376	74,7	1.211	74,6	165	75,7
Diagnóstico (CID-10*)							
	Psoríase vulgar	1.387	75,3	1387	85,5	-	-
	Psoríase pustulosa generalizada	81	4,4	81	5,0	-	-
	Psoríase gutata	42	2,3	42	2,6	-	-
	Outras formas de psoríase	113	6,1	113	7,0	-	-
	Artropatia psoriásica interfalangiana distal	78	4,2	-	-	78	35,8
	Outras artropatias psoriásicas	140	7,6	-	-	140	64,2
Medicamento à entrada							
	Acitretina	1.523	82,7	1.523	93,8	-	-
	Ciclosporina	57	3,1	86	5,3	3	1,4
	Metotrexato	89	4,8	14	0,9	22	10,1
	Leflunomida	68	3,7	-	-	46	21,1
	Sulfassalazina	17	0,9	-	-	5	2,3
	Adalimumabe	46	2,5	-	-	57	26,1
	Etanercepte	36	2,0	-	-	68	31,2
	Infliximabe	5	0,3	-	-	17	7,8

*Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acessado em: 14 de novembro de 2013.

4.3.2. Valor monetário por DDD

O valor por DDD da acitretina, o medicamento sintético mais utilizado pelos pacientes com psoríase foi de R\$9,16 no ano de 2010, e o valor sofreu queda de 11,46% com relação ao valor de 2012. O preço da leflunomida, MMCD sintético mais utilizado pelos pacientes de AP sofreu queda maior no período de R\$8,40 para R\$6,06 – menos 27,86%. O metotrexato apresentou o menor preço, próximo a R\$0,50 para o comprimido e a R\$0,30 para a apresentação injetável. Todos os anti-TNF apresentaram redução de valor durante o período, sendo de 43,38% para adalimumabe e aproximadamente 31% para etanercepte e infliximabe (Tabela 2).

Tabela 2. Valor monetário médio por Dose Diária Definida* dos medicamentos utilizados pelos pacientes da coorte, por ano.

Medicamento	DDD (mg)	Preço (R\$)			Variação de preços (%) 2010 - 2012
		2010	2011	2012	
Medicamentos sintéticos					
Acitretina	35,00	9,16	8,50	8,11	- 11,46
Ciclosporina comp.	250,00	3,69	2,51	2,03	- 44,98
Ciclosporina solução oral	250,00	4,83	6,86	10,61	+ 119,66
Leflunomida	20,00	8,40	7,01	6,06	- 27,86
Metotrexato oral	2,50	0,52	0,50	0,43	- 17,31
Metotrexato IV	2,50	0,26	0,25	0,32	+ 23,07
Sulfassalazina	2.000,00	2,00	2,04	2,18	+ 9,00
Agentes Anti-TNF					
Adalimumabe	2,90	209,38	178,66	118,55	- 43,38
Etanercepte	7,00	131,77	111,55	91,04	- 30,91
Infliximabe	3,75	68,63	54,20	47,53	- 30,75

* World Health Organization. The Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) and the Defined Daily Dose (DDD). Disponível em: <www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acessado em: 25 de abril de 2014.

comp: comprimido; IV: intravenoso; OMS: Organização Mundial da Saúde

Para acitretina: um comp. 10mg + um comp 25 mg

Para ciclosporina: dois comp. 100 mg + um comp. 50 mg

Para etanercepte: 2010 considerou-se o frasco de 25 mg, para os demais anos, o frasco de 50 mg

4.3.3. Gasto com psoríase e artrite psoriásica – sintéticos

O gasto total com medicamentos para os pacientes que iniciaram o tratamento no CEAF como portadores de psoríase foi de R\$3.438.798,00, e o gasto com os pacientes com AP que iniciaram o tratamento no CEAF com MMDC sintéticos foi de R\$531.925,00. O gasto médio mensal *per capita* foi crescente ao longo do período de acompanhamento, entretanto o aumento foi maior para AP. Durante os 36 meses de acompanhamento 26% dos pacientes de psoríase e 22% dos de AP interromperam o tratamento pelo menos uma vez por período mínimo de três meses. O gasto médio mensal *per capita* foi maior para os pacientes com psoríase que não interromperam o tratamento (Tabela 3).

4.3.4. Gasto com artrite psoriásica – anti-TNF

O gasto total com os pacientes que iniciaram o tratamento no CEAF com anti-TNF foi de R\$6.481.738,00. Para adalimumabe e etanercepte o gasto médio mensal *per capita* foi decrescente. Para infliximabe a média do gasto aumentou ligeiramente do primeiro para o segundo ano de acompanhamento. Ao comparar os medicamentos, o gasto com infliximabe foi o maior no período como um todo e em cada ano de acompanhamento (Tabela 4). Na comparação entre adalimumabe e etanercepte, o primeiro apresentou maior gasto por ano e total ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças no gasto médio mensal *per capita* por idade, diagnóstico e interrupção de tratamento (sim/não). Somente para infliximabe foi observada diferença entre sexos, sendo que os homens gastaram mais (Tabela 5).

Tabela 3. Distribuição dos gastos *per capita* mensal e total com pacientes com psoríase e com pacientes com artrite psoriásica que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com medicamentos sintéticos segundo ano de acompanhamento, características clínicas e demográficas. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013

Característica	Gasto (R\$)											
	Psoríase – medicamentos sintéticos (N=1.623)						Artrite Psoriásica – MMCD sintéticos (N=76)					
	n	Média mensal	Desvio padrão	Mediana	Gasto total	Valor p*	n	Média mensal	Desvio padrão	Mediana	Gasto total	Valor p*
Ano												
1°	1.623	212,63	113,64	211,64	2.136.268,00	-	76	378,62	662,98	190,84	220.280,00	-
2°	852	251,89	289,07	224,48	1.143.912,00	-	45	705,59	1.060,94	176,60	275.721,00	-
3°	125	274,11	412,52	197,99	158.129,00	-	9	1.134,92	1.157,26	296,21	35.901,00	-
Todos	1.623	222,80	157,58	218,34	3.438.798,00	-	76	440,82	736,53	186,61	531.925,00	-
Sexo												
F	711	223,75	170,71	218,76	1.592.256,00	0,605	46	475,40	793,29	185,37	364.666,00	0,774
M	912	222,06	146,63	217,75	1.846.542,00		30	387,79	649,34	189,36	167.259,00	
Idade												
até 50	836	220,16	129,12	216,78	1.643.034,00	0,783	31	700,41	980,30	196,76	372.222,00	0,260
51 ou +	787	225,60	183,07	219,66	1.795.764,00		45	261,99	435,06	184,92	159.703,00	
Diagnóstico												
L40.0	1.387	223,43	151,18	218,83	2.961.885,00	0,017	-	-	-	-	-	-
Outros	236	219,08	191,24	211,44	476.913,00		-	-	-	-	-	-
M07.0	-	-	-	-	-	-	36	433,95	750,89	187,50	274.435,00	0,876
M07.3	-	-	-	-	-	-	40	447,00	732,90	186,61	257.490,00	
Interrupção												
Sim	416	258,87	278,66	221,45	1.176.431,00	0,003	17	680,29	867,09	201,97	137.029,00	0,056
Não	1.207	210,37	77,93	216,67	2.262.367,00		59	371,82	687,33	184,98	394.896,00	

* Teste de Mann Whitney para médias entre dois grupos das variáveis explicativas; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; L40.0: Psoríase vulgar; Outros: Psoríase pustulosa generalizada (L40.1), Psoríase gutata (L40.4) e Outras formas de psoríase (L40.8); M07.0: Artrite psoriásica interfalângiana distal; M07.3: Outras artropatias psoriásicas

Tabela 4. Distribuição dos gastos *per capita* mensal e total com pacientes que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) segundo ano de acompanhamento. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013

Ano	Gasto (R\$)															Valor p*
	Adalimumabe (N=57)					Etanercepte (N=68)					Infliximabe (N=17)					
	n	Média	DP	Mediana	Gasto total	n	Média	DP	Mediana	Gasto total	n	Média	DP	Mediana	Gasto total	
1°	57	3.410,96	698,17	3.356,42	1.812.938,00	68	2.998,20	386,60	2.997,06	1.803.493,00	17	3.569,87	275,92	3.627,63	447.692,00	0,000
2°	44	2.575,27	420,59	2.549,41	818.717,00	55	2.521,56	555,16	2.599,99	1.032.544,00	15	3.589,58	327,61	3.691,49	269.083,00	0,000
3°	13	2.040,55	704,50	2.180,57	110.598,00	11	2.439,60	209,87	2.468,59	142.009,00	2	3.185,78	746,38	3.185,78	44.600,00	0,011
Todos	57	3.076,32	545,79	3.123,12	2.742.274,00	68	2.823,79	284,05	2.837,81	2.978.079,00	17	3.535,76	245,80	3.598,93	761.385,00	0,000

* Teste de Kruskal Wallis; DP: Desvio padrão

Tabela 5. Distribuição dos gastos *per capita* mensal e total com pacientes com artrite psoriásica que iniciaram o tratamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) segundo características clínicas e demográficas. Minas Gerais: março/2010 a fevereiro/2013

Característica	Gasto (R\$)																		
	Adalimumabe (N=57)						Valor p*	Etanercepte (N=68)					Valor p*	Infliximabe (N=17)					Valor p*
	n	Média	DP	Mediana	Gasto total	n		Média	DP	Mediana	Gasto total	n		Média	DP	Mediana	Gasto total		
Sexo																			
F	27	3110,00	690,03	2916,12	1.100.875,00	0,905	33	2805,21	351,35	2838,79	1.452.211,00	1,000	08	3379,13	91,32	3440,50	278.335,00	0,008	
M	30	3046,01	382,53	3160,94	1.641.399,00		35	2841,32	205,31	2836,84	1.525.868,00		09	3674,11	42,79	3677,00	483.050,00		
Idade (anos)																			
até 50	32	3140,57	606,64	3202,71	1.535.679,00	0,376	39	2806,98	317,21	2838,79	1.667.222,00	0,892	08	3515,63	78,74	3560,50	460.071,00	0,481	
51 ou +	25	2994,09	455,15	2916,12	1.206.595,00		29	2846,41	235,76	2836,64	1.310.857,00		09	3552,78	92,37	3659,00	301.314,00		
Diagnóstico																			
M07.0	20	2964,79	518,69	2809,53	840.071,00	0,245	21	2884,68	347,79	2871,95	801.644,00	0,154	01	3668,00	-	3668,00	55.026,00	0,706	
M07.3	37	3136,61	557,44	3171,49	1.902.203,00		47	2796,59	249,95	2834,66	2.176.435,00		16	3527,00	62,87	3594,00	3.401,50		
Interrupção																			
Sim	14	3069,11	471,36	3150,00	726.830,00	0,505	10	2695,14	408,89	2787,68	364.001,00	0,350	3	3488,00	279,65	3686,00	105.409,00	0,591	
Não	43	3078,67	573,05	3123,12	2.015.444,00		58	2845,98	255,02	2842,69	2.614.078,00		14	3545,43	51,89	3594,00	655.976,00		

* Teste de Mann Whitney para médias entre grupos; DP: desvio-padrão; M07.0: Artropatia psoriásica interfalângiana distal; M07.3: Outras artropatias psoriásicas

4.4. Discussão

Foram acompanhados 1.623 pacientes com psoríase e 218 pacientes com AP atendidos pelo CEAF, desde o início do fornecimento dos medicamentos biológicos para AP, em março de 2010. Para ambas as doenças a distribuição entre os sexos aproximou-se do esperado na literatura, sendo próxima de 1:1, assim como a idade para os pacientes com AP.^{12, 13} Os sintomas de psoríase geralmente surgem entre os 15 e 30 anos de idade, podendo ser detectados do nascimento até a oitava ou nona décadas de vida.¹² Neste estudo, aproximadamente 50% dos pacientes tinham de quarenta a 59 anos de idade, sendo os 50% restantes distribuídos entre as faixas de 18-39 (26,6%) e 60 anos de idade ou mais (25,7%).

O tempo de permanência mediano dos pacientes que realizaram o tratamento de psoríase no CEAF foi de oito meses. Isso pode ser explicado pela característica cíclica da doença, com períodos de atividade e remissão, que podem apresentar intervalos longos entre si.¹⁴ Para os pacientes com AP, o tempo mediano de permanência foi de 15 meses, sendo de 16 meses para os pacientes que iniciaram tratamento com anti-TNF. Esse tempo de permanência foi maior que o observado para artrite reumatoide, de 11 meses, em estudo que o utilizou a mesma fonte de dados e método.¹⁰

No presente estudo, a maioria dos pacientes de AP utilizou etanercepte. Entretanto, no Registro Brasileiro de Biológicos o medicamento mais prescrito em 2009 foi o infliximabe.¹⁵ Estima-se que 25% dos pacientes com AP apresentem acometimento poliarticular semelhante à AR soronegativa.¹³ Dessa forma é possível supor que pacientes com AP possam ter solicitado infliximabe à SES/MG, inadequadamente, na condição de portadores de AR.

O metotrexato ou a acitretina são recomendados como primeira opção de terapia sistêmica para psoríase.¹⁵ Para a AP recomenda-se o uso de metotrexato.⁷ Nesse estudo observou-se maior uso de acitretina e leflunomida o que pode estar relacionado com custo inferior em até 16 vezes do metotrexato comparado a esses medicamento. Além disso, em Minas Gerais o tempo entre a solicitação e o fornecimento do medicamento pelo CEAF pode

atingir até 60 dias.^b

Esses fatos sugerem que o metotrexato tenha sido custeado pelos pacientes, desestimulados a buscar esse medicamento junto ao SUS. Isso também pode explicar a idade média dos pacientes com psoríase da coorte, superior a observada na literatura, indicando a possibilidade de os pacientes mais jovens terem utilizado metotrexato por custeio próprio.

Costa *et al.*¹⁰ (2014) avaliaram uma coorte de pacientes com AR construída por meio do pareamento de bases de dados administrativas APAC/SIA-SUS, e também verificaram diferenças entre o perfil da coorte e o observado na literatura. Nesse estudo, a Síndrome de Felty foi o diagnóstico mais frequente (49,5%) apesar de essa síndrome ocorrer em menos de 1% da população com AR.¹⁷ Esse fato aponta para um possível erro de preenchimento, uma das limitações relacionadas à utilização de bases administrativas para o acompanhamento clínico dos pacientes.

Durante o período do estudo não havia Protocolo Clínicos de Diretrizes Terapêutica (PCDT) para psoríase e AP. Esse fato também pode ter contribuído para as diferenças observadas entre a população deste estudo e a literatura. O fornecimento de medicamentos pelo CEAF demanda a abertura de um processo de solicitação que é avaliado conforme critérios de inclusão e exclusão dos PCDT.^a Na ausência de Protocolo a avaliação se baseia na experiência dos profissionais avaliadores.

O gasto total com pacientes com AP que utilizaram anti-TNF foi 2,0 vezes superior ao gasto com psoríase, sendo que sua população foi 7,4 vezes menor, evidenciando o alto gasto com medicamentos biológicos. Na coorte de psoríase o gasto médio mensal *per capita* foi menor para os pacientes que interromperam o tratamento, sugerindo que estes apresentavam doença menos grave e possivelmente responsiva a menor dose de medicamento e período de tratamento.

Para os pacientes com AP que iniciaram o tratamento no CEAF com anti-TNF o gasto médio mensal *per capita* foi maior com o infliximabe durante todo o

período de acompanhamento. Para adalimumabe e etanercepte não houve diferença de gastos por sexo, idade, diagnóstico e interrupção ou não do tratamento. Para o infliximabe houve diferença entre os sexos, sendo o gasto maior para o sexo masculino. A dose do infliximabe é calculada por quilograma e, assumindo que os homens sejam mais pesados, essa constatação se justifica^h.

Estima-se que 20% da população com psoríase apresente falha ao tratamento com medicamentos sintéticos e fototerapia.¹⁸ Em 2012 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não recomendou a incorporação no SUS do ustekinumabe e dos anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe para o tratamento de psoríase moderada à grave em adultos. Uma das justificativas para a decisão foi de que o período de análise dos estudos que avaliaram a eficácia dos medicamentos biológicos, de em média de 12 semanas, não era compatível com o perfil crônico da doença. A Comissão considerou que não havia evidência que demonstrasse resposta sustentada dos biológicos para psoríase. Além disso, ressaltou efeito imunodepressor dos medicamentos biológicos, que podem levar a aumento significativo do risco de infecções e câncer de peleⁱ. Na Inglaterra e no Canadá, esses medicamentos são fornecidos à população refratária ao tratamento convencional. Entretanto, após 10 a 16 semanas de tratamento a continuidade do fornecimento só é garantida para os pacientes considerados respondentes^{jk}.

Estudo de gastos de planos de saúde realizado nos Estados Unidos revelou que no período de janeiro de 2001 a junho de 2009, o medicamento biológico

^h Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico: Remicade®. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acessado em 15 de maio de 2014.

ⁱ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 13, 2012a. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustekinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/conitec>>. Acessado em: 21 de novembro de 2013.

^j National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline: Assessment and management of psoriasis. October 2012. <Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG153/Guidance/pdf/English>>. Acessado em: 25 de maio de 2014.

^k Health Canada. Federal Public Drug Benefit Programs. Disponível em: < <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pharma/acces/index-eng.php>>. Acessado em: 25 de maio de 2014.

mais utilizado por 1.156 pacientes com AP e por 874 pacientes com psoríase foi o etanercepte (51,6% e 62,3%), seguido por adalimumabe (36,9% e 36,4%) e por infliximabe (11,5% e 1,3%). Para ambas as doenças, o gasto *per capita* foi maior com infliximabe. O segundo maior gasto com AP foi com adalimumabe, seguido por etanercepte. Para psoríase o oposto foi observado, sendo que a diferença entre adalimumabe e etanercepte foi de 3%.¹⁹

Ahn et al²⁰ (2013) realizaram uma análise econômica que considerou os custos diretos com o tratamento de psoríase com biológicos nos Estados Unidos. Os autores concluíram que o infliximabe 3mg/Kg foi a alternativa mais custo-efetiva para o tratamento até 12 semanas, com relação à melhora das lesões cutâneas e melhora da qualidade de vida. No estudo de Chi et al²¹ (2014) realizado nos Estados Unidos, o tratamento com adalimumabe foi a alternativa mais custo-efetiva, seguido por ustekinumabe e finalmente por infliximabe num horizonte temporal de seis meses.

Os gastos com o CEAF são altos e crescentes, o que ressalta a importância de se estabelecer critérios bem definidos para o fornecimento dos medicamentos. Recentemente foi lançado o PCDT para psoríase^l e o PCDT para AP estava em consulta pública até março de 2014^m. Entretanto, algumas doenças atendidas pelo CEAF ainda carecem de protocolo, o que pode levar ao gasto indevido do recurso público e ao atendimento indevido dos usuários.²² Além da criação dos PCDT, é necessário adotar estratégias para a sua disseminação, que auxiliem no uso com qualidade do medicamento, tais como o detalhamento acadêmico, a monitorização da prescrição²³ e a criação e centros de referência.

A incorporação de novas tecnologias pelo SUS não consiste apenas da disponibilização de medicamentos à população. Faz-se necessária a avaliação

^l BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consulta Pública nº 9 de 28 de agosto de 2012. Torna pública a minuta da Portaria que aprova, na forma de Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 ago 2012b. Seção 1, p. 58.

^m BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consulta Pública nº 2, de 4 de fevereiro de 2014. Torna pública, nos termos do art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriática. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 05 fev de 2014. Seção 1, p. 31.

dos gastos com a incorporação, bem como análise dos resultados do medicamento no “mundo real”. Esse monitoramento pode ser efetuado por meio de estudos de efetividade clínica, os quais podem auxiliar os gestores na reformulação das políticas públicas, por meio de inclusão/exclusão de indicações terapêuticas para determinando medicamento, ajuste de dose, reformulação do protocolo clínico, dentre outras ações.²⁴

Como já mencionado, a utilização de bases administrativas para a avaliação do cuidado prestado ao paciente apresenta algumas limitações importantes. Alguns aspectos estruturais, como as lacunas de informação clínica, as dificuldades na codificação dos procedimentos e o caráter de faturamento, restringem as possibilidades de avaliações mais aprofundadas. Apesar disso, destaca-se a grande potencialidade dos dados administrativos em traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde, e a sua importância para a avaliação de políticas públicas.

4.5. Conclusão

Conhecer o perfil dos pacientes atendidos no SUS, bem como os gastos e seus fatores relacionados é parte importante da avaliação do impacto da incorporação de tecnologias. Esse estudo permitiu a caracterização do perfil e dos gastos do CEAF com o tratamento de AP e psoríase, demonstrando o alto gasto especialmente com os medicamentos biológicos. Foi observada redução dos valores dos biológicos, entretanto, prevê-se aumento expressivo dos gastos com essa classe de medicamentos devido à ampliação do acesso. Tal previsão indica que estratégias para garantir o uso com qualidade dos medicamentos e para racionalizar os gastos devem ser continua e consistentemente adotadas pelo Sistema Único de Saúde.

4.6. Referências

1. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):851-64
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2005;64 suppl 2:ii14-ii17
3. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81:549-58
4. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):826-50
5. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1542-51
6. Rosen C, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman D. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology* 2012;51:571-576
7. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C L, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Arthritis Rheum* 2012;71:4-12
8. Acurcio FA, Bradão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG Almeida AM, et al. Perfil demográfico epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Ver. Bras. Estud. Popul.* 2009;26:263-82
9. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev. Saude Publica*. 2011 Abr;45(2):233-40
10. Costa JO, Almeida AM, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Acurcio FA. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 30(2):283-295, fev, 2014
11. Coeli CM, Camargo Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev. Bras Epidemiol* 2002;5:185-95
12. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 535–546
13. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e

relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(1):92-106

14. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263–71

15. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R, et al. Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):145-160

16. Takahashi MDF, Arnone M, Martins GA, Chaul A, Santamaría JR, Cestari T, et al. Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro; 2006. p 3-14.

17. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo- Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:129-42.

18. Feldman SR, Evans C and Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: Estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *J Dermatolog Treat.* 2005 Feb;16(1):37-42.

19. Bonafede MMK, Gandra SR, Watson C, Princic N, Fox KM. Cost per Treated Patient for Etanercept, Adalimumab, and Infliximab Across Adult Indications: a Claims Analysis. *Adv Ther.* 2012 29(3):234-248.

20. Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. Cost Effectiveness of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* (2013) 14:315–326

21. Chi C-C and Wang S-H. Efficacy and Cost-Efficacy of Biologic Therapies for Moderate to Severe Psoriasis: A Meta-Analysis and Cost-Efficacy Analysis Using the Intention-to-Treat Principle. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 862851, 10 pages

22. Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAA, Ferre F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2012;46(5):784-90

23. Avorn J and Fischer M. 'Bench To Behavior': Translating Comparative Effectiveness Research Into Improved Clinical Practice. *Health Aff* October 2010 vol. 29 no. 10 1891-1900

24. Souza ALC, Acurcio FA, Guerra Júnior AA, Nascimento RCRM, Godman B, Diniz LM. Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* (2014) 12:19–3.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Revisões sistemáticas são sumarizações da literatura que constituem o maior nível de evidência para a tomada de decisão em saúde. No caso da revisão sistemática conduzida foi possível verificar que os medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe foram eficazes no tratamento de artrite psoriásica em adultos. Os desfechos clínicos foram alcançados por mais pacientes em uso de anti-TNF que entre os pacientes de controle no período inicial dos estudos. Com relação às respostas ACR, na análise de longo prazo, ou seja, após os pacientes do grupo controle utilizarem anti-TNF, não foi observada diferença entre os grupos, com exceção de ACR70. O mesmo não ocorreu com os desfechos radiográficos, indicando que quanto mais cedo for iniciado o tratamento, melhores os resultados.

Nesse estudo verificou-se também que o uso do metotrexato em associação aos anti-TNF não resultou em benefício adicional, com exceção dos desfechos radiográficos para os medicamentos golimumabe e infliximabe. Os agentes biológicos mostraram-se seguros, sendo esse resultado corroborado pelos estudos observacionais incluídos. Não foi possível concluir sobre diferenças entre os agentes biológicos, apesar disso, verificaram-se resultados de eficácia concordantes entre eles. De qualquer maneira, é evidente a necessidade de estudos de superioridade com comparação anti-TNF vs. anti-TNF para preencher essa lacuna de conhecimento.

A avaliação dos usuários com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica mostrou que eles apresentavam perfil de sexo e idade concordante com a literatura, com exceção para os pacientes com psoríase, mais velhos que o esperado. O metotrexato é recomendado como primeira linha de tratamento para psoríase a AP, entretanto não foi o mais utilizado no estudo, provavelmente devido ao preço até 17 vezes inferior ao da acitretina e leflunomida, os medicamentos sintéticos mais utilizados (MENTER *et al.*, 2008; GOSSEC *et al.*, 2012). No Registro Brasileiro de Biológicos o medicamento mais utilizado foi o infliximabe (TITTON *et al.*, 2011). No presente estudo observou-se que os medicamentos mais utilizados foram etanercepte e adalimumabe, provavelmente devido ao

fornecimento de infliximabe para artrite reumatoide desde 2002. Vinte e cinco por cento dos pacientes com AP apresentam um perfil de acometimento passível de confundimento com AR (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

O gasto médio *per capita* com o tratamento de psoríase foi inferior ao gasto com o tratamento de artrite psoriásica com medicamentos sintéticos, os quais foram crescentes durante o período de observação. O gasto médio *per capita* com infliximabe foi maior que com adalimumabe ou etanercepte, sendo que com este medicamento os homens gastaram mais. Como a dosagem do infliximabe é por quilograma, e os homens normalmente apresentam peso corporal superior ao das mulheres, isso se justifica.

Em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou os biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe quanto à sua disponibilização para o tratamento de psoríase, e concluiu que as evidências apresentadas eram insuficientes, especialmente considerando o tempo de acompanhamento dos estudos apresentados (BRASIL, 2012a). A CONITEC também avaliou o golimumabe para o tratamento de artrite psoriásica e concluiu que as evidências apresentadas eram frágeis, pois o único estudo apresentado não incluiu apenas pacientes que apresentaram falha a MMCD sintético (BRASIL, 2012c).

No mesmo ano, a CONITEC emitiu parecer favorável à incorporação de rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol para artrite reumatoide. Dois estudos de comparação indireta foram utilizados para demonstrar que não havia diferença de eficácia entre esses agentes e os já incorporados adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Além disso, foram levadas em consideração as decisões favoráveis à incorporação dos medicamentos tomadas pelos órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias em saúde do Reino Unido, Canadá e Austrália, e as recomendações da *Amerian College of Rheumatology*. Para o caso da artrite psoriásica e psoríase, os sistemas de saúde da Inglaterra e do Canadá, universais como o SUS, e a Austrália fornecem medicamentos biológicos aos pacientes refratários à terapia com medicamentos sintéticos.

São necessários mais estudos que reforcem a evidência da eficácia e efetividade dos medicamentos biológicos, entretanto, sugere-se que as decisões quanto a não incorporação sejam periodicamente revistas à luz de novas evidências. A revisão sistemática conduzida incluiu dois estudos observacionais em andamento sobre o golimumabe, com previsão de conclusão para 2017. Esses estudos poderão auxiliar a elucidar as lacunas de conhecimento sobre o uso do golimumabe para AP.

Uma das formas de ampliar o acesso aos medicamentos biológicos e da mesma forma racionalizar os gastos inclui adotar estratégias de controle, como a publicação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Os medicamentos biológicos para artrite psoriásica são fornecidos desde 2010 e até hoje não há PCDT para a doença, o que ocorre também para espondilite anquilosante. Sugere-se ainda que sejam feitas a divulgação dos PCDT por meio do detalhamento acadêmico e a monitorização da prescrição.

6. CONCLUSÃO

Os medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe mostraram-se efetivos e seguros para o tratamento de artrite psoriásica. O golimumabe mostrou-se eficaz e seguro, mas as evidências ainda são insuficientes para sua indicação no tratamento de artrite psoriásica no SUS. Verificou-se que os gastos com medicamentos biológicos são elevados e que pacientes com psoríase refratários à terapia convencional ainda não contam com uma alternativa terapêutica consolidada. Essas e outras constatações semelhantes imprimem ao SUS, e a qualquer outro sistema de saúde universal, a difícil tarefa de equalizar o conflito entre demanda e o que pode ser disponibilizado à população, racionalizando os gastos e garantindo o uso com qualidade dos medicamentos. Para tal, algumas estratégias podem ser adotadas, referentes a revisão periódica de decisões sobre incorporação e desinvestimento, negociações com as indústrias, o estabelecimento de critérios mais rigorosos para o fornecimento de medicamentos e divulgação entre os prescritores das evidências disponíveis.

7. REFERÊNCIAS

ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, n. 2, p. 263-282, jul/dez. 2009.

BRANDÃO, C. M. R. et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. **Value in Health**, v. 14, p. s71–s77. 2011

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.043, de 11 de outubro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº199 de 14 out 1996.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 409, de 5 de agosto de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº150-E de 06 ago1999.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 1.318 de 23 de julho de 2002. Define, para o grupo 36, medicamentos, da tabela descritiva do sistema de informações ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no anexo desta portaria. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 jul 2002. Seção 1.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.510 de 19 de dezembro de 2005. Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde - CPGT. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 dez 2005. Seção 1, p. 77.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 152 de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 jan 2006. Seção 1, p. 52-3.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de out. de 2008. Seção 1, p. 94.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, de 01 dez. 2009. Seção 1, p. 31.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 3.439 de 11 de novembro de 2010. Altera os arts. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 nov 2010. Seção 1, p. 31.

BRASIL. GABINETE DO PRESIDENTE. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 abr 2011a. Seção 1, p. 1-2.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. 2ª Ed. Brasília, DF, 2011b. 1136 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 13**, 2012a. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/conitec>>. Acessado em: 21 de novembro de 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consulta Pública nº 9 de 28 de agosto de 2012. Torna pública a minuta da Portaria que aprova, na forma de Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 ago 2012b. Seção 1, p. 58.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 43**, 2012c. Golimumabe para Artrite Psoriásica Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/conitec>>. Acessado em: 21 de novembro de 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 jul 2013a. Seção 1, p. 69.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.229, de 5 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 nov 2013b. Seção 1, p. 52.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consulta Pública nº 2, de 4 de fevereiro de 2014. Torna pública, nos termos do art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriásica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 05 fev de 2014. Seção 1, p. 31.

CARIAS, C. M. et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

CHERCHIGLIA, M. L. et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**. v. 24, p. 163-7. 2007.

COSTA, J. O. et al. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 283-295, fev. 2014.

FELDMAN, S.; KRUEGER, G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Annals of Rheumatic Diseases**, n. 64, Suppl II, p. ii65-ii68. 2005.

FRANSEN, J. van RIEL, P. L. C. M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, suppl. 39, p. S93-S99. 2005

FREDRIKSSON, T.; PETTERSSON, U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**, 157, p. 238-244. 1978.

GLADMAN, D. et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. **Journal of Rheumatology**, v.32, n. 11, p. 2262-2269. 2005.

GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; FAVARATO, M. H.; RANZA, R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 98-106. 2012.

GOSSEC, L. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 4-12. 2012.

GOTTLIEB, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. **J Am Acad Dermatol**, v. 58, n. 5, p. 851-864, mai. 2008.

GUDJONSSON, J.; ELDER, J. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 535-546. 2007.

van der HEIJDE, D. et al. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. **Annals of Rheumatic Disease**, v. 64, suppl. 64, p. ii61-ii64. 2005.

HUSTED, J. et al. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 3, p. 840-849. 2007.

LEE, S.; MENDELSON, A.; SARNES, E. The Burden of Psoriatic Arthritis: A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. **Pharmacy & Therapeutics**, v.35, n. 12, dez. 2010.

LOVE, T. et al. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 4, p. 299-302. 2010.

MEASE, P. et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, suppl II, p. ii49-ii54. 2005.

MENTER, A.; GRIFFITHS, C. E. M. Current and future management of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, p. 272-284, jul. 2007.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 5. 2008.

MOLL, J.; WRIGHT, V. Psoriatic arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 5, p. 55-78. 2008

PETTEY, A. A. et al. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, p. 271-275. 2003

RODGERS, M. et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 15, n. 15. 2011.

ROSEN, C. et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. **Rheumatology**, v. 51, p. 571-576. 2012.

SAMPAIO-BARROS, P. D. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.341, n. 4, p. 287-288. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, p. 549-558, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012** - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2 ed. Rio de Janeiro.

TAYLOR, W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2665-2673, ago. 2006.

TILLET, W.; MCHUGH, N. Treatment Algorithms for Early Psoriatic Arthritis: Do They Depend on Disease Phenotype?. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, p. 334-342. 2012.

VIEIRA, F. S.; MENDES, A. C. R. Evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2007.

VIEIRA, S. V. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n. 4, p. 674-81, 2009.

ZOCHLING, J.; BRAUN, J. Assessment of ankylosing spondylitis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, supl. 39, p. S133-S141. 2005.

ADENDO 1 – Artigo 1

Rheumatol Int
DOI 10.1007/s00296-014-3006-2

REVIEW ARTICLE

Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety

Lívia Lovato Pires Lemos · Juliana de Oliveira Costa ·
Alessandra Maciel Almeida · Haliton Oliveira Junior · Mariana Michel Barbosa ·
Adriana Maria Kakehasi · Francisco Assis Acurcio

Received: 15 January 2014 / Accepted: 27 March 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract We did a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of the anti-TNF drugs adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab used in psoriatic arthritis (PsA) adult treatment. Additionally, we present results of anti-TNF use in real life settings. We searched Embase, Medline, Cochrane Central and LILACS, from inception to 11/08/2013, for studies comparing anti-TNFs with each other or with controls. We included nine randomized controlled trials and six observational studies. ACR20, ACR50, PsARC and PASI75 responses were achieved by more users of anti-TNF than control after up to 24 weeks of treatment. More participants who used etanercept and infliximab achieved ACR70. After all patients originally randomized to anti-TNF or placebo

had used anti-TNF for at least 24 weeks, we observed difference only with regard to ACR70 response. Radiographic end points were achieved by more patients in anti-TNF group, and they seem to be time dependent—the longer patients use the drug the better the results. Etanercept and infliximab had worse results on application site reactions, but in general anti-TNF drugs in the regimens studied were as safe as control/placebo. There seems to be no difference in efficacy and effectiveness among anti-TNFs, but superiority head-to-head studies are still needed. Meanwhile, other factors should be taken into account in the choice of medication, such as costs and patient convenience.

Keywords Psoriatic arthritis · Spondyloarthropathy · Systematic review · Meta-analysis · Anti-TNF

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00296-014-3006-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

L. L. P. Lemos · H. O. Junior
Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1023, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 31270-901, Brazil

L. L. P. Lemos (✉) · J. de Oliveira Costa
Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Centro Colaborador do SUS – CCATES, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1042, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 31270-901, Brazil
e-mail: lilolemos@gmail.com

A. M. Almeida
Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, sala 803, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 30130-100, Brazil

M. M. Barbosa
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Pesquisa René Rachou, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Augusto de Lima, 2061, sala 103, Barro Preto, Prédio da Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte CEP 30190-002, Brazil

A. M. Kakehasi
Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, sala 193, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 30130-100, Brazil

F. A. Acurcio
Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1040, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 31270-901, Brazil

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a spondyloarthritis characterized by an association with psoriasis, peripheral or axial arthritis, stiffness and the involvement of tendons and ligaments [1]. PsA affects 0.3–1.0 % of the world's population and up to 30 % of individuals affected by psoriasis, which occurs in 1–2 % of the world's population [2].

A decreased ability to perform daily activities and reduced quality of life are concerns for patients with PsA. The mental health profile of patients with PsA is worse than that of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, likely due to the double burden caused by the skin disease and musculoskeletal involvement [3–6].

The main goal of the treatment was to maximize long-term health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage and normalization of function. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used to relieve musculoskeletal signs and symptoms during all phases of the treatment. Synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are used to reduce inflammation and disease progression [7], but with limited results [8]. Tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) are used in cases of DMARD therapy failure and in patients with predominantly axial involvement or severe enthesitis [7].

We intend to provide a comprehensive and up to date review on the efficacy and safety of the anti-TNF drugs adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab used in active PsA. Additionally, we present results of observational studies aiming to reveal the results of these anti-TNFs in real life settings.

Materials and methods

In accordance with the Cochrane handbook [9], we did a systematic review (SR) by collecting all empiric evidence that fitted our pre-specified eligibility criteria and used statistical methods to summarize the results of independent studies (meta-analysis). We prepared the manuscript using the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement as reporting guidance [10]. PRISMA focuses on ways in which authors can ensure the transparent and complete reporting of systematic reviews and meta-analyses.

Eligibility criteria

To qualify for inclusion, studies had to be randomized controlled trials (RCTs) or observational studies (prospective or retrospective) comparing anti-TNF drugs with each other or with controls in the treatment of PsA in patients

older than 18 years. Studies with less than 30 participants, pilot studies and dose comparison studies were excluded.

Study search

We searched Embase, Central (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Medline (via PubMed) and LILACS databases to identify potentially eligible articles in English, Spanish or Portuguese, from inception to November 8, 2013. Our search strategy included the following medical searching headings (MeSH): “arthritis, psoriatic,” “adalimumab,” “TNFR-Fc fusion protein,” “golimumab,” “infliximab” and its synonyms. We examined conference abstracts and thesis databases for gray literature and did a manual search of the reference lists of the included studies and SRs. We searched for ongoing and unpublished studies in ClinicalTrials.gov and EU Clinical Trials Register databases.

Outcome measures

We considered as primary end point measures improvements of 20, 50 and 70 % in the American College of Rheumatology (ACR) criteria [11]. The secondary end point measures were the PsARC [12], the EULAR response [13], PASI70/75 [14], DAS28 [15], HAQ [16], SF-36 [17, 18], FACIT-F [19] and the occurrence of adverse events (AEs). We also collected data on persistence time from initiation to discontinuation of treatment [20].

Study selection and data extraction

Four authors (LLPL, JOC, HOJ and MMB) independently performed eligibility assessments and data collection—both were done in duplicate using a standard form. When needed a third reviewer (AMA) resolved divergences.

Assessment of methodological quality and risk of bias

Two authors (LLPL and JOC) independently assessed methodological quality of the RCTs using the modified Jadad scale [21], in which the study is scored from 0 to 6, where 6 is the score is given to the highest quality trials. We assessed risk of bias of the RCTs using the Cochrane Collaboration tool [22]. We assessed methodological quality of the observational studies in accordance to Newcastle-Ottawa scale [23] as recommended by the Cochrane non-randomized studies methods working group. In this scale, each study is judged on three areas: the selection of the study groups, the comparability of the groups and the ascertainment of either the exposure or the outcome of interest. A full score is 9 stars, and a score ≥ 6 stars is considered to be high quality. The inter-observer agreement

for the analysis of methodological quality and risk of bias was measured using the Kappa statistic [24] using SPSS® 17 software ($\kappa = 0.89 \pm 0.54$; excellent agreement). Conflicts of interest declared by the authors, and study sponsors were also checked. The possibility of publication bias was assessed through funnel plot analysis considering the ACR20 results of the RCTs. If there is strong possibility of publication bias, asymmetry in the funnel plot may indicate possibility of overestimation of the intervention effect calculated in the meta-analysis. Asymmetry can also be due to small-study effects; heterogeneity and small number of included studies [9].

Statistical analysis

We used the Review Manager® 5.1 software to pool data with a random effects meta-analysis model. Analyses with an $I^2 > 40\%$ and a P value of the χ^2 test < 0.10 [25] were considered to have substantial heterogeneity. We investigated the causes of heterogeneity by excluding one study at a time and checking the change in the I^2 and P values. We presented the relative risk (dichotomous end points) and the mean difference (continuous end points) with a 95% confidence interval as association measures. Subgroup analysis was performed to evaluate the influence of methotrexate (MTX) use in combination with anti-TNF.

Results

Study inclusion

Of the 2,895 titles screened, 651 records had their abstracts assessed, from those, 221 full-text studies were assessed for eligibility. A total of 31 publications, representing multiple publications of nine RCTs and six observational studies [26–32] met the inclusion criteria for this review (Fig. 1). Among the RCTs, two evaluated adalimumab [33–37], two evaluated etanercept [38–41], one evaluated golimumab [42–46] and three evaluated infliximab [47–55]. All studies were double blind, except RESPOND [55] and ATTENO [56], which were open label. ATTENO [56] compared three anti-TNF: adalimumab, etanercept and infliximab. In the golimumab study, we extracted the results of the 50 mg group. Two ongoing studies were included; both were about golimumab (Supplementary Chart 1). None of the observational studies evaluated golimumab.

Characteristics of the studies

The adalimumab, etanercept and golimumab RCTs included patients with at least three painful or swollen joints. In the infliximab studies, the number of affected

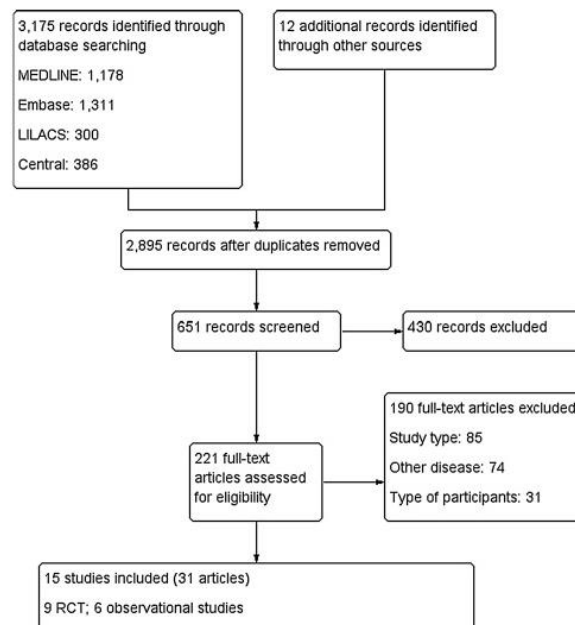


Fig. 1 Study flow diagram

joints was five. In ATTENO [56], the patients should comply with the CASPAR classification criteria [57]. With exception of MEASE 2000 [38], RESPOND [55] and ATTENO [56], all RCTs had a blinded, placebo-controlled phase and a subsequent open label phase in which all participants used anti-TNF (long-term results). The previous use of synthetic DMARDs varied between studies (Table 1; Supplementary Chart 2).

Of the six observational studies, five were register studies [26–29, 31, 32] and one was a prospective cohort study [30] in which all patients fulfilled the European Spondyloarthritis Study Group criteria [58] and were refractory to at least two synthetic DMARDs (Table 2; Supplementary Chart 3). The RCTs and observational studies participants' average age were 45 years, and approximately 45% of them were women. The average disease duration was 17.1 years for psoriasis and 9.5 years for PsA. In the RCTs, most participants were white—none of the observational studies described ethnicity.

Methodological quality and risk of bias

Seven RCTs presented high quality (score of 5 or 6) [33–54] and two presented fair quality (score of 3) [55, 56] (Supplementary Chart 4). The risk of bias assessment showed that random sequence generation and allocation concealment were reported and considered appropriate in only three of the nine RCTs [37, 42–46, 50–54]. For the other domains, all studies showed low risk of bias, except

Table 1 Characteristics of the patients from the included randomized controlled trials

Study	Groups	N	Female (%)	Age (years)	White (%)	Disease duration		Previous synthetic DMARD		Concomitant medication (%)	
						Psoriasis	Psoriatic arthritis	%	No.	Synthetic DMARD	MTX
<i>Adalimumab</i>											
ADEPT [33–36]	Adalimumab	151	43.7	48.6 (12.5)	97.4	17.2 (12.0)	9.8 (8.3)	–	1.5 (1.2)	–	51
	Placebo	162	45.1	49.2 (11.1)	93.8	17.1 (12.6)	9.2 (8.7)	–	1.5 (1.2)	–	50
GENOVESE [37]	Adalimumab	51	43.1	50.4 (11.0)	98.0	18.0 (13.2)	7.5 (7.0)	100	1.7 (0.9)	64.7	47.1
	Placebo	49	49	47.7 (11.3)	93.9	13.8 (10.7)	7.2 (7.0)	100	2.1 (1.3)	67.3	46.9
<i>Etanercept</i>											
MEASE 2000 [38] [median (range)]	Etanercept	30	47	46.0 (24.0–70.0)	90	19.0 (4.0–53.0)	9.0 (1.0–31.0)	–	1.5 (0.0–4.0)	–	47
	Placebo	30	40	43.5 (24.0–63.0)	83	17.5 (2.0–43.0)	9.5 (1.0–30.0)	–	2.0 (1.0–5.0)	–	47
MEASE 2004 [39–41]	Etanercept	101	43	47.6	90	18.3	9.0	–	1.7	–	42
	Placebo	104	55	47.3	91	19.7	9.2	–	1.6	–	41
<i>Golimumab</i>											
GO-REVEAL [42–46]	Golimumab	146	39	45.7 (10.7)	97	–	7.2 (6.8)	–	–	–	49
	Placebo	113	39	47.0 (10.6)	97	–	7.6 (7.9)	–	–	–	48
<i>Infliximab</i>											
IMPACT [47–49]	Infliximab	52	42.3	45.7 (11.1)	–	16.9 (10.9)	11.7 (9.8)	100	–	–	46.2
	Placebo	52	42.3	45.2 (9.7)	–	19.4 (11.6)	11.0 (6.6)	100	–	–	65.4
IMPACT 2 [50–54]	Infliximab	100	29	47.1 (12.8)	95	16.2 (11.0)	8.4 (7.2)	–	–	–	47
	Placebo	100	49	46.5 (11.3)	94	16.8 (12.0)	7.5 (7.8)	–	–	–	45
RESPOND [55]	Infliximab	57	29	40.1 (12.3)	92.9	–	2.8 (2.6)	–	–	–	–
	Placebo	58	21	42.3 (10.5)	90.7	–	3.7 (2.7)	–	–	–	–
Anti-TNF versus anti-TNF											
ATTENO [56]	Adalimumab	34	59	47.5 (11.5)	–	–	–	100	–	–	30
	Etanercept	36	58	49.3 (13.4)	–	–	–	100	–	–	40
	Infliximab	30	63	48.5 (12.9)	–	–	–	100	–	–	90

Except where indicated otherwise values are the mean (standard deviation)

DMARD disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX methotrexate; TNF tumor necrosis factor

for RESPOND [55] and ATTENO [56] (Fig. 2). The observational studies also showed high quality, with four of them receiving the 9 stars [26–28, 31, 32] (Table 3). Most of the RCTs were supported by the pharmaceutical industry, and most of the authors declared conflicts of interest (Supplementary Chart 2). This was less observed in the observational studies (Supplementary Chart 3).

ACR and PsARC

Patients who used adalimumab, etanercept and golimumab were more likely to achieve ACR20 and ACR50 after 12/24 weeks of treatment. Two studies of infliximab (IMPACT [47] and IMPACT 2 [54]) showed a benefit of using anti-TNF compared with placebo, which was not observed in the RESPOND study [55] in which infliximab was compared with MTX. The latter study was the cause of substantial heterogeneity in the sub-analysis of infliximab and in the meta-analysis total result. Patients who used etanercept and infliximab were more likely to

achieve ACR70 (Fig. 3). In long-term analysis, (i.e., after all participants have used anti-TNF), there was no difference in ACR20 and ACR50 between the anti-TNF and control groups, but patients originally randomized to anti-TNF were more likely to achieve ACR70 (Table 4). The analyses of anti-TNF versus anti-TNF showed no difference between groups with respect to ACR20 after 12/24 months ($P \geq 0.05$) (Fig. 4). Patients who used anti-TNF were more likely to achieve PsARC response after 12/16/24 weeks of treatment. In long term, there were no differences between groups (Table 4). Only one observational study (SAOU-GOU [30]) evaluated PsARC, and no difference was observed in the comparisons of adalimumab, etanercept and infliximab between themselves ($P \geq 0.05$).

DAS and EULAR

Change in DAS28 was higher in the anti-TNF group according to the pooled analysis of GO-REVEAL [42] and RESPOND [55] (Table 4). This result was also found by

Table 2 Characteristics of the patients from the included observational studies

Study	Groups	N	Female (%)	Age (years)	Disease duration		Previous synthetic DMARD		Concomitant medication (%)	
					Psoriasis	Psoriatic arthritis	%	no.	Synthetic DMARD	MTX
SAAD 2009 [26]	Adalimumab	88	53.4	47.0 (11.6)	–	11.4 (8.4)	–	–	–	–
	Etanercept	316	51.3	45.8 (11.1)	–	12.8 (9.0)	–	–	–	–
	Infliximab	162	54.9	44.8 (11.0)	–	12.2 (8.0)	–	–	–	–
SAAD 2010 [27, 28]	All	596	53.0	45.7 (11.1)	–	12.4 (8.7)	–	–	–	–
	Adalimumab	92	53.3	47.0 (11.6)	–	11.4 (8.4)	–	–	–	–
	Etanercept	333	51.1	45.8 (11.1)	–	12.8 (9.0)	–	–	–	–
VIRKKI [29]	All (median (range))	125	40.9	50 (20–73)	–	11 (0–35)	–	–	84	–
	Adalimumab	10	–	–	–	–	–	–	–	–
	Etanercept	76	–	–	–	–	–	–	79	–
SAOUGOU [30]	Adalimumab	10	30	44.5 (10.6)	13.8 (7.2)	8.2 (6.2)	–	–	50	–
	Etanercept	25	32	50.6 (11.9)	17.5 (8.4)	11.2 (5.9)	–	–	100	–
	Infliximab	30	46	46.5 (11.6)	14.8 (8.2)	9.3 (6.3)	–	–	66.7	–
CHASTEK [31]	Adalimumab	144	43.1	45.0 (10.3)	–	–	–	–	–	41.0
	Etanercept	202	43.6	45.6 (10.9)	–	–	–	–	–	31.2
BONAFEDE [32]	Adalimumab	518	47.9	47.6 (10.8)	–	–	–	–	–	46.3
	Etanercept	679	44.5	48.2 (11.0)	–	–	–	–	–	36.8

Except where indicated otherwise values are the mean (standard deviation)

DMARD disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX methotrexate; TNF tumor necrosis factor

IMPACT [47], in which there were 46 and 2.8 % improvement in the infliximab and placebo groups, respectively ($P < 0.001$). With respect to observational studies, in SAAD 2010 [27, 28], there was no difference between adalimumab, etanercept and infliximab in the mean change of DAS28 after 18 months ($P \geq 0.05$). Accordingly, there were no differences between the three therapies regarding EULAR responses ($P \geq 0.05$). Disease remission (DAS28 < 2.6) was achieved by 41.5, 36.5 and 29.6 % of the adalimumab etanercept and infliximab cohorts, respectively (P value not shown). In SAOUGOU [30], apparently, there were no differences in DAS between the three anti-TNF therapies (information extracted from a graph, not statistically confirmed).

Enthesitis and dactylitis

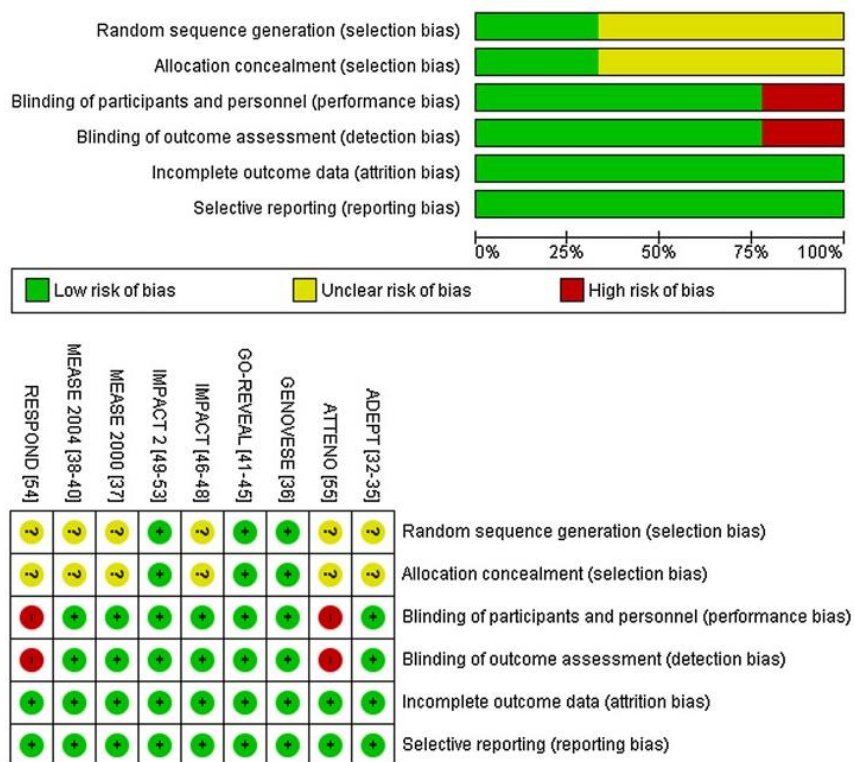
In ADEPT [36], the number of patients with enthesitis and the number of patients with dactylitis did not change after 24 weeks of treatment and remained the same until the end of the study (104 weeks). In GENOVESE [37], adalimumab patients showed better results in dactylitis and enthesitis scores after 12 weeks ($P < 0.05$). GO-REVEAL showed no difference between groups with respect to these

scores after 24 weeks. The same result was observed after 104 weeks, when all participants had used anti-TNF for at least 80 weeks [42–44]. IMPACT [47] and IMPACT 2 [50] showed better results for infliximab in the enthesitis and dactylitis scores after 16/24 weeks ($P < 0.05$). These differences were not observed after 50/54 weeks [47, 54]. RESPOND [55] showed improvement in the median reduction in the fingers with dactylitis after 16 weeks of infliximab use ($P = 0.0006$).

PASI

Anti-TNF users were more likely to achieve PASI75 after 12/24 weeks. However, this analysis showed substantial heterogeneity (Table 5). Exclusion of the RESPOND study [55] reduced the heterogeneity and the favorable anti-TNF result remained. After 48/52/54 weeks, there was no difference between the placebo/anti-TNF and anti-TNF/anti-TNF groups ($P \geq 0.05$) (Table 5). In ATTENO [56], patients treated with adalimumab and infliximab showed better results than patients treated with etanercept in the extension of the psoriatic lesion after one year ($P < 0.05$). After 5 years of the SAOUGOU [30] observational study, PASI70 was achieved by 80, 80 and 76 % of

Fig. 2 Review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies (*above*) and review authors' judgments about each risk of bias item for each included study (*below*)



the participants on infliximab, etanercept and adalimumab, respectively ($P \geq 0.05$).

Function, fatigue and quality of life

Function improved in patients that used anti-TNF after 12/24 weeks. Long-term analysis of etanercept and infliximab revealed no difference between groups ($P \geq 0.05$) (Table 5). ATTENO [56] showed a greater decrease in HAQ in etanercept compared with adalimumab group after 1 year ($P < 0.002$). In the SAAD 2010 [28] observational study, there was no difference between the three anti-TNF therapies after adjusting for age, gender and baseline HAQ values ($P \geq 0.05$). Regarding fatigue, there were no differences between adalimumab and placebo groups after 12 weeks in GENOVESE [36], while in ADEPT [33], there was a difference between groups after 24 weeks ($P < 0.05$) (Table 5). In RESPOND [55], there was a difference between the infliximab and MTX groups after 16 weeks favorable the use of anti-TNF ($P < 0.05$).

Patients who used adalimumab, etanercept and golimumab were more likely to show improvement in the physical summarized component of the SF-36. The same result was not observed for the mental summarized component (Table 5). These results were also verified by the MEASE 2004 [41] study of infliximab, but they were not included

in the meta-analysis for its results were presented in a different manner. In SAAD 2010 [28], there was no difference between the adalimumab, etanercept and infliximab cohorts for all periods of follow-up after adjusting for age, gender and baseline values of the mental and physical summarized components ($P \geq 0.05$).

Radiographic end points

Patients in the anti-TNF group showed better results of radiographic progression and of total Sharp score after 24 weeks than the control group. The same result was observed after both groups use anti-TNF (Table 6). ADEPT [33] and IMPACT 2 [53] showed benefit of the use of anti-TNF in the erosion and joint space narrowing scores after 24 weeks ($P < 0.05$). In IMPACT 2 [53], the same positive results were observed after 54 weeks, when all participants have used anti-TNF ($P < 0.05$). In GO-REVEAL [43], patients who used golimumab showed better result of erosion score after 24 weeks ($P < 0.05$). After 104 weeks, there was no difference between groups [44]. In MEASE 2004 [39, 40], a higher proportion of patients who used etanercept showed no progression in the erosion score after 6 months (p value not shown). After 2 years, 87 and 87 % of patients randomized to etanercept showed no progression in the erosion and joint space narrowing scores, this

Table 3 Assessment of the methodological quality of the observational studies according to the New-Castle-Ottawa scale

Study	Selection			Comparability		Outcome		Total Stars	
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur		Adequacy of follow-up of cohorts
SAAD 2009 [26]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
SAAD [27, 28]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
VIRKKI [29]	+1	+1	+1	+1	0	+1	+1	+1	7
SAOUGOU [30]	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	8
CHASTEK [31]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9
BONAFEDE [32]	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1	9

result was 74 and 80 %, respectively, in the placebo group (P value not shown). With respect to specific aspects of PsA, ADEPT [36] and MEASE 2004 [40] showed no difference between the anti-TNF and placebo in joint space widening, osteolysis, subluxation, pencil-in-cup deformity, juxta-articular periostitis, shaft periostitis and resorption of phalangeal tufts throughout the monitoring period ($P \geq 0.05$).

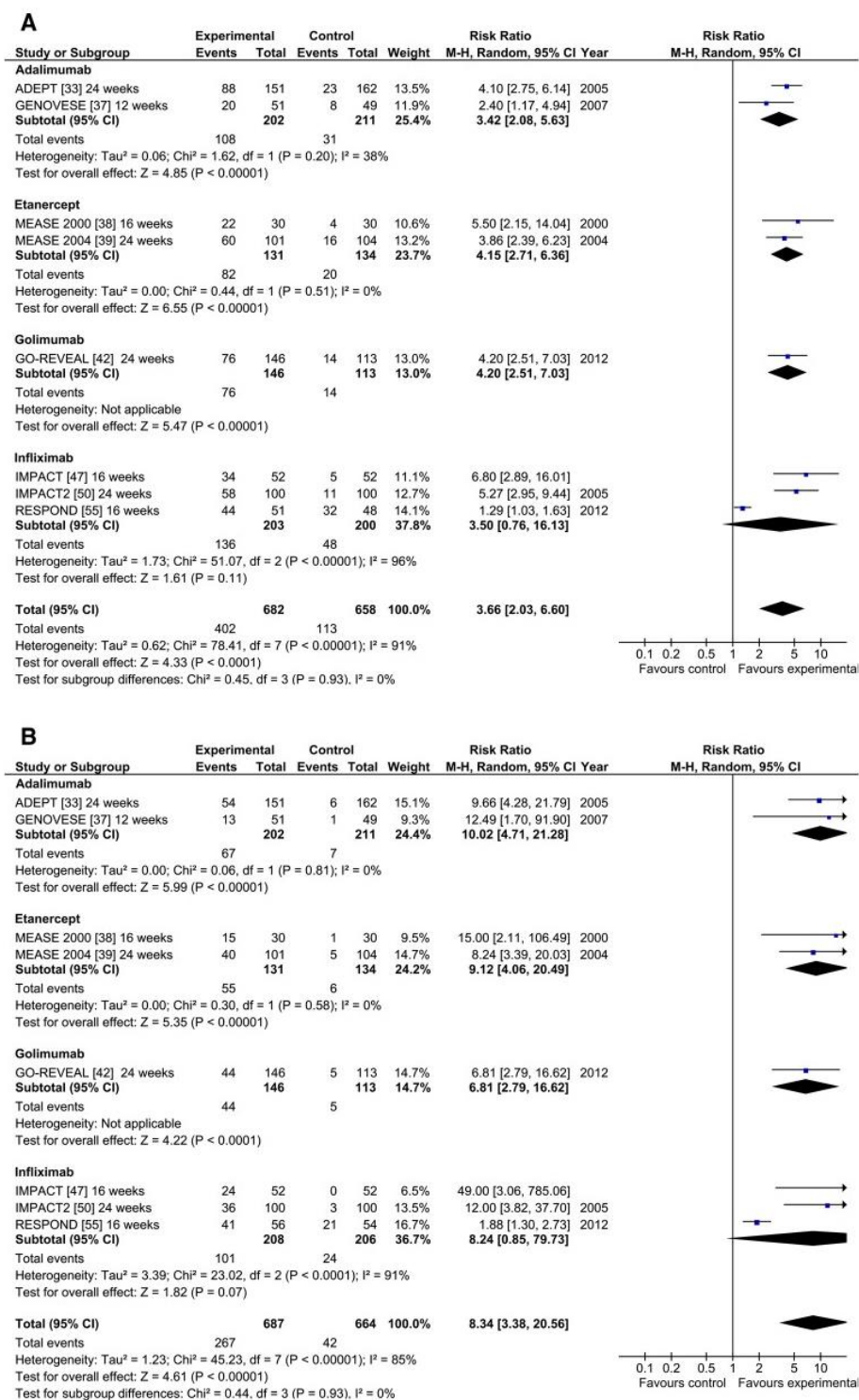
Safety and loss to follow-up

There was no difference between anti-TNF and control groups in the occurrence of AEs and serious AEs. The analysis of AEs had substantial heterogeneity probably because of the inclusion of the GENOVESE study [37], in which more participants of the placebo group experienced AE. In etanercept studies, its use was related to a higher occurrence of infusion site reactions, which led to the general result of higher occurrence of these events with anti-TNF use. Treatment discontinuation due to AEs was not different between anti-TNF and control groups, except for the subgroup of patients who used infliximab. Treatment discontinuation due to lack of efficacy was higher in the control group (Table 6). In ATTENO [56], more patients who used infliximab (23 %) reported AE, followed by etanercept (17 %) and adalimumab (6 %) ($P < 0.001$) and most events were classified as mild to moderate. Two serious events occurred in the infliximab group. No cases of tuberculosis were reported.

As for the observational studies, in SAAD 2010 [27], there were 10 cases of severe drug hypersensitivity and one case of serious opportunistic infection in the infliximab group in the median period of 3.07 person years. Fifteen deaths occurred in the etanercept, eight in infliximab and two in adalimumab group. In VIRKKI [29], twenty patients (16 %) discontinued use due to ineffectiveness, of which nine were using infliximab. Nineteen participants (15 %) had AEs from the use of the first biological therapy within two years, and this was the reason for discontinuation of eight patients (6 %).

During SAOUGOU [30] 5 years, 83.3, 72 and 70 % of the participants using infliximab, etanercept and adalimumab experienced at least one AE, respectively, (P value not shown) - all classified as mild or moderate. And 33, 8 and 10 % of participants, respectively, left the study due to AE (P value not shown). Noteworthy, all participants that discontinued infliximab was forced to leave because of infusion reactions. None of the study participants experienced opportunistic infections, including tuberculosis. At the beginning of the study, five patients reported history of uveitis and one reported a flare during the study. Discontinuation due to inefficacy was 7 % in infliximab, 12 % in etanercept and 30 % in adalimumab.

Fig. 3 Forest plots of ACR20 (a), ACR50 (b) and ACR70 (c) for anti-TNF versus control

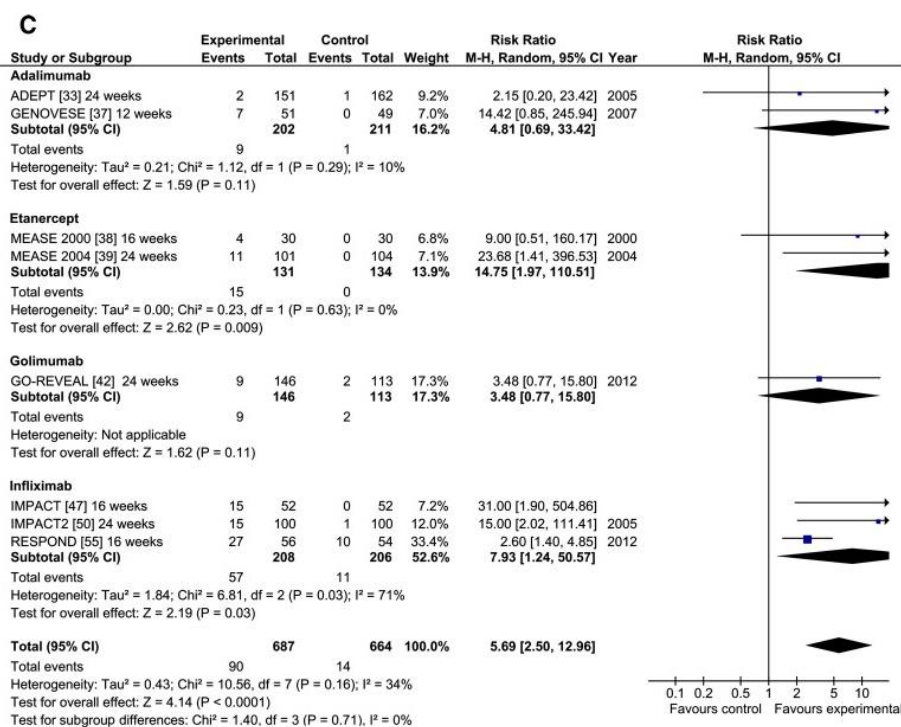


Persistence

Pooled analysis revealed no difference between etanercept and adalimumab in the number of participants who

remained on the same therapy for 12 months; however, this analysis showed substantial heterogeneity (Table 6). In CHASTEK [31], the persistence was higher with adalimumab when compared to etanercept. The pauses in

Fig. 3 continued



therapy were greater in number and duration with etanercept. In BONAFEDE [32], there was no difference between the number of participants who remained in treatment with adalimumab or etanercept. The average time for the change of medication was higher in the group of patients who used etanercept ($P = 0.006$), but the average duration of initial therapy use was similar between groups. In SAAD 2009 [26], using infliximab rather than etanercept was associated with overall discontinuation, due to lack of efficacy and due to AEs ($P < 0.05$). In SAOUGOU [30], the percentage of participants who initiated and maintained the same therapy for 5 years were 56.7 % in infliximab, 50 % in adalimumab and 76 % in etanercept cohorts ($P < 0.05$).

Subgroup analysis: use of methotrexate

In most of the included studies, the concomitant use of MTX by patients in the anti-TNF group provided no additional benefit. Regarding adalimumab, there were no differences in ACR20, ACR50 and ACR70 between MTX users and non-users after 12 (GENOVESE [37]) and 24 weeks of follow-up (ADEPT [33]). With respect to etanercept, there was no difference in the proportion of patients achieving PASI25, PASI50 and PASI75 after 12 weeks in MEASE 2000 [38]. In MEASE 2004 [39], there was no difference in ACR and PsARC responses after 24 weeks. In GO-REVEAL study [42], there was no difference in ACR and PASI75 responses after 104 weeks of

treatment [44]; however, patients who received MTX had better results in radiographic progression [43]. In IMPACT [47] and IMPACT 2 [50], the use of MTX did not alter the ACR20 result of the infliximab group after 16/24 weeks. As observed with golimumab, the use of MTX resulted in better results of radiographic progression [53].

The observational studies supported the findings of the RCTs. In SAAD 2009 [26], the use of MTX was not related to treatment overall discontinuation, discontinuation due to inefficacy and to AEs. In SAAD 2010 [27, 28], there was no association between the use of DMARDs and higher EULAR response, disease remission and changes in the summarized components of the SF-36. In this study, the most used DMARD was MTX. In VIRKKI [29], ACR results were not different between MTX users and non-users in the etanercept and infliximab cohorts. SAOUGOU [30] multivariate analysis revealed that concomitant use of MTX was not related to greater persistence with anti-TNF.

Discussion

The results of this SR point out the benefit of the use of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab for the treatment of active PsA with respect to musculoskeletal and cutaneous outcomes, function, quality of life, fatigue and radiographic progression. These results were consistent with the findings of previous SRs [59–62]. Anti-TNF

Table 4 Meta-analysis results of ACR20, ACR50, ACR70, PsARC and DAS28

Outcome	Time (weeks)	<i>N</i>	Risk ratio	Heterogeneity
<i>ACR20 (open label)</i>				
Adalimumab [35, 37]	Until 48 ^a	382	1.15 [0.96, 1.38]	$P = 0.96; I^2 = 0 \%$
Etanercept [40]	48	169	1.01 [0.80, 1.27]	NA
Golimumab [43]	52	259	1.01 [0.85, 1.20]	NA
Infliximab [47, 54]	Until 54 ^b	272	0.98 [0.82, 1.18]	$P = 0.73; I^2 = 0 \%$
Anti-TNF	Until 54	1,082	1.04 [0.95, 1.14]	$P = 0.87; I^2 = 0 \%$
<i>ACR50 (open label)</i>				
Adalimumab [35, 37]	Until 48 ^a	382	1.26 [0.98, 1.63]	$P = 0.71; I^2 = 0 \%$
Etanercept [40]	48	169	0.90 [0.65, 1.24]	NA
Golimumab [43]	52	259	1.27 [0.95, 1.68]	NA
Infliximab [47, 54]	Until 54 ^b	272	0.99 [0.76, 1.31]	$P = 0.16; I^2 = 50 \%$
Anti-TNF	Until 54	1,082	1.11 [0.95, 1.30]	$P = 0.29; I^2 = 19 \%$
<i>ACR70 (open label)</i>				
Adalimumab [35, 37]	Until 48 ^a	382	1.44 [1.01, 2.06]	$P = 0.67; I^2 = 0 \%$
Etanercept [40]	48	169	1.67 [0.86, 3.27]	NA
Golimumab [43]	52	259	1.78 [1.17, 2.72]	NA
Infliximab [47, 54]	Until 54 ^b	272	0.99 [0.68, 1.44]	$P = 0.49; I^2 = 0 \%$
Anti-TNF	Until 54	1,082	1.37 [1.11, 1.70]	$P = 0.39; I^2 = 4 \%$
<i>PsARC</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^c	412	2.51 [1.91, 3.29]	$P = 0.51; I^2 = 0 \%$
Etanercept [38, 39]	Until 24 ^d	265	2.68 [1.78, 4.04]	$P = 0.22; I^2 = 34 \%$
Golimumab [42]	24	259	2.39 [1.76, 3.25]	NA
Infliximab [47, 50]	Until 24 ^e	304	3.03 [2.27, 4.04]	$P = 0.51; I^2 = 0 \%$
Anti-TNF	Until 24	1,240	2.61 [2.26, 3.01]	$P = 0.70; I^2 = 0 \%$
<i>PsARC (open label)</i>				
Adalimumab [37]	24	70	1.07 [0.83, 1.37]	NA
Etanercept [40]	48	169	1.06 [0.92, 1.22]	NA
Infliximab [47, 53]	Until 54 ^b	277	0.95 [0.76, 1.19]	$P = 0.75; I^2 = 0 \%$
Anti-TNF	Until 54	516	0.99 [0.91, 1.09]	$P = 0.45; I^2 = 0 \%$
<i>DAS28*</i>				
Golimumab [42]	24	110	-1.31 [-1.59, -1.03]	NA
Infliximab [55]	16	259	-1.44 [-1.88, -1.00]	NA
Anti-TNF	Until 24	369	-1.35 [-1.59, -1.11]	$P = 0.63; I^2 = 0 \%$

* Mean difference

^a GENOVESE: 24 weeks; ADEPT: 48 weeks^b IMPACT: 50 weeks; IMPACT 2: 54 weeks^c GENOVESE: 12 weeks; ADEPT: 24 weeks^d MEASE 2000: 12 weeks; MEASE 2004: 24 weeks^e IMPACT and RESPOND: 16 weeks; IMPACT 2: 24 weeks

agents are the second-line treatment for patients with PsA; in our study, we observed that patients refractory to NSAIDs also benefited from the use of anti-TNF.

ACR20, ACR50 and PsARC responses were achieved in greater proportions by anti-TNF users after up to 24 weeks of treatment. More participants who used etanercept and infliximab achieved ACR70. After all the patients originally randomized to placebo had used anti-TNF for at least 24 weeks, we observed difference between groups only in ACR70 response. This result suggests that patients who used anti-TNF showed a fast response, as shown by the difference in ACR20/50 between anti-TNF and placebo after 24 weeks of treatment. After placebo patients started the use of anti-TNF, they also achieved ACR20/50 responses. Furthermore, the additional time on anti-TNF therapy was

sufficient for the patients originally randomized to anti-TNF to achieve ACR70—thus, the difference regarding this outcome between the placebo and anti-TNF groups in long-term analysis.

The median time to PsA diagnosis was 10 years less than the time to diagnosis of psoriasis, which indicates that the manifestation or detection of PsA common articular manifestations occur after the patient has coped with the skin lesions for a long time. The effect of anti-TNF on the skin (PASI75) was positive for up to 24 weeks of treatment. However, these results should be interpreted with caution since the meta-analysis showed substantial heterogeneity. Long-term analysis showed no difference between groups.

The radiographic end points, other than what was observed in ACR and PASI75 outcomes, seem to be time

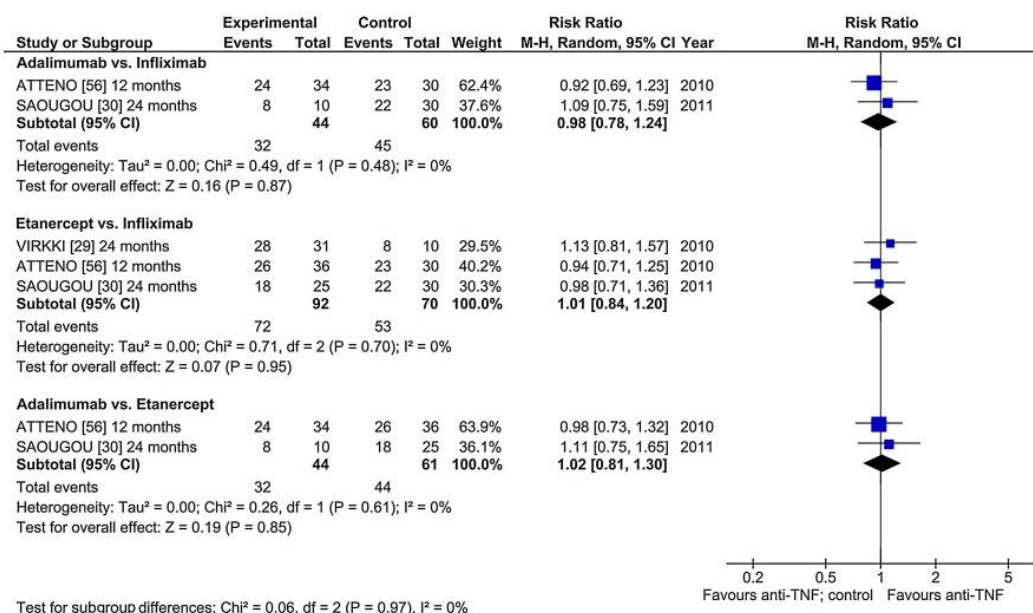


Fig. 4 Forest plot of ACR20 for anti-TNF versus anti-TNF

dependent. In the long term, i.e., after the open label extension, the participants who were originally randomized to anti-TNF therapy showed better results in radiographic progression and the modified Sharp score. With exception of etanercept, we did not observe benefits of the use of anti-TNF agents in aspects that are characteristic of PsA, such as dactylitis and enthesitis. Furthermore, no improvement was observed with the use of anti-TNF therapy in joint space widening, osteolysis, subluxation and pencil-in-cup deformity during the studies. No known studies have shown that early treatment can lead to the preservation of function. However, these results reveal the irreversibility of these lesions, suggesting that early treatment could be beneficial. As with what occurs in rheumatoid arthritis, in which purely inflammatory lesions can be mitigated to prevent structural damage related to functional disability [63].

Regarding the treatment of newly diagnosed PsA (up to 24 weeks), treatment-to-target did not yield better radiographic results than conventional treatment in patients with early diagnosis and this stricter mode of treatment led to a higher incidence of AE. However, patients treated more intensively showed better results in the ACR and PASI75 responses [64, 65].

We observed better function results with anti-TNF, which is consistent with the improvement in the quality of life observed by the physical component of the SF-36. The same result was not observed for the mental component, which indicates that the difference between groups in physical improvement would have to be even greater for a difference in the mental component to be observed.

The anti-TNF agents can be considered safe as shown by the incidence of AE and the incidence of serious AEs. Infusion site reaction was most common in the anti-TNF group compared with the control group, especially with etanercept. When comparing the anti-TNF with other drugs, infliximab users had a higher proportion of AEs according to a RCT [55] and an observational study [30]. Anti-TNFs were also well tolerated, as discontinuation due to AEs and discontinuation due to lack of efficacy were not different between the anti-TNF and control groups. Still, etanercept yielded better persistence results compared with adalimumab and infliximab. The National Institute for Health and Clinical Excellence recommends using anti-TNF agents as treatment options for PsA adult patients with history of treatment failure to at least two different synthetic DMARDs (used in association or not), and this treatment should start with the least expensive scheme [66, 67].

The concomitant use of MTX was assessed by seven RCTs, in which approximately 50 % of control and anti-TNF participants used this DMARD. There was no additional benefit of combining MTX in the clinical outcomes. However, the use of MTX in combination with golimumab and infliximab led to better results of radiographic end points. Observational studies showed that the combination of MTX with anti-TNF did not yield better results.

One of the strengths of this SR was the inclusion of observational studies that represent the use of drugs in the “real world”. They provided results comparable to the clinical trials, including the occurrence of AEs. It is also worth noting that the participants in the observational studies

Table 5 Meta-analysis results of PASI75, HAQ, SF-36 and FACIT-F

Outcome	Time (weeks)	N	Risk ratio	Heterogeneity
<i>PASI75</i>				
Adalimumab [33]	24	140	41.00 [5.80, 289.87]	NA
Etanercept [38, 39]	Until 24 ^a	166	7.65 [2.63, 22.23]	$P = 0.79$; $I^2 = 0\%$
Golimumab [42]	24	175	40.79 [5.78, 287.91]	NA
Infliximab [47, 50, 55]	Until 24 ^b	278	9.94 [0.28, 354.03]	$P < 0.00001$; $I^2 = 96\%$
Anti-TNF	Until 24	759	14.14 [1.85, 108.00]	$P < 0.00001$; $I^2 = 94\%$
<i>PASI75 (open label)</i>				
Adalimumab [35]	48	128	1.10 [0.81, 1.51]	NA
Etanercept [40]	48	102	0.81 [0.51, 1.31]	NA
Golimumab [43]	52	188	1.30 [0.99, 1.70]	NA
Infliximab [47, 54]	Until 54 ^c	183	0.90 [0.67, 1.19]	$P = 0.30$; $I^2 = 7\%$
Anti-TNF	Until 54	601	1.04 [0.85, 1.26]	$P = 0.19$; $I^2 = 35\%$
<i>HAQ*</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^d	413	-0.27 [-0.36, -0.18]	$P = 0.32$; $I^2 = 1\%$
Etanercept [39]	24	205	-0.40 [-0.43, -0.37]	NA
Golimumab [42]	24	259	-0.34 [-0.47, -0.21]	NA
Infliximab [55]	24	110	-0.43 [-0.70, -0.16]	NA
Anti-TNF	Until 24	987	-0.34 [-0.42, -0.26]	$P = 0.06$; $I^2 = 56\%$
<i>HAQ*—Percentage of improvement (long term)</i>				
Etanercept [41]	48	169	16.00 [-2.07, 34.07]	NA
Infliximab [47, 54]	Until 54 ^c	277	-6.53 [-9.89, -3.17]	$P = 0.40$; $I^2 = 0\%$
Anti-TNF	Until 54	446	2.85 [-13.67, 19.36]	$P = 0.04$; $I^2 = 69\%$
<i>SF-36 (PCS)</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^d	413	5.67 [0.79, 10.54]	$P = 0.02$; $I^2 = 80\%$
Golimumab [43]	24	259	5.90 [3.88, 7.92]	NA
Infliximab [50]	24	200	6.40 [3.90, 8.90]	NA
Anti-TNF	Until 24	872	6.20 [4.53, 7.86]	$P = 0.14$; $I^2 = 45\%$
<i>SF-36 (MCS)</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^d	413	0.44 [-1.36, 2.23]	$P = 0.96$; $I^2 = 0\%$
Golimumab [43]	24	259	3.97 [1.15, 6.79]	NA
Infliximab [50]	24	200	3.50 [0.24, 6.76]	NA
Anti-TNF	Until 24	872	2.41 [0.07, 4.75]	$P = 0.03$; $I^2 = 67\%$
<i>FACIT-F</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^d	413	4.34 [2.63, 6.04]	$P = 0.0002$; $I^2 = 93\%$

* Mean difference

^a MEASE 2000: 12 weeks; MEASE 2004: 24 weeks^b IMPACT and RESPOND: 16 weeks; IMPACT 2: 24 weeks^c IMPACT: 50 weeks; IMPACT 2: 54 weeks^d GENOVESE: 12 weeks; ADEPT: 24 weeks

were quite similar to the participants of the clinical trials in the mean age and mean time to diagnosis. Study quality is also an important point that supports the validity of the presented results. In this SR, the methodological quality, as measured by the modified Jadad and the New-Castle-Ottawa scales, was considered high. In the risk of bias analysis, allocation concealment and random sequence generation were rated as unclear for most clinical trials, nevertheless the compared groups were similar in important factors, such as the time to diagnosis, age and gender. The analysis of the funnel plot showed slight asymmetry, probably related to the small number of included studies and to the inclusion of a study in which infliximab was compared not to placebo, but to MTX [55].

Among the limitations of this SR are the fact that most included studies were funded by pharmaceutical companies. SRs revealed that industry-funded studies tend to show results favorable to their product when compared to studies not funded by industry [68, 69]. Another important limitation arising from the included studies is the fact that there are few specific instruments for the assessment of PsA and thus, many of the instruments used were adapted from rheumatoid arthritis. Moreover, none of the studies evaluated the axial involvement, which could have been done with tools adapted from ankylosing spondylitis [70]. The British Society for Rheumatology recommends that in the prevalence of axial symptoms, patients should be treated according to the ankylosing spondylitis protocols [71].

Table 6 Meta-analysis results of radiographic progression, Sharp score, adverse events, discontinuity and persistence

Outcome	Time (weeks)	N	Risk ratio	Heterogeneity
<i>Radiographic progression</i>				
Adalimumab ^d [36]	24	243	3.62 [1.79, 7.36]	NA
Etanercept ^e [40]	24	141	4.19 [1.65, 10.61]	NA
Golimumab ^f [43]	24	259	1.90 [1.13, 3.18]	NA
Infliximab ^g [53]	24	200	2.54 [1.13, 5.69]	NA
Anti-TNF	24	843	2.64 [1.88, 3.71]	$P = 0.35$; $I^2 = 9\%$
<i>Radiographic progression (long-term)</i>				
Adalimumab ^d [36]	144	243	1.72 [0.96, 3.09]	NA
Etanercept ^e [40]	104	141	3.60 [1.58, 8.23]	NA
Golimumab ^f [43]	104	259	0.54 [0.17, 1.74]	NA
Infliximab ^g [48, 53]	Until 54 ^a	262	1.73 [0.97, 3.08]	$P = 0.25$; $I^2 = 24\%$
Anti-TNF	Until 144	947	1.78 [1.26, 2.51]	$P = 0.09$; $I^2 = 51\%$
<i>Sharp score*</i>				
		887		
Adalimumab ^d [36]	24	243	-0.46 [-0.72, -0.21]	NA
Golimumab ^f [43]	24	259	-0.33 [-0.58, -0.09]	NA
Infliximab ^g [53]	24	200	-0.59 [-0.87, -0.30]	NA
Anti-TNF	24	702	-0.45 [-0.60, -0.30]	$P = 0.41$; $I^2 = 0\%$
<i>Sharp score (long-term)*</i>				
Adalimumab ^d [36]	144	243	-0.40 [-0.85, 0.05]	NA
Golimumab ^f [43]	104	259	-0.47 [-1.14, 0.20]	NA
Infliximab ^g [53]	54	200	-1.47 [-2.31, -0.63]	NA
Anti-TNF	Until 144	702	-0.86 [-1.39, -0.34]	$P = 0.19$; $I^2 = 40\%$
<i>Adverse events</i>				
Adalimumab [36, 37]	24	413	0.84 [0.55, 1.27]	$P = 0.008$; $I^2 = 86\%$
Golimumab [42]	24	259	1.14 [0.95, 1.38]	NA
Infliximab [47, 50, 55]	24	461	1.16 [0.90, 1.48]	$P = 0.09$; $I^2 = 59\%$
Anti-TNF	24	1,133	1.03 [0.89, 1.20]	$P = 0.009$; $I^2 = 67\%$
<i>Serious adverse events</i>				
Adalimumab [36, 37]	24	413	0.70 [0.25, 1.94]	$P = 0.73$; $I^2 = 0\%$
Etanercept [38, 39]	Until 24 ^b	265	0.86 [0.25, 3.01]	$P = 0.52$; $I^2 = 0\%$
Golimumab [42]	24	259	0.33 [0.09, 1.25]	NA
Infliximab [47, 50, 55]	24	461	1.50 [0.64, 3.49]	$P = 0.72$; $I^2 = 0\%$
Anti-TNF	Until 24	1,398	0.87 [0.51, 1.48]	$P = 0.67$; $I^2 = 0\%$
<i>Injection-site reaction</i>				
Adalimumab [36, 37]	Until 24 ^c	413	1.44 [0.65, 3.17]	$P = 0.29$; $I^2 = 11\%$
Etanercept [38, 39]	Until 24 ^b	265	4.27 [2.25, 8.13]	$P = 0.73$; $I^2 = 0\%$
Golimumab [42]	24	259	1.03 [0.24, 4.52]	NA
Infliximab [47, 50, 55]	24	461	1.12 [0.53, 2.34]	$P = 0.54$; $I^2 = 0\%$
Anti-TNF	Until 24	1,398	1.79 [1.03, 3.10]	$P = 0.11$; $I^2 = 40\%$
<i>Discontinuation due to adverse events</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^c	413	1.06 [0.37, 3.02]	$P = 0.46$; $I^2 = 0\%$
Etanercept [39]	24	205	1.03 [0.07, 16.24]	NA
Golimumab [42]	24	405	0.77 [0.27, 2.21]	NA
Infliximab [47, 50, 55]	24	462	3.11 [1.04, 9.29]	$P = 0.91$; $I^2 = 0\%$
Anti-TNF	Until 24	1,485	1.32 [0.72, 2.40]	$P = 0.64$; $I^2 = 0\%$
<i>Discontinuation due to lack of efficacy</i>				
Adalimumab [33, 37]	Until 24 ^c	415	0.29 [0.05, 1.74]	$P = 0.91$; $I^2 = 0\%$
Etanercept [38, 39]	Until 24 ^b	265	0.21 [0.09, 0.52]	$P = 0.77$; $I^2 = 0\%$

Table 6 continued

Outcome	Time (weeks)	N	Risk ratio	Heterogeneity
Golimumab [42]	24	259	0.39 [0.04, 4.21]	NA
Infliximab [47]	24	200	0.50 [0.05, 5.43]	NA
Anti-TNF	Until 24	1,157	0.26 [0.12, 0.53]	$P = 0.98$; $I^2 = 0\%$
<i>Persistence</i>				
Adalimumab versus etanercept [31, 32]	52	1,543	0.77 [0.63, 0.94]	$P < 0.00001$; $I^2 = 98\%$

* Mean difference

^a IMPACT: 50 weeks; IMPACT 2: 54 weeks^b MEASE 2000: 12 weeks; MEASE 2004: 24 weeks^c GENOVESE: 12 weeks; ADEPT: 24 weeks^d Modified total Sharp score^e Authors modified Sharp score^f PsA-modified Sharp/van der Heijde score^g Total Sharp/van der Heijde score

Conclusion

With this SR, we summarized high-quality evidence that confirmed the benefits of using adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab for the treatment of PsA. The safety profiles of all anti-TNF drugs were not sufficient to restrict their use. Nevertheless, in the included studies, we observed a higher rate of infusion site reaction with infliximab and higher discontinuation rate due to AEs with etanercept. It was not possible to draw conclusions of efficacy differences between anti-TNF agents since the few studies comparing biologicals with each other were included, and in addition, these studies were not designed for such a purpose. All the same, the results suggest that there are no differences among the anti-TNF drugs and other factors should be taken into account in the choice of medication, such as costs and patient convenience, since these drugs have different dosing and schemes regimens and different routes of administration.

Conflict of interest None.

References

- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB et al (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 58(5):851–864
- Gladman DD, Antoni C, Mease P et al (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcomes. *Ann Rheum Dis* 64(suppl 2):ii14–ii17
- Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ (2001) Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 45:151–158
- Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W (2009) The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 7:25. doi:10.1186/1477-7525-7-25
- Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E (2010) The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *J Clin Pharm Ther* 35(12):680–689
- Rosen C, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman D (2012) Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology* 51:571–576
- Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala CL et al (2012) European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Arthritis Rheum* 71:4–12
- Pereda C, Nishishinya M, Martinez Lopez J, Carmona L (2012) Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 30(2):282–289
- Higgins JPT, Green S (eds) (2011) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane collaboration. www.cochrane-handbook.org
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Brit Med J* 339:b2700
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al (1995) American-College-of-Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid-arthritis. *Arthritis Rheum* 38(6):727–735
- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E et al (1966) Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 39:2013–2020
- Fransen J, van Riel PLCM (2005) The disease activity score and the EULAR response criteria. *ClinExpRheumatol* 23(Suppl. 39):S93–S99
- Fredriksson T, Pettersson U (1978) Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157:238–244
- Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM et al (1990) Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 49:916–920
- Fries JF, Spitz PW, Young DY (1982) The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 9:789–793
- Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey: I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473–483

18. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31:247–263
19. Cella D, Webster K (1997) Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology* 11:232–235
20. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 11(1):44–47
21. Woodroffe R, Yao GL, Meads C et al (2005) Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 9(21):1–179 (iii–iv)
22. Higgins JPT, Altman AD, Sterne JAC (2012) Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org
23. Hartling L, Hamm M, Milne A et al (2012) Validity and interrater reliability testing of quality assessment instruments [internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>
24. Landis JR, Koch GG (1997) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1):159–174
25. Deeks JJ, Higgins J, Altman DG (2012) Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org
26. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DPM (2009) Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 11:R52. doi:10.1186/ar2670
27. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al (2010) Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 49:697–705
28. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al (2010) Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. *Arthritis Care Res* 62(3):345–353
29. Virkki LM, Sumathikuty BC, Arnio MA et al (2010) Biological therapy for psoriatic arthritis in clinical practice: outcomes up to 2 years. *J Rheumatol* 37:2362–2368
30. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C et al (2011) Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 40:398–406
31. Chastek B, Prairie E, Watson C et al (2012) Tumor necrosis factor-blocker therapy persistence, gaps, and switching among patients with psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 66(4):206 (Suppl 1)
32. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, Watson C, Gandra SR (2013) Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. *J Dermatolog Treat* 24:369–373
33. Mease P, Gladman D, Ritchlin C et al (2005) Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 52(10):3279–3289
34. Gladman D, Mease P, Cifaldi M, Perdok R, Sasso E, Medich J (2007) 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* 66:163–168
35. Gladman D, Mease P, Ritchlin C et al (2007) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 56(2):476–488
36. Mease P, Ory P, Sharp J et al (2009) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 68:702–709
37. Genovese M, Mease P, Thomason G et al (2007) Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 34:1–5
38. Mease P, Goffe B, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge D (2000) Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 356:385–390
39. Mease P, Kivitz A, Burch F et al (2004) Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 50(7):2264–2272
40. Mease P, Kivitz A, Burch F et al (2006) Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 33(4):712–721
41. Mease P, Woolley M, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chou C-F (2010) Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 37(6):1221–1227
42. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al (2009) Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 60(4):976–986
43. Kavanaugh A, Van Der Heijde D, McInnes I et al (2012) Golimumab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 64(8):2504–2517
44. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al (2012) Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 0:1–10
45. Kavanaugh A, Mease P (2012) Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the longterm extension of a randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 39(suppl. 89):90–93
46. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG et al (2013) Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res* 65(10):1666–1673
47. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B et al (2005) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 52(4):1227–1236
48. Kavanaugh A, Antoni C, Gladman D et al (2006) The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 65:1038–1043
49. Antoni C, Kavanaugh A, van der Heijde D et al (2008) Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 35(5):869–876
50. Antoni C, Krueger G, Vlam K et al (2005) Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 64:1150–1157
51. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger G, Yan S, Bala M, Dooley L, Beutler A, Guzza C, Gladman D (2006) Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:471–477
52. Kavanaugh A, Antoni C, Mease P, Gladman D, Yan S, Bala M, Dooley L, Beutler A, Guzza C, Krueger G (2006) Effect

- of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 33(11):2254–2259
53. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman D et al (2007) Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment. *Arthritis Rheum* 56(8):2698–2707
 54. Kavanaugh A, Krueger G, Beutler A et al (2007) Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 66:498–505
 55. Baranaukaite A, Raffayavá H, Kungurov N et al (2012) Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 71:541–548
 56. Attenu M, Peluso R, Costa L, Padula S, Caso F, Iervolino S, Sanduzzi A, Lubrano E, Del Puente A, Scarpa R (2010) 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* 29:399–403
 57. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8):2665–2673
 58. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218–1227
 59. Ravindran V, Scott DL, Choy EH (2008) A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying antirheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:855–859
 60. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR et al (2008) Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 35:883–890
 61. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN et al (2006) Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 24:587–593
 62. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L (2012) 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* 71:319–326
 63. Finckh A, Liang MH, Mugica C (2006) Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 55(6):864–872
 64. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR et al (2013) The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 14:101. doi:10.1186/1471-2474-14-101
 65. Coates LC, Moverley AR, McParland L et al (2013) Results of a randomised controlled trial comparing tight control of early psoriatic arthritis (TICOPA) with standard care: tight control improves outcome. *Arthritis Rheum* 65(10, supplement):S346
 66. NICE (2011) NICE technology appraisal guidance 220 Goluminumab for the treatment of psoriatic arthritis. www.nice.org.uk/guidance/TA220
 67. NICE (2013) NICE technology appraisal guidance 199. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis (review of technology appraisal guidance 104 and 125). www.nice.org.uk/guidance/TA199
 68. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K (2007) Factors associated with findings of published trials of drug–drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 4(6):e184. doi:10.1371/journal.pmed.0040184
 69. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326:1167. doi:10.1136/bmj.326.7400.1167
 70. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I et al (2009) The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol* 27:977–980
 71. Coates L, Tillett W, Chandler D (2012) The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology* first published online 25 July 2013. doi:10.1093/rheumatology/ket187

ADENDO 2 – Projeto de Pesquisa
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

Análise do perfil epidemiológico de pacientes com psoríase e artrite
psoriásica atendidos pelo Sistema Único de Saúde em
Minas Gerais: Eficácia, segurança e gastos do tratamento

Belo Horizonte

2013

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

Análise do perfil epidemiológico de pacientes com psoríase e artrite
psoriásica atendidos pelo Sistema Único de Saúde em
Minas Gerais: Eficácia, segurança e gastos do tratamento

Projeto de Pesquisa a ser apresentado na
Banca de Qualificação do Mestrado do
Programa de Pós- Graduação em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica da Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial à obtenção do título
de Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Co-orientadora: Alessandra Almeida
Maciel

Belo Horizonte
2013

RESUMO

Psoríase e artrite psoriásica são doenças relacionadas que podem causar decréscimo importante na qualidade de vida dos pacientes. A psoríase é uma doença imunomediada cuja principal manifestação é a inflamação crônica da pele. A artrite psoriásica é uma espondiloartropatia inflamatória soronegativa na qual, além do acometimento cutâneo, há rigidez, dor, inchaço e endurecimento das articulações e dos tendões e ligamentos, podendo em raras ocasiões afetar a coluna vertebral. Desde 2010, o Sistema Único de Saúde (SUS) fornece por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica acitretina, ciclosporina e metotrexato para o tratamento de psoríase moderada a grave. Para o tratamento de artrite psoriásica, são fornecidos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e os biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe. O anticorpo monoclonal golimumabe foi recomendado pelo *National Institute of Clinical Excellence* do Reino Unido. Entretanto, no Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CONITEC recomendou pela não incorporação desse medicamento no SUS, por considerar que as evidências sobre eficácia e efetividade frágeis. Esse projeto tem como objetivos: avaliar a eficácia, efetividade e segurança de adalimumabe, etanercepte golimumabe e infliximabe para o tratamento de artrite psoriásica por meio de uma revisão sistemática; e descrever o perfil demográfico dos pacientes e analisar os gastos com o tratamento sob a perspectiva do SUS por meio da observação de uma coorte histórica obtida por pareamento determinístico probabilístico das bases de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade e do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS.

Palavras-chave: Psoríase, artrite psoriásica, análise de gastos, revisão sistemática

ABSTRACT

Psoriasis and psoriatic arthritis are diseases that may cause significant decrease in the quality of life of patients. Psoriasis is an immune-mediated disease whose main symptom is chronic skin inflammation. Psoriatic arthritis is an inflammatory seronegative spondyloarthropathy in which, in addition to skin involvement, patients present stiffness, pain, swelling and stiffening of joints, tendons and ligaments, and may on rare occasions affect the spine. Since 2010, the *Sistema Único de Saúde* (SUS) provides, through the *Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*, acitretin, ciclosporin and methotrexate for moderate to severe psoriasis treatment. For psoriatic arthritis treatment MMCD synthetic and the biologicals adalimumab, etanercept, and infliximab are provided. The monoclonal antibody golimumab was recommended by the National Institute of Clinical Excellence in the United Kingdom. However, in Brazil, the *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde* (National Commission for Health Technology Incorporation – CONITEC), did not recommend this drug for incorporation in SUS. This project aims to: assess the efficacy, effectiveness and safety of adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab for psoriatic arthritis treatment through a systematic review; and describe the demographic profile of patients and analyze spending with treatment from the perspective SUS through observation of a retrospective cohort obtained by deterministic-probabilistic linkage of the *Sistema de Informações sobre Mortalidade* (Mortality Information System) and *Sistema de Informação Ambulatorial* (Outpatient Information System) from SUS databases.

Key-words: Psoriasis, psoriasis arthritis, cost analysis, systematic review

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Formas clínicas de psoríase segundo a <i>American Academy of Dermatology</i>	146
Tabela 1. Elementos para o cálculo do escore do <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	149
Tabela 2. Categorias para diagnóstico de artrite psoriásica segundo CASPAR (<i>Classification criteria for psoriatic arthritis</i>).....	153
Tabela 3. Critérios de resposta segundo o <i>American College of Rheumatology</i>	156
Tabela 4. Critérios de resposta segundo o <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>	156
Tabela 5. Critério de resposta do <i>Disease Activity Score</i>	157
Quadro 2. Relação de Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão (CID-10) de psoríase e artrite psoriásica contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	161
Quadro 3. Medicamentos fornecidos pelo Componente Especializado da assistência Farmacêutica e o grupo de aquisição correspondente.....	162
Quadro 4. Medicamentos recomendados pela versão colocada em consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Psoríase, e disponibilidade no SUS.....	165

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase moderada a grave.....	148
Figura 2. Árvore de decisão para o tratamento de psoríase segundo a <i>American Academy of Dermatology</i>	148
Figura 3. Diretriz do GRAPPA (<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>) para o tratamento de artrite psoriásica. Medicamento biológico corresponde a anti-TNF.....	155
Figura 4. Desenvolvimento de artrite psoriásica segundo tipo de lesão inicial.....	159
Figura 5. Tratamento de psoríase e psoríase grave segundo a consulta pública nº 09 de agosto de 2012.....	164

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE – Antinflamatórios não esteroidais

Anti-TNF – medicamentos anti-citocina TNF

ACR–*American College of Rheumatology*

AP – artrite psoriásica

APAC– Autorização de Procedimento de Alta Complexidade

AR – artrite reumatoide

ASAS–*Assessment in Ankylosing Spondylitis*

BASDAI –*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI–*Bath Ankylosing Spondylitis Function Index*

BASMI– *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

BSA – *Body Surface Area* (Área de Superfície Corpórea)

CASPAR –*Classification criteria for psoriatica arthrits*

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CID-10 – Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão

CPF – Cadastro de Pessoas Físicas

CONITEC– Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

DAS –*Disease Activity Score*

DLQI –*Dermatology Life Quality Index*

EQ-5D – EuroQol-5D

EULAR– *European League Against Rheumatism*

GRAPPA – *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*

HAQ – *Health Assessment Questionnaire*

IBGE – Instituto Brasileiro de geografia e Estatística

IgG– Imunoglobulina G

IL-1 – interleucina 1

IL-6– interleucina 6

IPCA – Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo

LILACS–Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

LME – Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos

mg – Miligrama

MMCD– medicamentos modificadores do curso da doença

MTX – metotrexato

PARS–*Psoriatic Arthritis Ratingen Score*

PASI –*Psoriasis Area and Severity Index*

PCDT– Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PSARC–*Psoriatic Arthritis Response Criteria*

RENAME – relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RR – Risco Relativo

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia

SIA –Sistema de Informação Ambulatorial

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

TNF –*Tumor Necrosis Factor*(Fator de Necrose Tumoral)

UV – raios ultravioleta

VHS – velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

OBJETIVOS.....	142
Objetivo Geral.....	142
Objetivos Específicos.....	142
FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	143
Artigo 1.....	143
Artigo 2.....	143
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	144
Psoríase.....	144
Epidemiologia.....	145
Diagnóstico e apresentação clínica.....	145
Tratamento.....	147
Avaliação de atividade da doença.....	149
Artrite Psoriásica.....	150
Epidemiologia.....	151
Diagnóstico e apresentação clínica.....	152
Tratamento.....	153
Avaliação da atividade da doença.....	155
Psoríase x Artrite Psoriásica.....	158
Tratamento de psoríase e artrite psoriásica pelo sistema único de saúde.....	160
Medicamentos biológicos.....	160
Medicamentos para psoríase e artrite psoriásica disponíveis no SUS.....	161
Fototerapia.....	163
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.....	163
JUSTIFICATIVA.....	167
PROPOSTA METODOLÓGICA.....	168
Artigo 1: Revisão Sistemática.....	168
Crterios para inclusão de estudos.....	168
Crterios de exclusão.....	168
Desfechos avaliados.....	169

	141
Métodos de busca na literatura.....	169
Avaliação para inclusão de estudos e extração de dados.....	169
Análise do risco de viés e de qualidade metodológica.....	170
Síntese de dados.....	171
Artigo 2: Coorte histórica.....	172
Construção da coorte.....	172
Análise de gastos.....	174
Análise estatística.....	174
Aspectos éticos.....	175
CRONOGRAMA.....	176
DISCIPLINAS EM CURSO E CURSADAS.....	177
REFERÊNCIAS.....	178
Anexo 1.....	183
Anexo 2.....	185
Anexo 3.....	186

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática sobre eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) no tratamento de artrite psoriásica em adultos; e descrever o perfil clínico e demográfico, bem como os custos associados ao tratamento de pacientes com psoríase e artrite psoriásica em Minas Gerais em uma coorte retrospectiva de 2010 a 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Conduzir uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados e de estudos de coorte para avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança dos medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) no tratamento de artrite psoriásica em adultos;
- ❖ Descrever e analisar perfil demográfico dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Minas Gerais, no período de 2010 a 2012;
- ❖ Descrever e analisar os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com o tratamento de psoríase e artrite psoriásica em Minas Gerais no período de 2010 a 2012.

FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A dissertação será apresentada na forma de dois artigos:

ARTIGO 1

"Eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe no tratamento de artrite psoriásica: uma revisão sistemática da literatura".

ARTIGO 2

"Tratamento de psoríase e artrite psoriásica no SUS: análise gastos e do perfil epidemiológico de uma coorte retrospectiva de pacientes tratados em Minas Gerais no período de 2010 a 2012".

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PSORÍASE

Segundo a *American Academy of Dermatology*, psoríase é uma doença imuno-mediada multissistêmica com manifestações predominantemente cutâneas e articulares, sendo provavelmente a doença de pele imuno-mediada mais prevalente em adultos. A principal manifestação da psoríase é a inflamação crônica da pele, caracterizada por placas eritematosas desfigurantes, que podem ser dolorosas e muitas vezes pruriginosa afetando significativamente a qualidade de vida dos afetados pela doença (MENTER *et al.*, 2008).

Vários genes já foram relacionados à doença. E além dessa predisposição, múltiplos fatores ambientais são implicados na patogênese da psoríase. Poucos fatores parecem ser capazes de provocar a doença, muitos outros parecem diminuir, exacerbar ou modificar a psoríase. Exposição natural a raios ultravioleta (UV) parece melhorar as lesões, enquanto que infecções, estresse emocional, obesidade, trauma, dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados, consumo de álcool, tabagismo e utilização de medicamentos como antimaláricos e β -bloqueadores são alguns exemplos que levam à piora do quadro (GUDJONSSON *et al.*, 2007).

A doença de Crohn e a colite ulcerativa compartilham aspectos genéticos com a psoríase, de forma que ocorrem de 3,8 a 7,5 vezes mais nessa população. Os pacientes com psoríase também têm risco aumentado de doenças cardiovasculares, sendo a dislipidemia e a inflamação crônica envolvidas nesse aumento. Síndrome metabólica também parece ocorrer em maior número nos pacientes com psoríase em comparação à população sem a doença (MENTER *et al.*, 2008). Condições reumatológicas, particularmente artrite inflamatória periférica, são mais frequentes em pacientes com psoríase que em pacientes sem essa doença (FITZGERALD e DOUGADOS, 2006).

A psoríase está associada à baixa autoestima e ao aumento da prevalência de transtornos de humor, incluindo depressão. A prevalência de depressão em pacientes com psoríase pode chegar a 60%. A depressão pode ser grave o suficiente para levar ao suicídio. Outras psicopatologias também ocorrem com

maior frequência em pacientes com psoríase, como disfunção sexual e ansiedade. O impacto emocional da psoríase nem sempre está relacionado à extensão da doença da pele. Pacientes com as mãos afetadas podem ter sua qualidade de vida mais afetada que pacientes com uma porção extensa do tronco acometida (MENTER *et al.*, 2008).

Epidemiologia

A psoríase é encontrada em todo o mundo, apesar de sua frequência variar amplamente entre as diferentes raças. Estudos populacionais revelaram prevalência de 0,2% a 4,8%. A doença não varia entre os sexos, e pode ocorrer em qualquer idade. Contudo é mais prevalente entre 15 a 30 anos, mas é possível de ocorrer desde o nascimento até a oitava ou nona década de vida. (GUDJONSSON *et al.*, 2007). Não foi encontrada estimativa da prevalência de psoríase na população brasileira.

Diagnóstico e apresentação clínica

O diagnóstico de psoríase é principalmente baseado no quadro clínico, sendo que em situações menos típicas pode-se recorrer a exames histopatológicos (SBD, 2009).

A classificação da apresentação clínica da psoríase se baseia em descrições morfológicas, e embora seja muito útil para propósitos de classificação, achados clínicos individuais sobrepõem-se frequentemente em mais de uma categoria (Quadro 1). Psoríase em placas, ou psoríase vulgar, é a forma mais comum, afetando cerca de 80% a 90% dos pacientes. Em aproximadamente 80% dos casos, menos de 5% da área de superfície corpórea (do inglês, *body surface area* - BSA) é afetada, sendo a doença classificada como leve a moderada. Nos outros 20%, a doença é considerada moderada a grave, afetando mais que 5% da área superficial corpórea ou afetando áreas cruciais do corpo tais como as mãos, pés, rosto, ou genitais (MENTER *et al.*, 2008).

Quadro 1. Formas clínicas de psoríase segundo a *American Academy of Dermatology*

Forma de psoríase	Lesões	Locais acometidos
Placas	Placas eritematosas bem definidas que variam em tamanho de um a vários centímetros. Têm aspecto seco, fino, branco prateado ou micáceo, muitas vezes modificado por diferenças anatômicas regionais. Tendem a ser simetricamente distribuídas no corpo.	Envolvimento pode variar de poucas placas a numerosas lesões que cobrem quase toda a superfície do corpo. Frequentemente localizam-se no couro cabeludo, tronco, nádegas e membros, com uma predileção por superfícies extensoras, tais como os cotovelos e joelhos.
Inversa	Placas eritematosas de tamanho pequeno.	Axilas, genitais, e áreas perineal, interglúteo e inframamária. Superfícies articulares, tais como as fossas antecubitais podem apresentar lesões.
Eritrodérmica	Placas eritrodérmicas.	Pode cobrir quase toda a superfície corporal.
Pustulosa	Pústulas monomórficas estéreis.	Generalizada (von Zumbusch) ou localizada, afetando palmas das mãos e/ou planta dos pés.
Gotada	Pápulas de 1 - a 10 mm, rosa-salmão.	Tronco e extremidades proximais.
Ungueal	Onicólise, corrosão, hiperqueratose subungueal, e <i>pitting</i>	Unhas das mãos e pés.

Fonte: MENTER *et al.*, 2008

Psoríase inversa é caracterizada por lesões nas dobras cutâneas. Psoríase eritrodérmica pode evoluir gradualmente da psoríase em placa ou de forma aguda precedendo por pouco tempo a essa doença. Termorregulação alterada da pele eritrodérmica pode levar a calafrios e hipotermia, e perda de fluidos pode levar à desidratação. Febre e mal-estar são comuns (MENTER *et al.*, 2008).

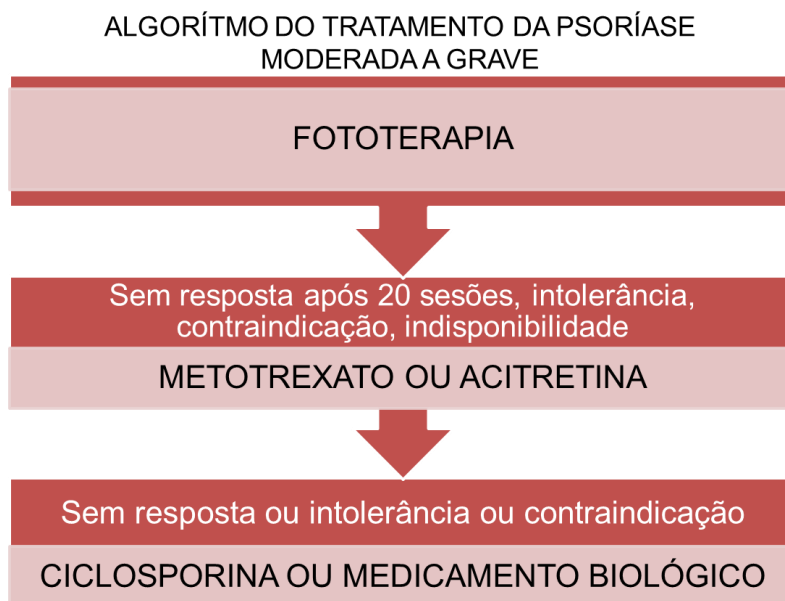
Psoríase pustulosa é o aparecimento de coleções de neutrófilos que normalmente podem estar presentes no estrato córneo de pacientes com psoríase. A psoríase pustulosa pode ser generalizada ou localizada. A variante generalizada e aguda, denominada psoríase “von Zumbusch” é um forma grave e incomum de psoríase que é acompanhada por febre e toxicidade generalizada. Infecção intercorrente e interrupção abrupta do uso de

corticoesteróides sistêmicos podem precipitar a ocorrência desse tipo de psoríase(MENTER *et al.*, 2008).

Psoríase gotada ocorre comumente em indivíduos com menos de 30 anos, nos quais pápulas irrompem no tronco cerca de duas semanas após uma infecção estreptocócica β -hemolítica ou virose. Psoríase na forma gotada é autolimitada, resolvendo dentro de 3 a 4 meses do surgimento (GRIFFITHS *et al.*, 2007). Entretanto, este aparecimento súbito de lesões papulosas pode ser tanto a primeira manifestação da psoríase como uma exacerbação aguda da psoríase em placas. Psoríase em unhas (onicodistrofia psoriásica) pode ocorrer em todos os subtipos de psoríase, sendo que as unhas das mãos podem estar acometidas em aproximadamente 50% dos pacientes com psoríase e as unhas dos pés, em 35% dos pacientes. Até 90% dos pacientes com artrite psoriásica podem apresentar alterações nas unhas (GRIFFITHS *et al.*, 2007; MENTER *et al.*, 2008).

Tratamento

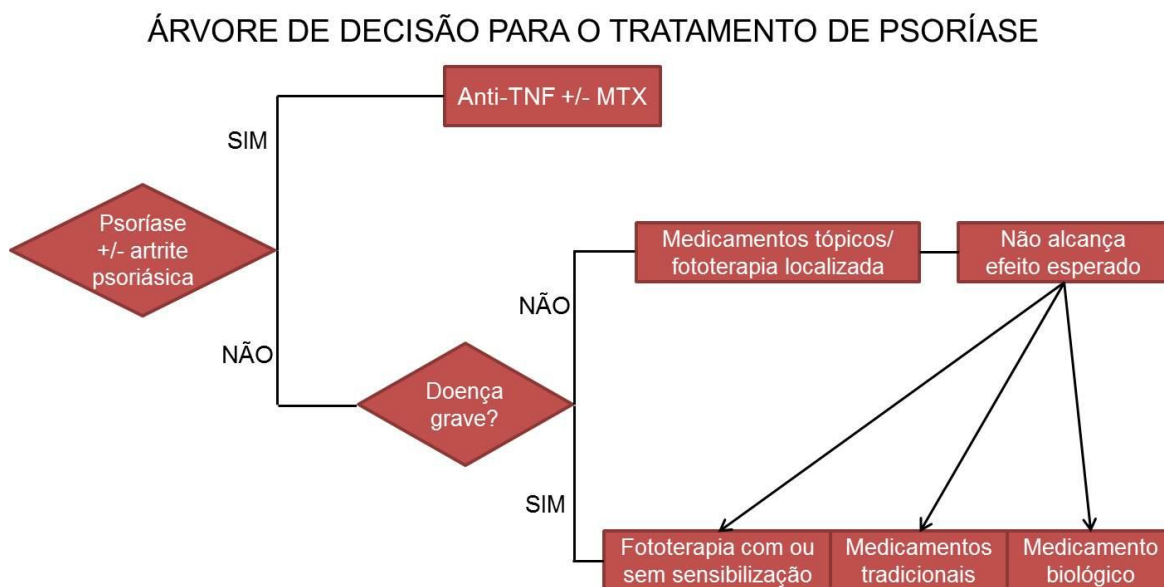
O tratamento da psoríase depende da gravidade da doença. Em casos leves podem ser utilizados medicamentos tópicos em monoterapia que são efetivos para placas individuais. Fototerapia é utilizada no tratamento da doença moderada. Fototerapia com fotossensibilização (fotoquimioterapia) e medicamentos de ação sistêmica são utilizados para a doença em estágio grave (MENTER *et al.*, 2007). A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) criou um algoritmo para o tratamento de psoríase moderada a grave que prevê como início da abordagem o uso de fototerapia (Figura 1) (SBD, 2009).



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009

Figura 1. Algoritmo da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase moderada a grave

A *American Academy of Dermatology* considera a presença de psoríase associada a artrite psoriásica considerando a gravidade do acometimento cutâneo em árvore de decisão (Figura 2) (MENTER *et al.*, 2008).



Adaptado de MENTER *et al.*, 2008

Figura 2. Árvore de decisão para o tratamento de psoríase segundo a *American Academy of Dermatology*. Anti-TNF, medicamentos anti-citocina TNF (*Tumor Necrosis Factor*); MTX, metotrexato.

Devido ao impacto psicológico da doença, o acompanhamento psicoterapêutico dos pacientes pode ser indicado, sendo necessária a percepção da equipe de

saúde responsável pelo paciente para a necessidade dessa abordagem terapêutica (MENTER *et al.*, 2008).

Avaliação da atividade da doença

A maioria dos ensaios clínicos sobre psoríase incluíram apenas pacientes com psoríase em placa, de forma que os instrumentos existentes para avaliar a atividade da doença não são aplicáveis às formas menos frequentes da doença (MENTER *et al.*, 2008).

Dentre os instrumentos utilizados para avaliar a atividade da psoríase, o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) é uma ferramenta que combina a gravidade do quadro, segundo à extensão de eritema, endurecimento e descamação, com a percentagem do corpo acometida pelas lesões (Tabela 1) (FREDRIKSSON *et al.*, 1978). Essa ferramenta é tipicamente utilizada em ensaios clínicos, porém pouco utilizada na prática. Normalmente calcula-se o PASI, antes, durante e após um tratamento para determinar como as lesões cutâneas responderam ao tratamento empregado. Sendo o decréscimo do PASI inicial relacionado à melhora do quadro. Uma melhora de 75% no PASI (PSI75) em pacientes com lesões de pele graves geralmente é utilizada como referência de eficácia em ensaios clínicos (MENTER *et al.*, 2008; SBD, 2009)

Tabela 1. Elementos para o cálculo do escore do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)[#]

Elementos	Unidade			
	Cabeça	MMSS	Tronco	MMII
1. Eritema*	0-4	0-4	0-4	0-4
2. Infiltração*	0-4	0-4	0-4	0-4
3. Descamação*	0-4	0-4	0-4	0-4
4. 1 + 2 + 3	0-12	0-12	0-12	0-12
5. Área acometida (%) ^α	1-6	1-6	1-6	1-6
6. 4 x 5				
7. Constante	0,1	0,2	0,3	0,4
8. 6* constante				
9. TOTAL (Soma dos produtos de 7 em cada unidade)			0-72	

Fonte: FREDRIKSSON *et al.*, 1978

[#] Mostra os valores que cada elemento pode assumir

*Gradação: ausente, leve, moderada, grave, muito grave

^α Gradação: 1, <10%; 2, 10-<30%; 3, 30-<50%; 4, 50-<70%; 5, 70-<90%; 6, 90-<100%

MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores

A avaliação global da doença é a avaliação realizada pelo médico de uma lesão em especial, a lesão alvo, ou do quadro cutâneo como um todo. Usualmente é utilizado um escore de 0 a 7, sendo 0, considerado limpo e uma escala de 1-6 para avaliar gravidade da doença (MENTER *et al.*, 2008).

O impacto da psoríase sobre a qualidade de vida e a funcionalidade podem ser medidos por instrumentos gerais, como o EuroQol-5D (EQ-5D), SF-36 e o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). E também por instrumentos específicos para avaliar pacientes com doenças dermatológicas, como o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e o SKINDEX (MENTER *et al.*, 2008, FELDMAN *et al.*, 2012).

ARTRITE PSORIÁSICA

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartropatia inflamatória soronegativa associada à psoríase, caracterizada por rigidez, dor, inchaço, e endurecimento das articulações e dos tendões e ligamentos (dactilite e entesite). Entese é o local no qual tendão, ligamento ou cápsula articular insere no osso. Entesite ocorre em qualquer desses locais, mas mais comumente na entese da fáscia plantar, no tendão de Aquiles, e nos ligamentos das costelas, espinha e pélvis. Dactalite, ou “dedo em salsicha” é a combinação de entesite de tendões e ligamentos, e sinovite envolvendo todo o dedo (GOTTLIEB *et al.*, 2008).

Os sintomas de AP variam de leves a graves. A gravidade da doença de pele não se relaciona com a gravidade do acometimento articular (GOTTLIEB *et al.*, 2008). Todos os padrões e gradações de AP podem ocorrer em pacientes com lesões mínimas de pele ou com psoríase esfoliativa generalizada (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

A doença é autoimune de etiologia desconhecida, e assim como ocorre na psoríase, fatores ambientais, tais como traumas, movimentos repetitivos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e infecções bacterianas podem predispor o desenvolvimento da doença (RODGERS *et al.*, 2010).

Além do envolvimento cutâneo e articular, a artrite psoriásica também está associada a outras condições inflamatórias, incluindo doenças autoimunes,

como irite e uveíte e doenças intestinais, além de risco aumentado de doença cardiovascular. Os pacientes com AP também tem risco aumentado de desmineralização óssea e osteoporose comparado à população saudável (LEE *et al.*, 2010).

A AP é uma doença progressiva, que pode variar de um quadro de sinovite leve até artropatia erosiva progressiva grave, observada em 40% a 60% dos pacientes. Pesquisas apontam que pacientes com doença oligoarticular progridem para a doença poliarticular ao longo do tempo (GOTTLIEB *et al.*, 2008; RODGERS *et al.*, 2011; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012). O aumento do número de articulações inflamadas e o aumento da atividade da doença estão relacionados à piora de funcionalidade (HUSTED *et al.*, 2007).

A AP impacta de forma significativa a vida dos pacientes, diminuindo sua capacidade de desenvolver atividades cotidianas e reduzindo sua qualidade de vida. A dupla carga que lhes imprime a doença de pele e o envolvimento articular provavelmente está relacionada a esse impacto (LEE *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2011).

Os custos associados a AP são consideráveis. Uma revisão sistemática revelou que o impacto dos gastos com a doença é similar à artrite reumatoide e ligeiramente superior à espondilite anquilosante. Maior atividade da doença e piora na funcionalidade estão diretamente relacionados com o aumento dos gastos diretos e indiretos (LEE *et al.*, 2010).

Comparada a população em geral, os pacientes com AP têm taxa de emprego reduzida (MAU *et al.*, 2005). Licenças por incapacidade são comuns, já que quase um terço dos pacientes com essa doença alegam incapacidade em curto prazo ou de forma permanente (LEE *et al.*, 2010).

Epidemiologia

A artrite psoriásica, diferentemente de outros tipos de artrite, não apresenta incidência maior por sexo (HELLIWELL *et al.*, 2005). Considerando a prevalência de psoríase na população geral de 2%, a AP pode ocorrer em 0,3-

1,0%, um valor semelhante à artrite reumatoide. Dados de incidência variam entre 3,02 a 23,1 casos de AP por 100.000 pessoas (CATANOSO *et al.*, 2012).

Diagnostico e apresentação clínica

O diagnostico de AP é baseado no julgamento clínico. Padrões específicos de articulações inflamadas, fator reumatoide negativo e a presença de lesões de psoríase em pele e unhas reforçam o diagnóstico. Apesar de não existir nenhum teste bioquímico confirmatório, radiografias podem auxiliar no diagnóstico, demonstrando a extensão e a localização das lesões e para distinguir AP de AR ou osteoartrite inflamatória (GOTTLIEB *et al.*, 2008).

O critério mais utilizado para o diagnóstico da doença foi desenvolvido por Moll e Wright em 1973. Os critérios são a presença de artrite inflamatória (artrite periférica e/ou sacroilite ou espondilite), presença de psoríase e a ausência, usual, de fator reumatoide no soro. Pelo critério, os pacientes com AP podem ser classificados em cinco subtipos de acordo com a manifestação articular da AP, entretanto há dificuldade em definir os pacientes em apenas um grupo (TILLET *et al.*, 2012):

- Forma oligoarticular – Atinge menos que cinco juntas, particularmente grandes articulações, como joelhos, tornozelos e unhas, podendo envolver também pequenas articulações das mãos e pés. Esta é a forma de inicio mais comum;
- Forma poliarticular – Pode assemelhar-se à artrite reumatoide. Pode evoluir com deformidades articulares. Envolve mãos, pés, joelhos e tornozelos;
- Acometimento das articulações distais dos dedos. Esse acometimento, juntamente com a oncodistrofia é o único envolvimento que constitui um padrão característico de AP (GOTTLIEB *et al.*, 2008; LOVE *et al.*, 2010);
- Forma mutilante– Associada à grandes destruições nas articulações, principalmente mãos e pés; e
- Espondilite

Apesar das lesões de psoríase serem um importante indicador para o diagnóstico diferencial de AP, a ausência dessas lesões não exclui,

necessariamente a diagnóstico da doença. A CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*) considera que a presença de psoríase não é obrigatória. Essa classificação foi desenvolvida especialmente para realização de ensaios clínicos, entretanto é utilizada para o diagnóstico e classificação de pacientes na prática clínica. Para diagnosticar a AP segundo os critérios da CASPAR, o paciente deve apresentar doença inflamatória articular e no mínimo 3 pontos dentre as 5 categorias da Tabela 2. Esse método tem especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4% (TAYLOR *et al.*, 2006).

Tabela 2. Categorias para diagnóstico de artrite psoriásica segundo CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*)

Categoria	Pontuação (se presente)
1. Evidência de psoríase	
Corrente	2
História pessoal	1
História familiar	1
2. Presença de distrofia psoriásica ungueal, incluindo oncolise, corrosão, e hiperqueratose	1
3. Soronegatividade para fator reumatoide	1
4. Dactalite presente ou história de dactalite	1
5. Evidência radiográfica de nova formação óssea justarticular em filmes de mãos ou pés	1

Fonte: TAYLOR *et al.*, 2006

Tratamento

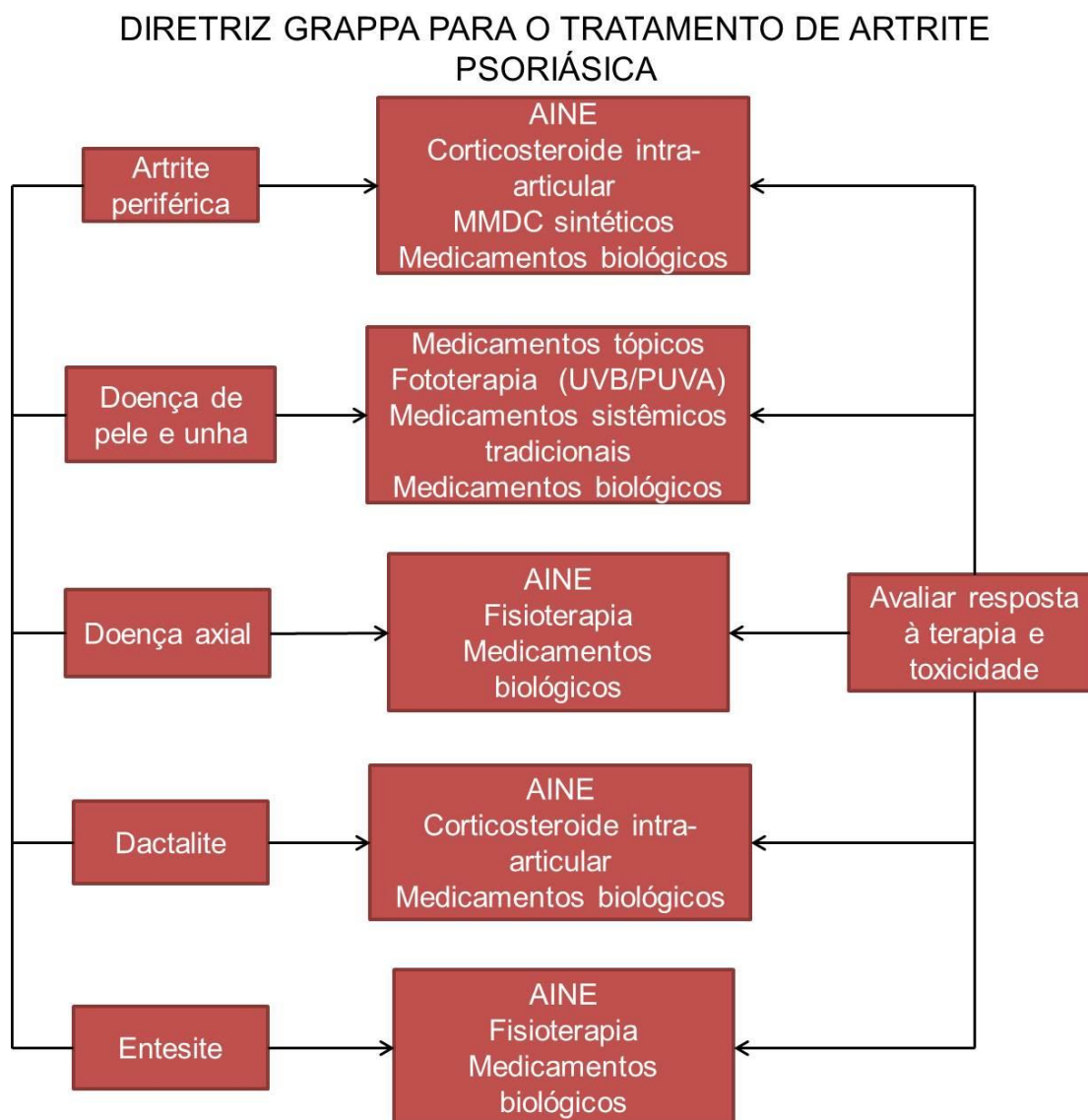
Segundo a *European League Against Rheumatism* (EULAR) o principal objetivo do tratamento de AP é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde pelo controle de sintomas, prevenção de dano estrutural e normalização da funcionalidade (GOSSEC *et al.*, 2012).

Antinflamatórios não esteroidais (AINE) são utilizados para aliviar sinais e sintomas musculoesqueléticos em todas as fases de tratamento (GOSSEC *et al.*, 2012). As diretrizes do GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) para o tratamento de AP considera tanto as características da doença como o órgão acometido (Figura 3). A EULAR propõe recomendações para o tratamento de artrite psoriásica dividida em fases. Na primeira recomenda-se que pacientes com prognóstico favorável sejam tratados com AINE e/ou injeção intra-articular com corticosteroides; e em caso de falha, devem iniciar uma segunda fase (GOSSEC *et al.* 2012).

Na segunda fase, utilizam-se medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), primeiramente, metotrexato, ou, no caso de contraindicação, lefunomida, sulfassalazina ou ciclosporina. No caso de falha, e em pacientes com envolvimento predominantemente axial ou entesite grave, deve-se iniciar a terceira fase com uso de medicamento biológico anti-TNF ± MMCD sintético. No caso de não haver prognóstico desfavorável pode-se optar pela troca de MMCD sintético ou associação desses medicamentos. No caso de falha terapêutica, na quarta fase das recomendações, pode-se substituir por outro anti-TNF (GOSSEC *et al.*, 2012).

Os marcadores utilizados para o prognóstico da doença são a presença de mais de cinco articulações edemaciadas ou dolorosas, aumento de proteínas da fase aguda, uso de várias medicações com manutenção da poliartrite e dano articular progressivo. São considerados indicadores de um pior prognóstico para a doença o histórico familiar positivo, a extensão do quadro cutâneo, o início precoce da doença, sexo feminino e a presença de certos marcadores genéticos (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

Fisioterapia e terapia ocupacional podem auxiliar o tratamento e a reabilitação física. Acompanhamento psicoterapêutico pode ser muito importante considerando o impacto da doença sobre a qualidade de vida e a grande possibilidade do desenvolvimento de quadro depressivo em pacientes com AP.



Adaptado de RITCHLIN et al., 2009

Figura 3. Diretriz do GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) para o tratamento de artrite psoriásica. Medicamento biológico corresponde a anti-TNF.

Avaliação da atividade da doença

Apesar das diferenças entre AP, artrite reumatoide e espondilite anquilosante observa-se que muitas das medidas de avaliação da AP são medidas amplamente empregadas nessas doenças (TILLET *et al.*, 2012). Em ensaios clínicos, as medidas mais utilizadas para avaliação da evolução da doença são a melhora segundo o *American College of Rheumatology* (ACR) (Tabela 3) e o *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PSARC) (Tabela 4). A contagem de articulações, que é um dos critérios individuais de ACR e de PSARC, foi

adaptada para a contagem de 78 articulações dolorosas, ao invés de 68, e 76 articulações edemaciadas, ao invés de 66 em alguns ensaios clínicos. Foram incluídas articulações normalmente acometidas na AP e não acometidas na artrite reumatoide (MEASE *et al.*, 2005).

Para alcançar melhora de 20% no Critério de Resposta da ACR (ACR20) o paciente deve apresentar 20% de melhora em relação a avaliação inicial na contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, e 20% de melhora em três de cinco outros itens. Para alcançar ACR50 ou ACR70, o paciente deve apresentar melhora de 50% e 70% nos mesmos critérios (GLADMAN *et al.*, 2005) .

Tabela 3. Critérios de resposta segundo o *American College of Rheumatology*

Domínio	Critério individual
Paciente	Avaliação global da doença pelo paciente (VAS) Avaliação da dor (VAS) HAQ
Médico	Avaliação global da doença pelo médico (VAS) Contagem de articulações edemaciadas Contagem de articulações doloridas
Bioquímico	Velocidade de Hemossedimentação Ou Proteína-C Reativa

Fonte: GLADMAN *et al.*, 2005

HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; VAS, *Visual Analogue Scale* - Escala Visual Analógica

O PSARC, assim como o ACR, é uma medida composta, sendo considerado responsivo o paciente que alcançar: melhora em 30% na contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas (um dos dois é requerido), melhora de um ponto na avaliação global da doença pelo médico ou pelo paciente numa escala de 0-5. Além disso, o paciente não pode ter piora em nenhum dos critérios (MEASE *et al.*, 2005). Uma limitação dessa medida, é que, embora tenha sido desenvolvida para a avaliação da AP, ela não leva em consideração as medidas de avaliação da psoríase (RODGERS *et al.*, 2011).

Tabela 4. Critérios de resposta segundo o *Psoriatic Arthritis Response Criteria*

Domínio	Critério Individual
Paciente	Avaliação global da doença pelo paciente (escala de 0-5) Avaliação global da doença pelo médico (escala de 0-5)
Médico	Contagem de articulações edemaciadas Contagem de articulações doloridas

Fonte: RODGERS *et al.*, 2011

Observa-se que a frequência de melhora de 20% em relação ao ACR é menor que a frequência de resposta PSARC, apesar de PSARC requerer um mínimo 30% de melhora. Provavelmente porque em PSARC exige-se melhora ou na contagem de articulações edemaciadas ou dolorosas, e não de ambas, e também porque não leva em consideração a avaliação de reagentes de fase aguda e do escore de HAQ (MEASE *et al.*, 2005).

O *Disease Activity Score* (DAS) foi desenvolvido para uso em pacientes com artrite reumatoide avaliando 44 (DAS) ou 28 articulações (DAS28) (Tabela 5). Para a avaliação de pacientes com artrite psoriásica o número de articulações dolorosas contadas deve aumentar para pelo menos 68 e o número de articulações edemaciadas para pelo menos 66. O DAS é resultado de uma fórmula matemática que leva em conta, além da contagem de articulações, a velocidade de hemossedimentação (VHS). Esse escore, diferentemente dos critérios de ACR e o PSARC, que somente são capazes de indicar mudança de estado entre uma avaliação inicial e uma posterior, é capaz de representar o estado atual do paciente (MEASE *et al.*, 2005; GOTTLIEB *et al.*, 2008).

Tabela 5. Critério de resposta do *Disease Activity Score*

DAS na avaliação	DAS28 na avaliação	Melhora em relação ao valor inicial		
		≤ 1,2	> 0,6 e <1,2	≤0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	Boa resposta		
> 2,4 e ≤ 3,7	> 3,2 e ≤ 5,1	Resposta moderada		
> 3,7	> 5,1	Sem resposta		

Fonte: Fransen & von Riel, 2005

Em relação à avaliação dos danos estruturais também são realizadas diferentes medidas tentando abordar os aspectos característicos da doença. Para a avaliação da entesite foram desenvolvidas duas medidas, o índice Mander e o MASES. O índice Mander avalia 66 localizações, um número considerado elevado, e que compromete a viabilidade do uso na prática clínica. Já o MASES avalia 13 localizações. A dactilite normalmente é avaliada como presente ou ausente (MEASE *et al.*, 2005).

O acometimento espinhal pode ser avaliado utilizando ferramentas da espondilite anquilosante, como o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*

Index (BASDAI), o *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index* (BASFI), o *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) e a melhora de 20%, 50% e 70% no índice no *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS). Porém há inúmeras dificuldades em utilizá-las, uma vez que o comprometimento espinhal ocorre em menos pacientes e com mais variabilidade em AP que em espondilite anquilosante (MEASE *et al.*, 2005).

As articulações periféricas podem ser avaliadas utilizando o escore de Sharp modificado para os efeitos específicos da doença como o alargamento do espaço articular, periostite e reabsorção. Também pode ser utilizado o escore de Sharp modificado por van de Heijde ajustado para a avaliação de subluxação, anquilose, osteólise e fenômeno “*pencil in cup*” e o PARS (*Psoriatic Arthritis Ratingen Score*), que avalia 40 articulações quanto à destruição e proliferação (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2005).

O acometimento cutâneo pode ser mensurado segundo o PASI e pela avaliação global da doença pelo médico (FELDMAN *et al.*, 2005). A qualidade de vida pode ser avaliada pelo SF-36, EQ-5D, e por medidas específicas como o DLQI. A funcionalidade pode ser avaliada pelo HAQ e a fadiga pela FACIT-F (MEASE *et al.*, 2005).

PSORÍASE x ARTRITE PSORIÁSICA

A prevalência de artrite inflamatória na população de pacientes com psoríase é maior que na população sem psoríase (FITZGERALD & DOUGADOS, 2006). Todavia, existem algumas diferenças fisiopatológicas e genéticas entre a psoríase e a AP e entre a artrite reumatoide e a AP que permitiram o reconhecimento da AP como uma entidade única pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1964 (HELLIWELL *et al.*, 2005).

Entretanto, as similaridades entre psoríase e AP levam a interpretação de que a AP seria um caso complicado e grave de psoríase. De forma que, na perspectiva da dermatologia, a artrite psoriásica, ora é considerada como uma forma de psoríase (psoríase articular ou psoríase artropática) (MENTER *et al.*, 2008; SBD, 2009), ora como comorbidade da psoríase (ONUMAH *et al.*, 2012).

Estudos de prevalência relatam que em 85% dos casos o diagnóstico de psoríase precede o desenvolvimento da AP, 5-10% dos pacientes desenvolvem as duas condições simultaneamente e 5-10% apresentam o quadro de artrite anterior à psoríase (CATANOSO *et al.*, 2012). Estimativas atuais sugerem que 20% a 30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica (Figura 4) (TILLET *et al.*, 2012).

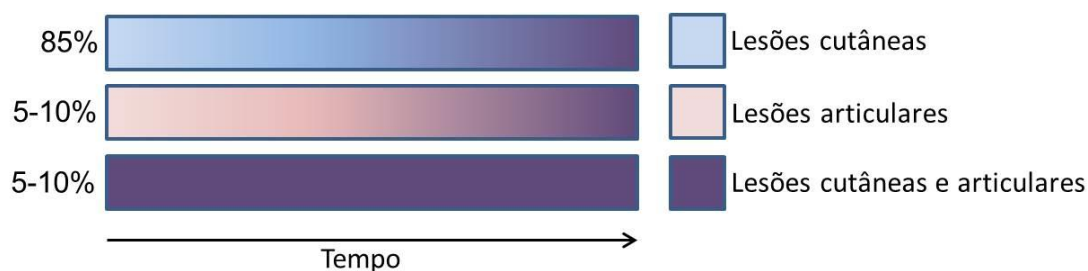


Figura 4. Desenvolvimento de artrite psoriásica segundo tipo de lesão inicial.

Geralmente a psoríase ocorre entre os 15 aos 30 anos de idade e o quadro articular aparece geralmente após duas décadas (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

Em relação ao cuidado dos pacientes com AP, os dermatologistas, como os especialistas que tratam a maior parte dos pacientes com psoríase, têm papel fundamental na abordagem inicial dos pacientes. Dermatologistas são encorajados pela *American Academy of Dermatology* a procurar ativamente sinais e sintomas de artrite psoriásica nas consultas dos pacientes com psoríase. Sendo a AP diagnosticada, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível para aliviar os sintomas, inibir o dano articular e melhorar a qualidade de vida. Os dermatologistas que se sentirem desconfortáveis para tratar pacientes com acometimento articular devem referenciar o paciente para um reumatologista (GOTLLIEB *et al.*, 2008)

A EULAR, por sua vez, considera que o reumatologista, como especialista no cuidado de condições musculoesqueléticas, deve ser o médico responsável pelo tratamento de pacientes com AP. E que, na presença de envolvimento cutâneo importante deve ser estabelecida uma colaboração entre

reumatologista e dermatologista para o diagnóstico da doença e para oferecer ao paciente o melhor cuidado possível (GOSSEC *et al.*, 2012).

TRATAMENTO DE PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Medicamentos biológicos

Os fármacos biológicos foram introduzidos nos anos 80 e são produzidos por biossíntese em células vivas geneticamente modificadas. Os fármacos biológicos correspondem a uma classe heterogênea de produtos, e podem ser hormônios, fatores de crescimento, enzimas, anticoagulantes e anticorpos monoclonais (INTERFARMA, 2012).

Os anticorpos são proteínas produzidas por células plasmáticas de defesa em resposta a uma proteína estranha, denominada antígeno. Ao localizarem esse mesmo antígeno em outra célula, os anticorpos têm a capacidade de provocar a sua destruição (NATIONAL CANCER INSTITUTE). Os anticorpos monoclonais são produzidos por tecnologia de hibridação para reproduzir um *único* tipo de anticorpo. Nesta técnica, camundongos são imunizados com antígenos selecionados e posteriormente seus linfócitos B do baço ou linfonodo são separados. Estas células são fundidas com células mieloma em cultura formando hibridomas, que num meio de cultura adequado vão expandir, sendo em seguida selecionados para purificação. Os anticorpos monoclonais murinos de primeira geração foram posteriormente substituídos pelos quiméricos ou humanizados, mais modernos, e que possuem antigenicidade diminuída, podem ser mutagenizados para alteração de sua afinidade e possuem tempo de meia vida aumentado (BRUNTON *et al.*, 2011).

Os agentes biológicos podem ser classificados segundo o seu mecanismo de ação ou alvo molecular: medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral α (anti-TNF α), depletors do linfócito B, antagonistas de interleucinas IL-1 e IL-6 e moduladores da co-estimulação (MOTA *et al.*, 2010). Dentre eles, os antagonistas do fator de necrose tumoral são os mais utilizados. Os medicamentos aprovados para o tratamento de artrite psoriásica no Brasil são: infliximabe (anticorpo monoclonal anti-TNF quimérico - humano/murino),

etanercepte (proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF região Fc da IgG), adalimumabe (anticorpo humano contra o TNF), e golimumabe (anticorpo monoclonal humano IgG1 recombinante) (SBR, 2012). Para o tratamento de psoríase são aprovados, além de infliximabe, etanercepte, e adalimumabe, o ustequinumabe (anticorpo humano anti-interleucina (IL)-12/23) (SBD, 2009).

Medicamentos para psoríase e artrite psoriásica disponíveis no SUS

Os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe são fornecidos para o tratamento de AP pelo CEAF desde março de 2010. Esse Componente foi aprovado e regulamentado pela portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009.

A portaria que estabeleceu o CEAF foi alterada pela portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010 e incluiu na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, dentre outros, os medicamentos para o tratamento de psoríase e artrite psoriásica (Quadro 2) conforme o Quadro 3 (BRASIL, 2010).

Quadro 2. Relação de Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão (CID-10) de psoríase e artrite psoriásica contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

CID-10	Descrição
L40.0	Psoríase vulgar
L40.1	Psoríase pustulosa generalizada
L40.4	Psoríase gutata
L40.8	Outras formas de psoríase
M07.0	Artropatia psoriásica interfalângiana distal
M07.3	Outras artropatias psoriásicas

Quadro 3. Medicamentos fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Doença	Medicamento
Psoríase	Acitretina 10 mg (por cápsula)
	Acicretina 25 mg (por cápsula)
Psoríase e artrite psoriásica	Ciclosporina 10 mg (por capsula)
	Ciclosporina 25 mg (por capsula)
	Ciclosporina 50 mg (por capsula)
	Ciclosporina 100 mg (por capsula)
	Ciclosporina 100 mg/ml solução oral (por frasco de 50 ml)
	Metotrexato 2,5 mg (por comprimido)
	Leflunomida 20 mg (por comprimido)
Artrite psoriásica	Metotrexato 25 mg/ml injetável (por ampola de 2 ml)
	Sulfassalazina 500 mg (por comprimido)
	Adalimumabe 40 mg injetável (por seringa preenchida)
	Etanercepte 25 mg injetável (por frasco-ampola)
	Etanercepte 50 mg injetável (por frasco-ampola)
	Infliximabe 10 mg/ml injetável (por frasco-ampola com 10 ml)

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito por meio da abertura de um Processo Administrativo realizado pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Esse Processo contém informações cadastrais como identidade, CPF, Carteira Nacional de Saúde, comprovante de residência; relatório clínico; exames diagnósticos (quando aplicável) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME).

Esse Processo é analisado por um avaliador independente e pode ser indeferido, deferido ou devolvido de acordo com o enquadramento do quadro descrito no Processo e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O LME autorizado origina uma Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) (BRASIL, 2009).

Estão listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2010) os anti-inflamatórios não esteroidais, utilizados em todas as fases do tratamento de AP, e os medicamentos tópicos, ácido salicílico, alcatrão mineral, hidrocortisona e dexametasona.

Fototerapia

A portaria nº 179, de 19 de abril de 2010 incluiu na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Orteses e Proteses e Materias do SUS a fototerapia e a fototerapia com fotossensibilização. Ambos os procedimentos podem ser realizados pelo SUS no máximo três sessões por semana e 50 sessões por ano (BRASIL, 2010).

O acesso a esse procedimento no SUS requer indicação médica e pressupõe a disponibilidade de equipamento. Segundo do DATASUS, de maio de 2010 até 22 de abril de 2013, foram realizadas 9.145 sessões de fototerapia no estado de Minas Gerais, sendo que dessas, 8.859 foram realizadas no município de Belo Horizonte.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A incorporação de novos medicamentos ao Programa utiliza os preceitos da medicina baseada em evidências, no qual os solicitantes devem apresentar estudos que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento, além de sua vantagem com relação à opção terapêutica disponibilizada, ou oferecer concorrência dentro de um mesmo subgrupo terapêutico (VIEIRA e ZUCCHI, 2007).

A lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011 dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. E define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (BRASIL, 2011).

A incorporação definitiva no programa ocorre somente após publicação da versão final do PCDT específico pelo Ministério da Saúde. Os Protocolos e Diretrizes são ferramentas que caracterizam as linhas de cuidado referentes ao tratamento medicamentoso das diversas fases evolutivas das doenças abordadas no CEAF (BRASIL, 2010)

Apesar do fato da psoríase e a AP serem contempladas pelo CEAR, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que oriente e regule o acesso aos medicamentos para o tratamento dessas doenças. A Consulta Pública nº 09 de 28 de agosto de 2012 foi conduzida para a elaboração do PCDT de psoríase. Nessa versão os pacientes são divididos em "psoríase leve a moderada" e "psoríase grave". Para os casos leve à moderados, a versão do PCDT indica tratamento tópico com emolientes, queratolíticos, antiproliferativos e antiinflamatórios, e a fototerapia/fotoquimioterapia associada ou não à acitretina. Para os casos graves, é recomendado tratamento sistêmico associado ou não à fototerapia/fotoquimioterapia (Figura 5) (BRASIL, 2012).

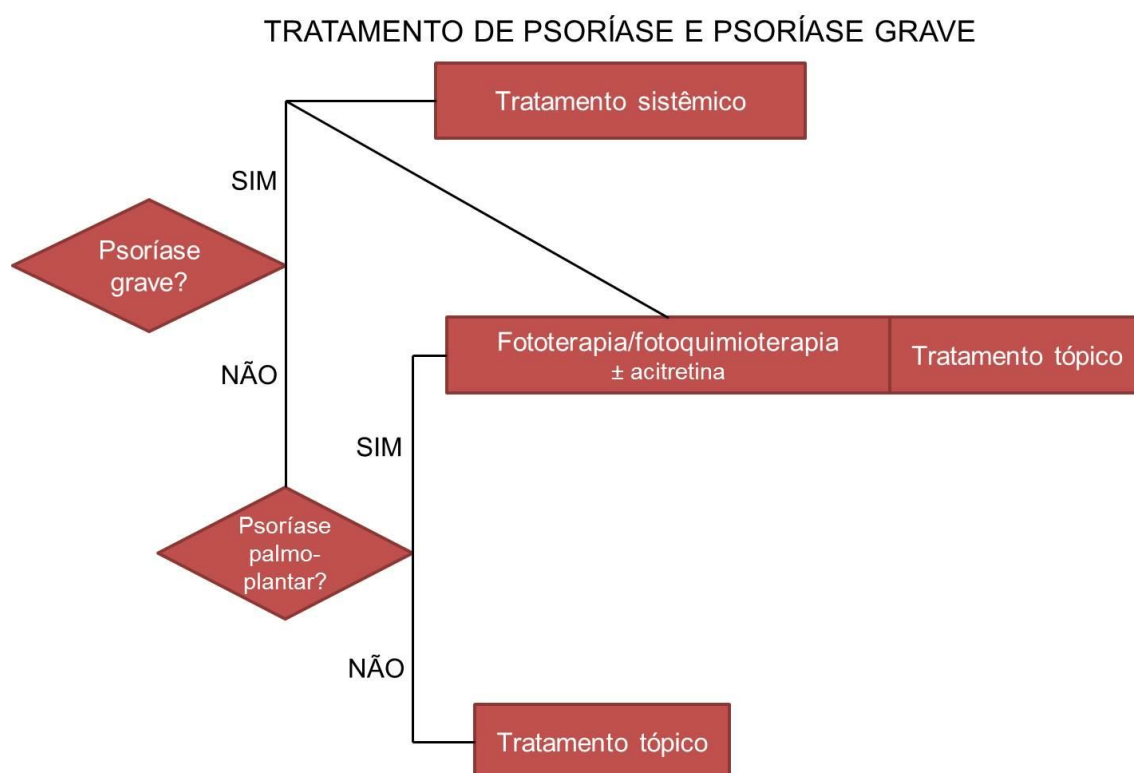


Figura 5. Tratamento de psoríase e psoríase grave segundo a consulta pública nº 09 de agosto de 2012.

Dos fármacos incluídos nessa versão de PCDT (Quadro 4), a maioria já foi disponibilizada para o tratamento de psoríase pela portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010 (BRASIL, 2010)

Quadro 4. Medicamentos recomendados pela versão colocada em consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Psoríase, e disponibilidade no SUS.

Princípio ativo	Forma farmacêutica	Já disponibilizado pelo SUS
Ácido salicílico	pomada 5%	√
Alcatrão mineral	pomada 1%	√
Clobetasol	creme 0,05%	
Dexametasona	creme 0,1%	√
Calcipotriol	pomada 0,005%	
Acitretina	cápsulas de 10 mg	√
	cápsulas de 25 mg	√
Metotrexato	comprimidos de 2,5 mg	√
	cápsulas de 10 mg	√
	cápsulas de 25 mg	√
Ciclosporina	cápsulas de 50 mg	√
	cápsulas de 100 mg	√
	solução oral 100 ng/mL	√

O 13º Relatório de Recomendação da CONITEC de junho de 2012 avaliou os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequimumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave refratária à fototerapia e tratamento local e sistêmico, já disponíveis no SUS, em adultos (CONITEC, 2012).

Segundo o relatório, a incorporação de medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave requer estudos de boa qualidade metodológica, contra comparador ativo, e com tempo de observação compatível com o perfil crônica da doença. A CONITEC considerou as evidências científicas apresentadas como frágeis, de forma que recomenda a não incorporação dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase de grau moderado a grave em adultos (CONITEC, 2012).

Não foi publicada consulta pública para a formulação de PCDT para o tratamento de artrite psoriásica. Os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe, como já explicitado, foram liberados para o tratamento de AP desde 2010. Em novembro de 2012, a CONITEC publicou seu 43º Relatório de Recomendação, no qual avaliou o medicamento golimumabe a pedido da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, produtora do

Simponi[®]. Esse Relatório analisou as evidências científicas sobre o uso desse medicamento em pacientes adultos com AP e o impacto orçamentário da incorporação do golimumabe no elenco de medicamentos fornecidos pelo CEAF (CONITEC, 2012).

No SUS, o uso de golimumabe, assim como dos medicamentos biológicos já incluídos, estaria reservado apenas aos pacientes os quais apresentaram falha terapêutica a MMDC sintéticos. A Comissão resolveu recomendar a não incorporação do golimumabe, uma vez as evidências apresentadas foram consideradas frágeis; o único estudo apresentado não incluiu apenas pacientes que apresentaram falha ao tratamento com MMCD, e o estudo de impacto orçamentário baseou-se na espondilite anquilosante e não na AP (CONITEC, 2012).

JUSTIFICATIVA

Considerando que psoríase e artrite psoriásica são doenças que causam decréscimo significativo da qualidade de vida, da funcionalidade e da produtividade, e que o tratamento dessas doenças envolve, muitas vezes, procedimentos de alta complexidade, para os quais ainda não há diretriz governamental orientadora, faz-se necessária uma análise da eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos biológicos, e de uma análise dos gastos com o tratamento, do perfil dos pacientes e de prescrição a fim de subsidiar a tomada de decisões e auxiliar a organização dos serviços, por meio do planejamento das ações e do acompanhamento e avaliação dos objetivos propostos.

PROPOSTA METODOLÓGICA

ARTIGO 1: REVISÕES SISTEMÁTICAS

As revisões sistemáticas de eficácia e de efetividade serão realizadas seguindo orientações da Colaboração Cochrane, expressas no “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” versão 5.1.0 e conduzidas pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia da UFMG.

Critérios para inclusão de estudos

❖ Tipos de estudo

Serão considerados elegíveis para a revisão sistemática de eficácia ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliassem esquema terapêutico com medicamento biológico *versus* esquema terapêutico sem medicamento biológico, publicados em português, espanhol ou inglês.

Para a revisão sistemática de efetividade serão considerados elegíveis estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos com grupo comparador, publicados em português, espanhol ou inglês.

❖ Tipo de participante

Serão consideráveis elegíveis estudos que avaliassem pacientes com artrite psoriásica com 18 anos de idade ou mais, independente do fenótipo da doença, do tempo de evolução da doença e do tratamento prévio.

❖ Tipos de intervenção

Serão considerados elegíveis estudos sobre os medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe nas doses padrão.

Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos que incluíram crianças e adolescentes; não relacionados exclusivamente à artrite psoriásica; estudos *in vitro*; estudos relacionados com a farmacocinética e/ou farmacodinâmica; ausência de resultados comparativos em relação à eficácia/efetividade ou segurança dos anticorpos monoclonais; estudos de avaliação econômica; artigos de revisão; relatos de caso.

Desfechos avaliados

Os desfechos avaliados serão:

- ❖ ACR e PSARC;
- ❖ PASI, BSA;
- ❖ Resultados de instrumentos para avaliar qualidade de vida;
- ❖ Resultados de instrumentos para avaliar funcionalidade;
- ❖ Resultados de instrumentos para avaliar a fadiga;
- ❖ Eventos adversos;
- ❖ Perda de acompanhamento.

Métodos de busca na literatura

Será realizada a busca de estudos relevantes publicados em revistas indexadas nas bases de dados MEDLINE, interface Pubmed, EMBASE, Central Cochrane e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS. As estratégias de busca irão incluir termos identificadores da doença, dos medicamentos e, sempre que possível, identificadores do tipo de estudo.

Será feita busca ativa nas referências dos artigos incluídos. Para identificar estudos relevantes não capturados pela busca inicial ou não publicados em revistas indexadas, será feita busca nas bases de dados de teses nacionais e internacionais, e em anais de congressos.

Para identificar ensaios clínicos finalizados dos quais não foi encontrado publicação de resultados será feita busca nas bases ClinicalTrials.gov e Eu Clinical Trials Register.

Avaliação para inclusão de estudos e extração de dados

O resultado das estratégias de busca serão incluídos em um sistema web desenvolvido pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia. Esse sistema possibilita a análise cega da inclusão/exclusão de artigos, sendo feita em duplicata. As divergências serão resolvidas por um terceiro revisor em todas as fases do estudo, ou seja, análise de títulos, análise de resumos e análise de texto completo.

A extração dos dados dos estudos incluídos será feita utilizando um formulário padrão no Microsoft Excel[®]. Essa coleta, também será feita em duplicata sendo as discordâncias resolvidas por consenso.

Análise do risco de viés e de qualidade metodológica

A possibilidade de vieses e a qualidade metodológica serão avaliadas por dois revisores de forma independente, sendo as discordâncias resolvidas por consenso.

❖ Ensaios clínicos

Para a análise do risco de viés será utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane (Handbook versão 5.1.0) (Anexo 1) que contempla a possibilidade dos seguintes vieses:

- ◆ Viés de seleção;
- ◆ Viés de desempenho;
- ◆ Viés de detecção;
- ◆ Viés de atrição; e
- ◆ Viés de desfecho incompleto.

A qualidade metodológica será avaliada utilizando-se a escala de Jadad modificada (Anexo 2) (JADAD *et al.*, 1996; WOODROFFE, 2005). Nesta ferramenta os seguintes itens são avaliados para cada relato:

- ◆ Randomização;
- ◆ Mascaramento; e,
- ◆ Perda de participantes.

❖ Estudos de coorte

A qualidade metodológica será avaliada utilizando-se a escala de Newcastle-Otawa (Anexo 3). Essa ferramenta avalia os seguintes aspectos:

- ◆ Seleção dos participantes;
- ◆ Comparabilidade; e
- ◆ Desfecho(s) avaliado(s)

A confiabilidade Interexaminador da avaliação da qualidade de cada item da avaliação do risco de viés e do escore final da escala de Jadad modificada dos ensaios incluídos será medida pela estatística *Kappa*.

Será feita análise dos conflitos de interesse declarados pelos autores dos artigos.

Síntese dos dados

Os desfechos de resposta ao tratamento e de segurança serão analisados usando-se o software Review Manager[®] 5.1. Será realizada metanálise dos resultados, sendo consideradas as seguintes configurações:

- ❖ Variáveis dicotômicas: será utilizado o Risco Relativo (RR), utilizando o inverso da variância, com intervalo de confiança de 95% e efeito randômico;
- ❖ Variáveis contínuas: será utilizada a diferença entre médias com intervalo de confiança de 95% e modelo de efeitos fixos. Se estas variáveis estiverem em escalas distintas, será utilizada a diferença das médias padronizada.

Para a avaliação da heterogeneidade entre os estudos serão avaliadas as seguintes variáveis:

- ❖ Estatística I^2 : O valor de I^2 pode variar de 0 a 100%, no qual de 0 a 40% considera-se que a heterogeneidade pode não ser importante, de 30 a 60% considera-se que há heterogeneidade moderada, de 50 a 90% considera-se a heterogeneidade como substancial e de 75 a 100%, alta heterogeneidade (RILEY, 2011).
- ❖ Estatística Chi^2 : Avalia se as diferenças nos resultados é devida apenas ao fator chance. O valor de p evidencia a presença ou ausência de heterogeneidade, no qual valores menores que 0,10 indicam presença de heterogeneidade. Este valor contrasta ao tradicional nível de 0,05 e é utilizado para ajustar o baixo poder do teste que ocorre quando a amostra dos estudos é pequena ou quando há poucos estudos incluídos na metanálise (RILEY, 2011).

Para identificar o(s) estudo(s) responsável(eis) pela heterogeneidade, cada um será retirado da análise a fim de reduzir o valor de I^2 e o valor p. Será conduzida análise de sensibilidade considerando o fenótipo da doença e o uso prévio de MMCD.

ARTIGO 2: COORTE HISTÓRICA

Construção da coorte

A coorte longitudinal será extraída de uma base de dados obtida por meio da técnica do pareamento determinístico/probabilístico aplicada ao banco de dados do SUS de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC/SIA) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

Essa base é constituída de pacientes que solicitaram o fornecimento de medicamentos pelo CEAFA Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Minas Gerais. O SIA/SUS é o sistema de informações ambulatoriais do SUS que abrange os serviços não hospitalares e funciona de forma descentralizada, operado por prestadores que informam sua produção ao Ministério da Saúde para a efetivação do pagamento pelos serviços realizados no âmbito do SUS. O sistema é composto pelos módulos de produção Boletim de Produção Ambulatorial e APAC (BRASIL, 2004).

❖ Período do estudo

O estudo irá abranger o período de março de 2010 a setembro de 2012.

❖ População

Serão incluídos na coorte todos os pacientes com diagnóstico de psoríase (CID-10 L40.0, L40.1, L40.4 e L40.8) ou atrite psoríásica (CID-10 M07.0 e M07.3) que solicitaram procedimentos de alta complexidade autorizados para os respectivos CIDselecionados para o estudo no estado de Minas Gerais e que tenham pelo menos dois registros de APAC.

Serão excluídos da coorte indivíduos sem diagnóstico inicial de psoríase ou artrite psoriásica. A data de entrada considerada no estudo será definida pela data da primeira APAC relacionada aos CID de inclusão. Registro de um mesmo paciente com intervalo superior a seis meses será excluído, sendo esse intervalo considerado como descontinuação do tratamento. Os pacientes incluídos serão estratificados em:

1. pacientes com psoríase durante todo período de acompanhamento;
2. pacientes com artrite psoriásica durante todo período de acompanhamento;
3. pacientes que entraram na coorte com diagnóstico de psoríase e apresentaram procedimento para CID de artrite psoriásica durante o período de acompanhamento (pacientes com psoríase que desenvolveram artrite psoriásica);
4. pacientes que entraram na coorte com diagnóstico de artrite psoriásica e apresentaram procedimento para CID de psoríase durante o período de tratamento (pacientes com artrite psoriásica com envolvimento cutâneo importante).

❖ Esquemas terapêuticos comparados:

- ◆ Pacientes que iniciaram tratamento com adalimumabe e permaneceram com adalimumabe ou outro medicamento anti-TNF ± fototerapia/fotoquimioterapia;
- ◆ Pacientes que iniciaram tratamento com etanercepte e permaneceram com etanercepte ou outro medicamento anti-TNF ± fototerapia/fotoquimioterapia;
- ◆ Pacientes que iniciaram tratamento com infliximabe e permaneceram com infliximabe ou outro medicamento anti-TNF ± fototerapia/fotoquimioterapia;
- ◆ Pacientes que utilizaram apenas não biológicos ± fototerapia/fotoquimioterapia.

Análise de gastos

A análise de gastos será realizada sob a perspectiva do SUS considerando o gasto direto com o tratamento medicamentoso da AP e psoríase. Os valores das APAC serão obtidos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde e do Portal de Compras do Estado de Minas Gerais para os medicamentos segundo o grupo de aquisição (BRASIL, 2010). Serão utilizados os valores em reais no período de 2010 a 2012, os quais serão atualizados para janeiro de 2013 com base no Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA-IBGE).

❖ Variáveis resposta:

- ◆ Gasto total (soma dos gastos com todos os procedimentos);
- ◆ Gasto médio mensal (divisão do gasto total pelo número de meses com registros APAC);
- ◆ Gasto médio individual (quociente do gasto total pelo número de pacientes);
- ◆ Custo anual médio por indivíduo (estimação).

❖ Variáveis explicativas:

- ◆ Demográficas: sexo, idade (em faixa-etária), macrorregião de residência e ano de início de tratamento (2010, 2011, 2012);
- ◆ Clínicas: diagnóstico, esquema terapêutico, tempo de tratamento (meses), óbitos (sim, não);
- ◆ Clínicas para os pacientes com AP: fenótipo da doença, presença de lesão de psoríase e duração da psoríase, especialidade médica do prescritor.

Análise estatística

Será realizada uma análise descritiva de todas as variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis categóricas serão elaboradas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis contínuas serão realizadas medidas de tendência central e de variabilidade.

O teste de Anderson-Darling será utilizado para definir se os testes estatísticos a serem utilizados serão para variáveis paramétricas ou não-paramétricas. Também será realizada uma análise múltipla considerando as variáveis explanatórias e o uso de medicamentos. O valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo para as análises supracitadas. As análises serão conduzidas no Sistema de Gerenciamento de Bancos de Dados mysql 5.5.29-Ubuntu0.12.04.1 e no software SPSS® 17.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer ETIC 0069.0.203.000-11 (ANEXO 4).

CRONOGRAMA**2013** *Continua*

Objetivos	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez
Cumprimento dos créditos								
Revisão bibliográfica								
Busca da revisão sistemática de coorte								
Coleta e análise de dados da revisão								
Banca de Qualificação								
Reformulação do projeto								
Redação e submissão do Artigo 1								
Construção da coorte								
Extração de dados da coorte								
Análise de dados da coorte								

2014

Objetivos	jan	fev	mar	abr	mai	jun
Revisão bibliográfica						
Análise de dados da coorte						
Redação e submissão do Artigo 2						
Preparação do volume da Dissertação						
Defesa pública da Dissertação						

DISCIPLINAS EM CURSO E CURSADAS

Farmacoeconomia

Métodos Estatísticos Avançados em Epidemiologia

Métodos Avançados em Farmacoeconomia

Princípios de Biestatística

Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica I

Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica II

REFERÊNCIAS

ANTONI, C.; KAVANAUGH, A.; KIRKHAM, B. *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 4, p. 1227-1236, abr 2005.

ANTONI, C.; KRUEGER, G.; VLAM, K. *et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMAPCT 2 trial. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, p. 1150-1157, 2004.

ANTONI, C.; KAVANAUGH, A.; VAN DER HEIJDE, D. *et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). **The Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 5, p. 869-876, 2008.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (Interfarma). Entendendo os Medicamentos Biológicos. p. 24. 2012.

BARANAUSKAITE, A.; RAFFAYAVÁ, H.; KUNGUROV, N. *et al.* Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. **Annals of Rheumatic Disease**, v. 71, p. 541-548, 2012.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Série B. Textos Básicos de Saúde. p. 262, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria no 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, no 229 de 1 dez. 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 179, de 18 de maio de 2010. Inclui na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materias do SUS a fototerapia e a fototerapia com fotossensibilização. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, no 229 de 1 dez. 2009.

BRASIL. GABINETE DO PRESIDENTE. LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consulta Pública nº 09 de 28 de agosto de 2012. Torna pública a minuta da Portaria que aprova, na forma de Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase.

BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. Goodman & Gilman: **The pharmacological basis of therapeutics**. 12th. McGraw-Hill, 2011.

CANTINI, F.; NICCOLI, L.; NANNINI, C.; KALOUDI, O.; BERTONI, M.; CASSARÀ, E. Psoriatic arthritis: a systematic review. **International Journal of Rheumatic Diseases**, V. 13, P. 300-317, 2010.

CATANOSO, M.; PIPITONE, N.; SALVARANI, C. Epidemiology of psoriatic arthritis. **Reumatismo**, North America, 64, jun. 2012.

CHERCHIGLIA, M.; GUERRA JR, A.; ANDRADE, E. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-determinístico. **Revista Brasileira de Estudos de Populações**, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan/jun 2007.

CHRISTOPHER EM GRIFFITHS, JONATHAN NWN BARKER. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263-271, jul 2007.

CONITEC. Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 13. Julho 2012

CONITEC. Golimumabe para Artrite Psoriásica Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 43. Novembro 2012.

FELDMAN, S. e KRUEGER, G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Annals of Rheumatic Diseases**, n. 64, Suppl II, p. ii65-ii68, 2005

FITZGERALD O. e DOUGADOS M. Psoriatic arthritis: one or more diseases?. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 20, n. 3, p. 435-450, 2006.

FREDRIKSSON T, PETTERSSON U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**, 157, p. 238-244, 1978.

GENOVESE, M.; MEASE, P.; THOMASON, G. *et al.* Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. **Journal of Rheumatology**, v.34, p:1-5, 2007.

GLADMAN, D.; MEASE, P.; KRUEGER G. *et al.* Outcome measures in psoriatic arthritis. **Journal of Rheumatology**, v.32, n. 11, p. 2262-2269, 2005.

GLADMAN, D.; MEASE, P.; CIFALDI, M.; PERDOK, R.; 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. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 66, p:163–168, 2007a.

GLADMAN, D.; MEASE P.; RITCHLIN, C. *et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 2, p:476–488, 2007b.

GLADMAN, D.; ANTONI, C.; MEASE, P.; CLEGG, D.; NASH, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, suppl. 2, p. ii17-ii17, 2005.

GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; FAVARATO, M. H.; RANZA, R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 98-106, 2012

GOSSEC, L.; SMOLEN, J.; GAUJOUX-VIALA, C. *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 4-12, 2012.

GOTTLIEB, A.; KORMAN, N.; GORDON, K. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 5, p. 851-864, mai 2008.

GRIFFITHS, C. e BARKER, J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, p. 263-271, jul 2007.

GUDJONSSON, J e ELDER, J. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 535-546, 2007.

van der HEIJDE, D.; SHARP, J.; WASSENBERG, S.; GLADMAN, D. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. **Annals of Rheumatic Disease**, v. 64, suppl. 64, p. ii61-ii64, 2005.

van der HEIJDE, D.; KAVANAUGH, A.; GLADMAN, D. *et al.* Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 8, p. 2698–2707, 2007.

HELLIWELL, S. e TAYLOR, W. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, suppl II, p. ii3-ii8, 2005.

HUSTED, J.; TOM, B.; FAREWELL, V. *et al.* A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 3, p. 840-849, 2007.

HUSTED, J.; TOM, B.; SCHENTAG, C.; *et al.* Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 68, p. 1553-1558, 2009.

JADAD, A.; MOORE, R.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.; GAVAGHAN, D. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, fev 1996.

KAVANAUGH, A.; ANTONI, C.; GLADMAN, D. *et al.* The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 65, p. 1038–1043, 2006a.

KAVANAUGH, A.; ANTONI, C.; KRUGER, G.; YAN, S.; BALA, M.; DOOLEY, L. BEUTLER, A.; GUZZA, C.; GLADMAN, D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 65, p:471–477, 2006b.

KAVANAUGH, A.; ANTONI, C.; MEASE, P.; GLADMAN, D.; YAN, S.; BALA, M.; DOOLEY, L.; BEUTLER, A.; GUZZO, C.; KRUEGER, G. Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 11, p:2254-2259, 2006c.

KAVANAUGH, A.; KRUEGER, G.; BEUTLER, A. *et al.* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 66, p. 498–505, 2007.

KAVANAUGH, A.; MCINNES, I.; MEASE, P. *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 4, p. 976-986, abr 2009.

KAVANAUGH, A.; VAN DER HEIJDE, D.; MCINNES, I. *et al.* Golimumab in psoriatic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2504-2517, ago 2012.

KAVANAUGH, A.; MCINNES, I.; MEASE, P. *et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 0, p. 1-10, 2012.

KAVANAUGH, A e MEASE, P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the longterm extension of a randomized, placebo-controlled study. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, suppl. 89, p. 90-93, 2012.

LEE, S.; MENDELSON, A.; SARNES, E. The Burden of Psoriatic Arthritis: A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. **Pharmacy & Therapeutics**, v.35, n. 12, dez 2010.

LEBWOHL, M.; GOTTLIEB, A.; GOFFE, B.; JAHREIS, A. Etanercept in psoriatic arthritis: sustained improvement in skin and joint disease and inhibition of radiographic progression at 2 years. **Journal of the American Academy of Dermatology**, p184, 2005.

LOVE, T.; GUDJONSSON, J.; VALDIMARSSON, H.; GUDBJORNSSON, B. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 4, p. 299-302, 2010.

LOWES, M.; BOWCOCK, A.; KRUEGER, J. Pathogenesis and therapy of psoriasis. **Nature**, v. 455, p. 866-873, fev 2007.

MAU, W.; LISTING, J.; HUSCHER, D. *et al.* Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 4, p. 721-728, 2005.

MEASE, P.; GOFFE, B.; METZ, J.; VANDERSTOEP, A.; FINCK, B.; BURGE, D. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. **The Lancet**, v.356, p. 385-90, 2000.

MEASE, P.; KIVITZ, A.; BURCH, F. *et al.* Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 7, p. 2264-2272, 2004b

MEASE, P.; GLADMAN, D.; RITCHLIN, C. *et al.* Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 10, p. 3279-3289, 2005.

MEASE, P.; ANTONI, C.; GLADMAN, D.; TAYLOR, W. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, suppl II, p. ii49-ii54, 2005.

MEASE, P.; KIVITZ, A.; BURCH, F. *et al.* Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 712-721, 2006

MEASE, P.; ORY, P.; SHARP, J. *et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). **Annals of Rheumatic Diseases** v.68, p. 702-709, 2009.

MEASE, P.; WOOLLEY, M.; SINGH, A.; TSUJI, W.; DUNN, M.; CHOU, C-F. Patient-reported Outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 6, p. 1221-1227, 2010.

MENTER, A. e GRIFFITHS. Current and future management of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, p. 272-284, jul 2007.

MENTER, A; GOTTLIEB, A; FELDMAN, S; *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. **The Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 5, 2008.

MOLL, J. e WRIGHT V. Psoriatic arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 3, n. 1, p. 55-78, 1973.

MOTA, L.; LAURINDO, I.; SANTOS NETO, L. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 6, n. 3, p. 360-362, 2010.

ONUMAH, N. e KIRCIK, L. Psoriasis and its comorbidities. **Journal of Drugs in Dermatology**, n. 11, suppl. 5, p. s5-10, mai 2012.

ORY, P.; GLADMAN, D.; MEASE, P. Psoriatic arthritis and imaging. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 64, Suppl II, p. ii55-ii57, 2005.

RAPP, S.; FELDMAN, S.; EXUM, M.; FLEISCHER, A.; REBOUSSIN, D. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **The Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 41, p. 401-407, 1999.

RILEY R.; HIGGINS, J.; DEEKS, J. Interpretation of random effects meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 342, 2011.

RODGERS, M.; EPSTEIN, D.; BOJKE, L *et al.* Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 15, n. 15, 2011.

ROSEN, C.; MUSSANI, F.; CHANDRAN V.; EDER L.; THAVANESWARAN A.; GLADMAN D. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. **Rheumatology**, v. 51, p. 571-576, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Consenso Brasileiro de Psoríase. 2009.

TAYLOR, W.; GLADMAN, D.; HELLIWELL, P *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2665-2673, ago 2006.

TILLET, W. e MCHUGH, N. Treatment Algorithms for Early Psoriatic Arthritis: Do They Depend on Disease Phenotype?. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, p. 334-342, 2012.

VIEIRA, F e ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, abr, 2007

WOODROFFE, R.; YAO, G.; MEADS, C.; BAYLISS, S.; READY, A.; RAFTERY, J. *et al.* Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. **Health Technology Assessment**, v. 9, n. 21, 2005.

Anexo 1

Avaliação do Risco de Viés baseado na Ferramenta da Colaboração Cochrane versão 5.0.1

Critérios de avaliação dos itens para risco de viés:

- 1) Geração da sequência da alocação – A sequência de alocação foi produzida adequadamente?
 - Sim: os investigadores descreveram um componente aleatório no processo de geração da sequência de alocação.
 - Incerto: insuficiente informação sobre o processo de geração da sequência para permitir o julgamento.
 - Não: os investigadores descreveram um componente não randômico no processo de geração da sequência. Geralmente a descrição envolveria uma abordagem sistemática, não randômica.

- 2) Sigilo da alocação – A alocação foi adequadamente sigilosa?
 - Sim: os participantes ou os investigadores que registraram os participantes nos grupos não poderiam prever o grupo atribuído porque foi utilizado um dos seguintes métodos para esconder o alocamento: alocamento central, recipientes dos medicamentos sequencialmente numerados com aparência e sabor idênticos, envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados.
 - Incerto: o método do sigilo não foi descrito ou não foi descrito com suficiente detalhe para permitir um julgamento definitivo. Insuficiente informação para permitir o julgamento.
 - Não: os participantes ou os investigadores que registraram os participantes possivelmente poderiam prever a alocação e assim introduzir um viés de seleção, tal como o alocamento baseado em: utilização de um esquema aleatório aberto, envelopes usados para atribuir a alocação sem proteção apropriada, número do prontuário, entre outros.

- 3) Cegamento de participantes e pessoal– O conhecimento das intervenções alocadas foi adequadamente impedido durante o estudo?
 - Sim: os investigadores relataram que foi realizado cegamento durante todo o período do estudo ou os autores consideraram que a falta de cegamento não afeta o resultado.
 - Incerto: os investigadores não declararam informação sobre o cegamento.
 - Não: os investigadores relataram que o estudo é aberto em todo o período da pesquisa ou após determinado tempo e é provável que a ausência de cegamento tenha influenciado o resultado ou a mensuração do resultado

- 4) Cegamento dos avaliadores dos resultados– O conhecimento das intervenções alocadas foi adequadamente impedido aos avaliadores de resultados durante o estudo?
 - Sim: os investigadores relataram que foi realizado cegamento durante todo o período do estudo ou os autores consideraram que a falta de cegamento não afeta o resultado.

- Incerto: os investigadores não declararam informação sobre o cegamento.
- Não: os investigadores relataram que o estudo é aberto em todo o período da pesquisa ou após determinado tempo e é provável que a ausência de cegamento tenha influenciado o resultado ou a mensuração do resultado.

5) Dados de desfechos incompletos – Os dados de resultados incompletos foram adequadamente acessados?

- Sim: especificamente relatado por alguns autores que a análise de intenção de tratar (ITT) foi realizada e foi confirmada na avaliação do estudo, ou não declarada, mas foi deduzida a partir da avaliação do estudo; nenhum dado perdido; os dados faltantes estavam equilibrados entre os grupos de intervenção, com razões similares para dados faltantes entre os grupos (menos que 20%).
- Incerto: relato insuficiente da perda/exclusões para permitir o julgamento de sim ou de não. O estudo não descreveu este resultado.
- Não: não foi realizada a análise de intenção de tratar ou não pode ser confirmada na avaliação do estudo

Anexo 2

Escala de Jadad modificada: Ensaios Clínicos (Woodroffe, 2005)

1) Randomização

1.1 O estudo foi descrito como randomizado? (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização?)

1.2 O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?

1.3 O método usado foi produzido numa sequência de randomização inapropriada?

2) Mascaramento

2.1 Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador?

2.2 O método de mascaramento foi apropriado?

3) Perda dos participantes

3.1 Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?

3.2 Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?

Instruções:

1. Some 1 ponto para cada questão marcada como SIM.

2. Se o item 1.3 for marcado deduzza 1 ponto do total.

Pontuação (score)

0-2 Qualidade pobre/ Alto risco de viés

3-4 Qualidade apropriada / Moderado risco de viés

5-6 Alta qualidade/ Baixo risco de viés

Anexo 3

Coding manual for cohort studies

(http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

SELECTION

1) Representativeness of the Exposed Cohort

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).

Allocation of stars as per rating sheet

2) Selection of the Non-Exposed Cohort

Allocation of stars as per rating sheet

3) Ascertainment of Exposure

Allocation of stars as per rating sheet

4) Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study

In the case of mortality studies, outcome of interest is still the presence of a disease/ incident, rather than death. That is to say that a statement of no history of disease or incident earns a star.

COMPARABILITY

1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis

A maximum of 2 stars can be allotted in this category

Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment.

There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

Age = ☆ , Other controlled factors = ☆

OUTCOME

1) Assessment of Outcome

For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture. This would not be adequate for vertebral fracture outcomes where reference to x-rays would be required.

- a) Independent or blind assessment stated in the paper, or confirmation of the outcome by reference to secure records (x-rays, medical records, etc.)
- b) Record linkage (e.g. identified through ICD codes on database records)★
- c) Self-report (i.e. no reference to original medical records or x-rays to confirm the outcome)
- d) No description.

2) Was Follow-Up Long Enough for Outcomes to Occur

An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)

3) Adequacy of Follow Up of Cohorts

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

Allocation of stars as per rating sheet

ANEXO A**Ata do exame de qualificação****UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

Realizou-se, no dia 10 de maio de 2013, às 14:30 horas, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS**, intitulado *Revisão sistemática da eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos biológicos e avaliação do tratamento dos pacientes com artrite psoriásica e psoríase atendidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais: perfil clínico-epidemiológico e gastos com o tratamento.*, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Prof(a). Francisco de Assis Acurcio - Orientador (UFMG), Prof(a). Bernardo Faria Gontijo Assunção (UFMG), Prof(a). Cristina Mariano Ruas Brandão (UFMG), Prof(a). Alessandra Maciel Almeida (Faculdade de Ciências Médicas de MG). Terminada a apresentação, foi considerada aprovada e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 10 de maio de 2013.

Prof(a). Francisco de Assis Acurcio
Doutor - UFMG

Prof(a). Bernardo Faria Gontijo Assunção
Doutor - UFMG

Prof(a). Cristina Mariano Ruas Brandão
Doutor - UFMG

Prof(a). Alessandra Maciel Almeida
Doutor - UFMG

ANEXO B

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG

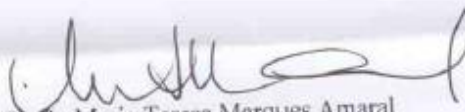
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais":

- O acréscimo dos anos 2011, 2012 e 2013 referentes às bases APAC/SAI, SIH/SUS e SIM/SUS de Minas Gerais para possibilitar análises com dados mais atuais sobre os pacientes;
- A inclusão do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no mesmo período, 2008 a 2013 de Minas Gerais;
- A inclusão dos dados da base APAC/SIA de Minas Gerais referentes aos pacientes com psoríase.

A extensão é válida por um ano (de 03 de agosto de 2013 a 02 de agosto de 2014).

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG