

Guia Farmacêutico Para As Espondilartrites

Elias Augusto da Silva Moreira

Farmacêutico

Porto, 2024

Autoria

Elias Augusto da Silva Moreira
Farmacêutico
Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

Revisão

Maria do Rosário de Sousa Ferreira
Farmacêutica
Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

Pedro Manuel Magalhães da Silva Soares
Farmacêutico
Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

Lúcia Maria Jerónimo Maia
Farmacêutica
Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

João Pedro Branco Pires
Farmacêutico
Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

O tratamento das espondilartrites é complexo e deve ser individualizado, considerando a gravidade da doença, a resposta aos tratamentos prévios e a presença de comorbilidades. Uma abordagem multidisciplinar que inclua reumatologistas, farmacêuticos, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde traz os melhores resultados terapêuticos para os doentes.

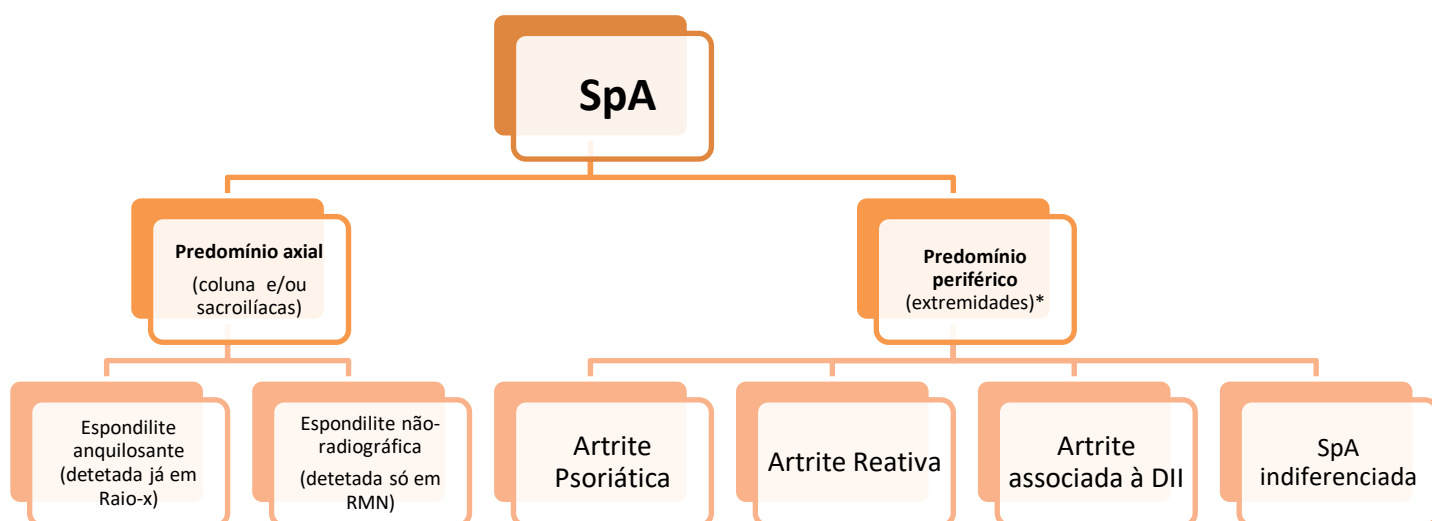
Este guia pretende mostrar um panorama das opções terapêuticas atuais e deve ser utilizado como complemento ao diagnóstico clínico e às diretrizes específicas das instituições hospitalares e respetivas sociedades científicas.

1. Definição e Regulamentação das Espondilartrites

As espondilartrites (SpA's) são um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias reumáticas que compartilham características clínicas, genéticas e radiológicas comuns. Esse grupo inclui a espondilite anquilosante, a espondilite não-radiográfica, a artrite psoriática, a artrite reativa, a artrite associada à doença inflamatória intestinal (DII) e a espondilartrite indiferenciada, conforme explícito no esquema abaixo.¹

Este guia pretende fornecer uma visão abrangente sobre as orientações farmacológicas mais atuais para o tratamento destas condições por forma a manter os profissionais de saúde atualizados, orientar na seleção dos tratamentos para cada doente considerando a eficácia, segurança e o seu perfil individual; e promover o uso consciente e racional do medicamento, minimizando riscos e otimizando os benefícios terapêuticos.

A dispensa destes medicamentos a nível hospitalar é, à presente data, regulamentada em Portugal pela Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro.



* preferencialmente oligoarticular, assimétrica, com acometimento das grandes articulações, em especial dos membros inferiores.

2. Caracterização das Espondilartrites

As SpA's possuem características próprias das quais se destacam:

- ❖ Início insidioso e, frequentemente, em doentes com idades entre os 20 e os 30 anos;²
- ❖ Inflamação das enteses com envolvimento da cartilagem (na forma oligoarticular) e osso adjacentes;²

- ❖ Possível ocorrência de neoformações ósseas – **entesófitos** (muito frequentes no calcâneo e na inserção da fáscia plantar);²
- ❖ Limitação articular e/ou anquilose óssea, podendo ser desproporcional ao grau de artrite erosiva, quando a inflamação ocorre nas enteses dentro da articulação (e.g. coxofemorais ou sacroilíacas);²
- ❖ Havendo entesite dos discos intervertebrais e ligamentos da coluna, podem surgir neoformações ósseas nesse local designadas por **sindesmófitos**;²
- ❖ Apresentam-se como Fator Reumatoide (FR) negativo - espondilartrites seronegativas - sendo raros os casos de positividade;³
- ❖ Associam-se ao *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-B27, que é positivo em 80 a 90% na raça caucasiana e 40-50% na raça africana.^{3,4}

3. Critérios de Classificação das Espondilartrites

Em 2009, o grupo *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS), publicou os novos critérios de classificação para a SpA axial^{5,6} e, em 2011, para a SpA periférica⁷, conforme a tabela abaixo.

Doentes com dor lombar há, pelo menos, 3 meses (com ou sem manifestações periféricas) e idade de início inferior a 45 anos
Sacroileíte radiográfica e UMA das características de SpA abaixo mencionadas, ou HLA-B27 positivo e DUAS das características abaixo mencionadas:
❖ Dor lombar de ritmo inflamatório (insidiosa, melhora com o exercício, noturna – melhora ao levantar);
❖ Artrite;
❖ Entesite do calcâneo;
❖ Uveíte;
❖ Dactilite (“dedos em salsicha”);
❖ Psoríase;
❖ Doença inflamatória intestinal (DII);
❖ Boa resposta as Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE);
❖ História familiar de SpA;
❖ HLA-B27 positivo;
❖ Proteína C Reativa (PCR) elevada (embora seja um marcador inespecífico).
Para doentes com manifestações exclusivamente periféricas
Artrite (periférica, assimétrica e/ou com predomínio nos membros inferiores), entesite ou dactilite e:
❖ pelo menos UMA das seguintes características:
❖ Uveíte;
❖ Psoríase;
❖ Doença inflamatória intestinal (presente ao diagnóstico de SpA);
❖ Infecção (urogenital ou intestinal);

❖	HLA-B27 positivo;
❖	Sacroileíte.
❖	ou, pelo menos, DUAS das seguintes características:
❖	Artrite;
❖	Entesite;
❖	Dactilite;
❖	História de DII;
❖	História familiar de SpA.

4. Parâmetros Laboratoriais Para o Diagnóstico e Seguimento das Espondilartrites

Na prática clínica e farmacêutica da reumatologia é importante termos em consideração os valores considerados “normais” de alguns parâmetros laboratoriais que nos podem servir como orientação para integrar e monitorizar um diagnóstico de espondilartrite, sendo eles:⁸

Parâmetro	Valor Normal
Leucócitos no líquido articular	< 200/mm ³
Glucose no líquido articular	95-100 mg/dL
Proteínas totais no líquido articular	1-2 g/dL
Fator Reumatóide	< 15 UI/mL
Ácido Úrico	< 7 mg/dL
Fosfatase Alcalina	< 120 UI/L
Vitamina D3	> 20 ng/mL

Nas espondilartrites, para a maioria dos casos a nível laboratorial, os achados são inespecíficos e comuns a outras doenças agudas e crónicas, tais como:⁹

- ❖ Anemia normocítica/normocrómica (N/N) ou hipocrómica;
- ❖ Leucocitose ligeira;
- ❖ Velocidade de sedimentação (VS) aumentada (mais frequente na SpA periférica);
- ❖ PCR elevada (mais frequente na SpA periférica);
- ❖ Fosfatase alcalina elevada;
- ❖ Imunoglobulina (Ig) A aumentada;

O HLA-B27 não deve ser usado como marcador efetivo *gold standard* uma vez que 10 a 20% dos portadores deste alelo não desenvolverão doença.

5. Instrumentos de Avaliação e Monitorização das Espondilartrites

Com o objetivo de quantificar a atividade inflamatória, o impacto funcional e a progressão radiográfica da doença, foram criados diversos instrumentos de avaliação, permitindo comparar objetivamente os doentes e medir a resposta ao tratamento.

1 – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI):¹⁰

BASDAI (avaliação da atividade inflamatória da doença)
1 – Como descreve o grau de fadiga que tem sentido?
2 – Como descreve o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?
3 – Como descreve o grau total de dor e inchaço nas articulações, sem contar pescoço, costas e quadril?
4 – Como descreve o grau total de desconforto que sentiu ao toque ou à compressão das regiões do corpo com dor?
5 – Como descreve a intensidade da rigidez matinal que tem sentido a partir da hora em que se levanta pela manhã?
Questões 1 a 5: avaliação numa escala visual numérica de 0 a 10. Questão 6: avaliação numa escala visual numérica (0 = sem rigidez; 10 = maior ou igual a 2 horas de rigidez).
Cálculo do score final = ((somatório dos valores das questões 1, 2, 3, 4) + (média do valor das questões 5 e 6))/5.
Um valor ≥ 4 significa elevada atividade da doença.

2 – Índice de Atividade Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS):¹¹

ASDAS (avaliação da atividade inflamatória da doença)
1 – Dor na coluna vertebral (remete para a questão 2 do BASDAI)
2 – Avaliação global do doente
3 – Dor e inchaço nas articulações periféricas (remete para questão 3 do BASDAI)
4 – Duração da rigidez matinal (remete para a questão 6 do BASDAI)
5 – Valor da PCR ou VS

Questões 1 a 4: avaliação numa escala visual numérica de 0 a 10.

Cálculo do *score* final (pode ser feito em www.asas-group.org):

- **Usando o valor da PCR:** $(0,121 \times \text{questão 1}) + (0,110 \times \text{questão 2}) + (0,073 \times \text{questão 3}) + (0,058 \times \text{questão 4}) + (0,579 \times \ln(\text{PCR}+1))$
Quando o valor da PCR for negativo (menor que o limite de deteção), considerar PCR = 2.
- **Usando o valor da VS:** $(0,079 \times \text{questão 1}) + (0,113 \times \text{questão 2}) + (0,086 \times \text{questão 3}) + (0,069 \times \text{questão 4}) + (0,293 \times \sqrt{\text{VS}})$

Interpretação dos resultados:

- ASDAS < 1,3 – sem atividade da doença
- ASDAS entre 1,3 e 2,0 – atividade moderada da doença
- ASDAS entre 2,1 e 3,5 – atividade elevada da doença
- ASDAS > 3,6 – atividade muito elevada da doença

3 – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI):¹²

BASMI (avaliação da mobilidade do doente)			
Características	Score		
	0	1	2
1 – Distância trago-parede	< 15 cm	15-30 cm	> 30cm
2 – Flexão lombar	> 4 cm	2-4 cm	< 2cm
3 – Rotação cervical*	> 70º	20-70º	< 20º
4 – Inclinação lombar lateral	> 10 cm	5-10 cm	< 5cm
5 – Distância intermaleolar	> 100cm	70-100cm	< 70cm
* Médias das medidas dos lados direito e esquerdo			
Interpretação dos resultados: BASMI = 0 – acometimento leve BASMI = 1 – acometimento moderado BASMI = 2 – acometimento grave			

Não existe um consenso no que concerne ao melhor índice (ASDAS ou BASDAI) a ser usado na prática clínica. Contudo, sabe-se que as ferramentas baseadas em *self-report* (como o BASDAI) tendem a sobrestimar a atividade da doença quando coexistem sintomas de depressão e/ou ansiedade e inibição social. Desta forma, a adição de um componente objetivo como a VS e/ou a PCR (como no ASDAS) mostra melhor capacidade discriminativa do índice.¹³

O pensamento atual diz-nos que o tratamento da inflamação evita o dano estrutural e, consequentemente, a perda de mobilidade e funcionalidade, princípio que norteia a estratégia *treat to target* nas SpA's.

6. Prognóstico das Espondilartrites

Consideram-se os marcadores preditores de pior prognóstico para as espondilartrites os seguintes fatores:¹⁴

- ❖ Presença de artrite da articulação coxofemoral;
- ❖ Presença de dactilite;
- ❖ Má ou ausência de resposta aos AINE's;
- ❖ VS consistentemente acima de 30 mm/h;
- ❖ Limitação da mobilidade lombar;
- ❖ Presença de oligoartrite periférica;
- ❖ Início de atividade da doença antes dos 16 anos de idade.

7. Tratamento Geral das Espondilartrites

❖ Terapêuticas não dirigidas: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

Os AINE's tradicionais e os inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) - 2 constituem a primeira linha de tratamento para os doentes com SpA's.

Os inibidores seletivos da COX-2 parecem ser a melhor opção para:¹⁵

1. Doentes acima dos 60 anos;
2. História de úlcera péptica e/ou uso de outros AINE's em doses baixas (*e.g.* ácido acetilsalicílico como anti-agregante plaquetário);
3. Uso concomitante de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), glucocorticoides ou anticoagulantes.

Os AINE's devem ser **usados continuamente** na SpA ativa, em detrimento do seu uso *on-demand*. A descontinuação do AINE deve ser lenta e gradual após a remissão completa, clínica e laboratorial, da doença. O grupo ASAS publicou uma tabela (citada na página seguinte) com a equivalência de doses entre os diversos AINE's usados no tratamento das SpA's.¹⁶

Equivalência entre os diversos AINE's segundo o grupo ASAS	
AINE	Dose máxima recomendada, em mg/dia, nas SpA's
Diclofenac	150
Naproxeno	1000 (em 2 tomas)
Aceclofenac	200
Celecoxib	400 (em 2 tomas)
Etodolac	1000
Etoricoxib	60 (dor crónica) 120 (dor aguda – até 8 dias)
Flurbiprofeno	300
Ibuprofeno	3200 (dor aguda) 2400 (dor crónica)
Acemetacina	210
Indometacina	150
Cetoprofeno	300
Meloxicam	15
Nimesulida	200

❖ **Terapêuticas não dirigidas: Glucocorticóides:**¹⁷⁻¹⁹

Os glucocorticóides são úteis para utilização intra-articular nas artrites e entesites periféricas, bem como na artrite das sacroilíacas.

É consensual o uso de baixas doses de prednisolona por via oral até 15 mg por dia, pelo menor tempo possível e em situações específicas, tais como:

- Crises de atividade periférica da doença;
- Impossibilidade e/ou intolerância a outros fármacos;
- Enquanto se aguarda o efeito terapêutico de outros tratamentos já iniciados.

Doses mais elevadas de glucocorticoides (até 1mg/kg/dia) também podem ser usadas na uveíte aguda grave e nas exacerbações da inflamação intestinal (quando associadas a Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa).

❖ **Fármacos Modificadores do Curso da Doença (DMARD's):**

Metotrexato (MTX):

É um fármaco essencialmente utilizado no tratamento das manifestações periféricas das SpA's (e.g. artrite, dactilite e entesite) de acordo com as doses citadas abaixo na tabela.

Para a doença axial não é recomendada a sua utilização, exceto quando nenhum outro tratamento é possível ou está disponível.¹⁷⁻¹⁹

É recomendada a avaliação da resposta aos 3 meses de tratamento e requer monitorização frequente da função hepática e hemograma.

Sulfassalazina (SLZ):

Desempenha um papel importante no tratamento das manifestações periféricas das SpA's.¹⁷⁻¹⁹ Na doença axial pura não existe evidência da sua eficácia na redução da dor, atividade da doença, progressão radiográfica, nem melhoria da função física ou da mobilidade axial.

É recomendada a avaliação da resposta aos 4 meses de tratamento e requer monitorização do hemograma e função hepática.

DMARD	Mecanismo de ação	Posologia	Considerações
Metotrexato	Compete com a diidrofolato redutase e a timidilato sintetase. Reduz o <i>pool</i> de purinas e pirimidinas levando à citotoxicidade celular.	10-25mg/semana via oral (VO) ou subcutânea (SC). <i>Doses VO>17,5mg devem ser fracionadas em, pelo menos, 2 tomas com intervalo mínimo de 10 horas</i>	Suplementação com ácido fólico na dose de 5 a 10mg por semana no dia seguinte à toma do MTX.
Sulfassalazina	Junção da 5-ASA (anti-inflamatório) com a sulfapiridina (antibiótico).	2-3g por dia, VO, de 12 em 12h	Baixa eficácia na artrite psoriática.
Ciclosporina	Inibidora da calcineurina (inibe a proliferação de linfócitos T)	3-5mg/kg/dia, VO, de 12/12h	SEM EVIDÊNCIA de eficácia nas SpA's.
Leflunomida	Inibidor da dihidroorotato desidrogenase. Reduz o <i>pool</i> de monofosfato de uridina, causando citotoxicidade.	20mg/dia, VO, em toma única diária	SEM EVIDÊNCIA de eficácia nas SpA's

Fármacos Biológicos:

Os fármacos anti - Fator de Necrose Tumoral (TNF) α estão indicados para os doentes com atividade persistente (axial e/ou periférica), quando o tratamento de primeira linha acima citado não é eficaz ou está contra-indicado.¹⁹

Não existem evidências de superioridade de nenhum anti-TNF α em relação a outro no tratamento da doença axial e periférica. O mesmo não acontece com as manifestações

extra-articulares. No entanto, casos há em que o doente não responde a um determinado anti-TNF α e pode responder a outro.²⁰

Nos doentes que apresentam uma boa resposta clínica, a interrupção abrupta geralmente conduz à reativação da doença no primeiro ano após a suspensão. Se o doente estiver em remissão, a redução de dose ou o alargamento do intervalo entre administrações pode ser tentado.²¹⁻²² A longo prazo estes fármacos conseguem reduzir a osteoproliferação, estando controlada a inflamação de uma forma adequada e prolongada.

Fármaco	Classificação	Dose <i>standard</i> Posologia	Outras considerações
Infliximab	Anti-TNF α quimérico	120mg SC A cada 2 semanas	Eficaz na redução de episódios de uveíte.
Etanercept	Recetor solúvel não funcional, inibidor do TNF α	50mg SC 1 vez por semana	Sem eficácia na redução das uveítes.
Adalimumab	Anti-TNF α humano	40mg SC A cada 14 dias (pode ser semanal)	Eficaz na redução de episódios de uveíte.
Golimumab	Anti-TNF α humano	50mg SC De 4/4 semanas	Eficaz na redução de episódios de uveíte.
Certolizumab pegol	Fragmento Fab' de um anti-TNF α peguilado	400mg SC (semanas 0, 2 e 4) <i>Depois</i> 200mg SC a cada 2 semanas ou 400mg a cada 4 semanas	Sem eficácia na redução das uveítes.
Secucinumab	Anti-IL17A	150mg SC (300mg para a artrite psoriática, se após anti-TNF α) <i>Indução</i> : semanas 0,1,2,3,4 <i>Manutenção</i> : a cada 4 semanas MAS , pode ser iniciado sem a <i>loading dose</i> : faz 150mg a cada 4 semanas. Doentes com elevada atividade da doença (ASDAS $\geq$ 2,1 ou BASDAI $>$ 4) e falência prévia aos anti-TNF α , aumentar a dose para 300mg a cada 4 semanas.	Resposta articular : semelhante aos anti-TNF α embora melhor na dactilite e entesite. Resposta cutânea : superior ao etanercept e ao ustecinumab. Pode exacerbar a DII. Sem eficácia nas uveítes. Baixa probabilidade de reativação da tuberculose latente.
Ixecizumab	Anti-IL17A	Na SpA não-radiográfica: 80mg de 4/4 semanas	Pode ser usado em combinação com SLZ ou MTX. Pode exacerbar a DII.
Ustecinumab	Anti-IL12/IL23	45mg SC (ou 90mg para doentes com peso > 100kg) <i>Indução</i> : semanas 0 e 4 <i>Manutenção</i> : a cada 12 semanas	Usado em caso de falha ao anti-TNF α . Bons resultados na dactilite e entesite.
Tofacitinib (1.ª geração)	Inibidor da JAK 1, 2 (parcial) e 3	5mg VO 12/12 horas	Elevada evidência de eficácia.
Upadacitinib (2.ª geração)	Inibidor da JAK 1 e 2	15mg VO 1 vez por dia	Elevada evidência de eficácia.

A escolha do fármaco biológico deve-se basear na via de administração preferida, frequência, experiência clínica, bem como na presença de co-morbilidades como a psoríase, DII ou uveíte.

Os doentes devem ser testados para a tuberculose latente (raio-X do tórax, prova da tuberculina e *Interferon Gamma Release Assay* – IGRA) antes do início do tratamento com anti-TNF α , anti-IL17 e inibidores da JAK.

Principais Reações Adversas aos Fármacos Biológicos:²³⁻²⁵

- ❖ Reações cutâneas: prurido e urticária;
- ❖ Infecções em geral, infecções graves e tuberculose (a deteção destas infeções obriga à suspensão, temporária ou definitiva, do anti-TNF α);
- ❖ Agravamento ou *trigger* para doenças desmielinizantes;
- ❖ Indução de síndromes auto-imunes (*e.g.* lúpus-like, vasculites sistémicas);
- ❖ Precipitação ou exacerbação de insuficiência cardíaca, psoríase, DII e uveítes;
- ❖ Citopenias.

8. Especificando as Espondilartrites: a Artrite Reativa

Trata-se da artrite secundária a uma infeção na qual não se consegue isolar o microrganismo causal a partir do líquido sinovial. Geralmente ocorre após uma infeção intestinal por *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*, ou após uma infeção do trato urogenital de transmissão sexual (*Chlamydia trachomatis*). Apresenta um pico de incidência entre os 20 e os 40 anos, sendo incomum abaixo dos 15 anos e nos idosos.²⁶

Se por infeção intestinal: associa-se ao tratamento base, sulfametoxazol/trimetoprim na dose de 800mg/160mg de 12/12 horas, ou ciprofloxacina 500mg *per os* de 12/12 horas, ambos durante 7 a 10 dias.²⁷

Se por infeção urogenital: associa-se, ao tratamento base, doxiciclina ou minociclina na dose de 100mg de 12/12 horas. A azitromicina na dose única de 1g também pode ser considerada.²⁷

9. Especificando as Espondilartrites: a Artrite Psoriática

Trata-se do acometimento sistémico, de natureza inflamatória, que ocorre em pessoas com psoríase. A idade comum de aparecimento situa-se entre os 20 e os 45 anos. A forma poliarticular simétrica parece ser mais comum no sexo feminino, e a forma axial no sexo masculino. Em 75% dos casos as lesões cutâneas da psoríase precedem o aparecimento das queixas articulares. As manifestações clínicas e viscerais são semelhantes às encontradas em indivíduos com Espondilite Anquilosante. A nível ocular predominam a conjuntivite e a uveíte, podendo também ocorrer episclerite, esclerite e queratoconjuntivite seca.²⁸

Pode ocorrer artrite erosiva em 40% dos doentes, 11% deles com perda funcional grave.²⁹

Tratamento:

Os AINE's são o tratamento de primeira linha (mesmo com entesite e dactilite). A suspensão destes, quando a doença está controlada, deve ser gradual.³⁰

Os corticoides por via oral em baixa dose (prednisolona $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$) trazem benefícios aos doentes, com melhoria das lesões cutâneas e da artrite.³⁰

Os fármacos biológicos são recomendados nos doentes que apresentam insucesso terapêutico com o uso dos AINE's (na doença axial) e dos DMARD's sintéticos (na doença periférica). Todos os anti-TNF α podem ser usados em monoterapia, associados ao MTX ou a outro DMARD sintético.³¹⁻³²

Em caso de falha do primeiro anti-TNF α , pode-se tentar um segundo anti-TNF α . No caso de falha ao segundo anti-TNF α , pode-se recorrer a um fármaco biológico com outro mecanismo de ação.³¹⁻³²

Monitorização dos objetivos terapêuticos:

A medição da atividade da artrite psoriática envolve o índice *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), explicitado na tabela abaixo.³³

Critério	Pontuação
Número de articulações tumefactas	0-66
Número de articulações dolorosas	0-68
Intensidade da dor articular	0-10
Avaliação global da doença pelo doente	0-10
Valor da PCR	mg/L
<u>Atividade da doença:</u> 0-4: em remissão 5-14: atividade baixa 15-28: atividade moderada > 28: atividade alta	

Um outro índice, o *Minimal Disease Activity* (MDA), estabelece os parâmetros em cada domínio (esqueleto axial, enteses, dactilite e pele) para se atingir uma boa qualidade de vida, conforme a tabela abaixo.³⁴

MDA - Critérios
Número de articulações com dor ≤ 1
PASI ≤ 1 ou Área de superfície corporal ≤ 3
Avaliação global da doença (doente) ≤ 20
Entesite ≤ 1
Número de articulações tumefactas ≤ 1
Escala visual analógica da dor (doente): ≤ 15 <i>Health Assessment Questionnaire</i> $\leq 0,5$
Considera-se atividade mínima da doença quando 5 dos 7 critérios forem preenchidos.

Para além dos índices supracitados, existe ainda o *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), abaixo descrito.³⁴

Índice de gravidade	Eritema (E)	Infiltração (I)	Descamação (D)
0	Nenhum	Nenhum	Nenhum
1	Leve	Leve	Leve
2	Moderado	Moderado	Moderado
3	Grave	Grave	Grave
4	Muito Grave	Muito Grave	Muito Grave

Área corporal (%)	Score
0	0
≤ 10	1
11-30	2
31-50	3
51-70	4
71-90	5
91-100	6

Total			
Cabeça	$(0,1) \times (E+D+I) \times A$		=T1
Tronco	$(0,2) \times (E+D+I) \times A$		=T2
Membros superiores	$(0,3) \times (E+D+I) \times A$		=T3
Membros inferiores	$(0,4) \times (E+D+I) \times A$		=T4
PASI = T1 + T2 + T3 + T4			
O índice PASI varia entre 0 e 72 pontos. Se PASI ≥ 10 significa psoríase moderada a grave. E = Eritema D = Descamação I = Infiltração A = Área afetada			

10. Especificando as Espondilartrites: a Artrite Associada À Doença Inflamatória Intestinal

O acometimento articular na Doença de Crohn e na Colite Ulcerosa pode ser periférico ou axial podendo preceder, em anos, o início da DII, e a sintomatologia pode incluir espondilite e sacroileíte. Podem ainda ocorrer entesite, tendinite e periostite. Está demonstrado que os episódios de artrite periférica podem refletir períodos de atividade inflamatória intestinal. As articulações mais afetadas são os joelhos e os tornozelos, e predomina o acometimento articular assimétrico e oligoarticular.³⁵

Tratamento:

Os AINE's devem ser usados com prudência na artrite enteropática pela possibilidade de exacerbação da DII. Os inibidores da COX-2 parecem ser mais seguros, apesar dos dados de estudos clínicos serem escassos. Deve-se dar preferência ao corticoide (e.g. prednisolona) numa dose entre 5 e 15 mg/dia.³⁶

Em caso de falha ou intolerância ao AINE, a SLZ e o MTX surgem como primeiras opções terapêuticas pela sua eficácia nas manifestações articulares e intestinais.³⁷

Se ocorrer falha ou intolerância aos esquemas supracitados, os anti-TNF α (à exceção do etanercept) são os preferenciais. Se ocorrer falha ao primeiro anti-TNF α , recomenda-se um segundo anti-TNF α . O ustecinumab pode constituir uma alternativa viável aos intolerantes a esta classe farmacológica.³⁸

11. Especificando as Espondilartrites: a Espondilartrite Indiferenciada

Nesta patologia os doentes apresentam algumas alterações clínicas, laboratoriais e radiográficas típicas das SpA's, mas não se enquadram, na sua totalidade, nos critérios de classificação destas.⁵⁻⁷

Em boa verdade, estes doentes constituem um subgrupo heterogéneo com manifestações e prognóstico pouco esclarecidos, que podem representar:³⁰

- ❖ Um estadio precoce da Espondilite Anquilosante, tornando-se nesta posteriormente;
- ❖ Uma forma de Espondilite Anquilosante que nunca se irá definir no futuro;
- ❖ Uma nova subcategoria de Espondilite Anquilosante, ainda indefinida dos pontos de vista clínico e etiológico;
- ❖ Uma sobreposição de manifestações das espondilartrites já definidas neste guia.

Tratamento:

O tratamento segue as mesmas recomendações da Espondilite Anquilosante e da Artrite Psoriática. Os DMARD's sintéticos funcionam apenas nos doentes com manifestações articulares periféricas.³⁹

12. Doenças Reumáticas, Gravidez e Lactação

As SpA's não interferem na fertilidade e a doença não altera o prognóstico gestacional. Não há maior probabilidade de aborto espontâneo, de parto prematuro ou de nascimento de nado morto como é frequente noutras afeções reumáticas como o Lúpus Eritematoso Sistémico.⁴⁰

Pode-se observar uma melhoria da dor no primeiro trimestre da gravidez, com agravamento da mesma com o avançar da gestação em virtude das alterações biomecânicas inerentes, nomeadamente a sobrecarga axial.⁴⁰

Compatibilidade dos fármacos imunomoduladores com a gravidez e a lactação ⁴¹⁻⁴³			
Fármaco	Pré-conceção	Gestação	Lactação
Prednisolona (inativada pelas hidroxilases placentárias, diminuindo a exposição fetal)	Até 20mg/dia	Até 20 mg/dia	Aguardar 4 horas se a dose for maior que 20mg/dia.
AINES	Evitar	Evitar só no 3.º trimestre. Preferir os de semi-vida curta.	Preferir o ibuprofeno.

Hidroxicloroquina	Pode ser usada	Pode ser usada	Pode ser usada
Sulfassalazina	Pode ser usada	Pode ser usada. Requer suplementação com ácido fólico. Pode causar oligoespermia transitória.	Pode ser usada desde que o bebê seja a termo e saudável.
Metotrexato	Suspender 1 a 3 meses antes da concepção	Evitar. Suplementar com ácido fólico na dose de 5mg/dia.	Evitar
Leflunomida	Descontinuar. <i>Wash-out</i> com colestiramina recomendado.	<i>Wash-out</i> com colestiramina (8g 3 vezes por dia durante 11 dias ou até níveis plasmáticos <0,02 mg/mL).	Evitar
Talidomida	Suspender 1 a 3 meses antes da concepção	Evitar	Evitar
Infliximab	Pode ser usado até à concepção	Pode ser usado no 1.º e 2.º trimestres (condicional). Descontinuar no 3.º trimestre.	Pode ser usado
Etanercept	Pode ser usado até à concepção	Pode ser usado no 1.º e 2.º trimestres (condicional). Descontinuar no 3.º trimestre.	Pode ser usado
Adalimumab	Pode ser usado até à concepção	Pode ser usado no 1.º e 2.º trimestres (condicional). Descontinuar no 3.º trimestre.	Pode ser usado
Golimumab	Pode ser usado até à concepção	Pode ser usado no 1.º e 2.º trimestres (condicional). Descontinuar no 3.º trimestre.	Pode ser usado
Certolizumab pegol	Pode ser usado	Pode ser usado	Pode ser usado

Rituximab	Evitar	Evitar	Pode ser usado
Secucinumab	Evitar	Evitar	Evitar
Ustecinumab	Evitar	Evitar	Evitar
Tofacitinib	Descontinuar	Evitar (atravessa a barreira placentária)	Evitar (presente no leite materno)
Upadacitinib	Descontinuar	Evitar (atravessa a barreira placentária)	Evitar (presente no leite materno)

No caso da **paternidade**, a tabela abaixo apresenta as recomendações para a utilização dos fármacos imunomoduladores:⁴¹⁻⁴³

Manutenção recomendada	Manutenção condicionada	Descontinuação condicionada	Sem dados de evidência
Anti-TNF α (todos)	Ciclosporina AINE's Inibidores da COX-2 Leflunomida MTX SLZ	Talidomida (4 semanas antes da concepção)	Secucinumab Tofacitinib Ustecinumab

13. Infecções nos Doentes em Tratamento com Fármacos Dirigidos

O conhecimento e a segurança dos fármacos biológicos têm vindo a aumentar à medida que a sua utilização tem crescido. As infeções constituem o evento adverso mais preocupante. As infeções graves, definidas como aquelas que requerem hospitalização ou necessidade de antibioterapia endovenosa ou que levaram à morte do doente, são enfatizadas nos tópicos abaixo.⁴⁴

Risco de Infecções Graves De acordo Com o Fármaco Biológico	
Fármaco Biológico	Risco de Infecção Grave (OR 95%)
Adalimumab	1,24
Certolizumab pegol	2,82
Etanercept	1,10
Golimumab	1,37
Infliximab	1,97

Conforme se comprova pelo quadro acima, o maior risco de infecções graves ocorre com a utilização de Infliximab e Certolizumab pegol.

A reativação da tuberculose latente é a adversidade mais frequente nos doentes que estão em tratamento com fármacos anti-TNF α , em comparação com as outras classes de fármacos biológicos.⁴⁴

Infecções Associadas Ao Tratamento Imunomodulador ⁴⁵	
Fármaco	Infecções associadas
Anti-TNF α (risco global de infecção possível)	Tuberculose (maior para o adalimumab) Infecções respiratórias superiores Infecções cutâneas e das partes moles Infecções do trato urinário Risco incerto de reativação do vírus Varicela-Zoster (VVZ) Risco alto de reativação do Vírus da Hepatite B (VHB) Infecção por Citomegalovírus
Secucinumab (risco global de infecção <i>minor</i>)	Risco teórico de reativação do VVZ Sem risco aumentado de reativação do VHB Risco incerto de reativação da tuberculose latente
Ustecinumab (risco global de infecção <i>minor</i>)	Risco baixo de reativação do VVZ Risco baixo de reativação do VHB Risco incerto de reativação da tuberculose latente
Tofacitinib (infecções potenciadas pelo uso concomitante de corticoides ou MTX)	Pneumonia Gripe Infecção do trato urinário Sinusite, Bronquite, Nasofaringite e Faringite Alto risco de reativação da tuberculose latente Risco muito elevado de reativação do VVZ e outros vírus herpéticos
Upadacitinib (infecções potenciadas pelo uso concomitante de corticoides ou MTX)	Infecções do trato respiratório superior Foliculite Alto risco de reativação da tuberculose latente Risco muito elevado de reativação do VVZ e outros vírus herpéticos

14. Recomendações Gerais para as Intervenções Cirúrgicas nos Doentes Reumáticos

O *American College of Rheumatology* publicou orientações sobre a suspensão da terapêutica imunomoduladora previamente aos procedimentos cirúrgicos principalmente dos joelhos e quadris. A terapêutica pode ser retomada, no geral, 14 dias após a cirurgia se não houver problema na cicatrização da ferida cirúrgica ou sinais de infeção local.⁴⁶

Recomendação para a suspensão da terapêutica antes da cirurgia		
Fármaco	Posologia habitual	Tempo desde a última toma até à cirurgia
Adalimumab	2/2 semanas	3 semanas
Etanercept	Semanal	2 semanas
Golimumab	Mensal	5 semanas
Infliximab	4, 6 ou 8/8 semanas	5, 7 ou 9 semanas
Certolizumab pegol	2 ou 4 semanas	3 ou 5 semanas
Secucinumab	4/4 semanas	5 semanas
Ustekinumab	12/12 semanas	13 semanas
Ixecizumab	4/4 semanas	5 semanas
Tofacitinib	1 ou 2 vezes por dia	4 dias
Upadacitinib	1 vez por dia	4 dias

15. Recomendações para a Vacinação dos Doentes Reumáticos

❖ Administração de múltiplas vacinas aos doentes reumáticos **no mesmo dia**:

Recomendação condicional – não existe evidência forte que demonstre segurança nestes doentes, independentemente da terapêutica em curso. Deve-se preferir intervalos de administração mínimos de 15 dias entre vacinas.⁴⁷

❖ Gestão da medicação na administração de **vacinas não-vivas atenuadas**:⁴⁷

Fármaco	Vacina do vírus <i>Influenza</i> (Gripe)	Outras vacinas não-vivas atenuadas
Metotrexato	Suspender por 2 semanas o MTX após a vacinação (se doença controlada)	Não necessita de suspender o fármaco.
Prednisolona ≤ 10mg/dia	Não necessita de suspender o fármaco.	Não necessita de suspender o fármaco.
Prednisolona > 10mg e < 20mg	Não necessita de suspender o fármaco.	Não necessita de suspender o fármaco.

Prednisolona $\geq$ 20mg/dia	Não necessita de suspender o fármaco.	Reduzir corticoide para <20mg/dia e só depois administrar a vacina.
Outros imunossuppressores	Não necessita de suspender o fármaco.	Não necessita de suspender o fármaco.

❖ Gestão da medicação na administração de **vacinas vivas atenuadas**.⁴⁷

Fármaco Imunomodulador	Tempo de suspensão ANTES da administração da vacina viva atenuada	Tempo a aguardar para administração da <u>próxima</u> <u>dose do fármaco</u> após administração da vacina viva atenuada
Glucocorticoides (não aplicável a doses < 20mg/dia ou tomas em dias alternados)	4 semanas	4 semanas
Metotrexato (dose > 0,4mg/kg/semana) Azatioprina (dose > 3mg/kg/dia)	4 semanas	4 semanas
Leflunomida Inibidores da Calcineurina	4 semanas	4 semanas
Inibidores da JAK	1 semana	4 semanas
Anti-TNFα Anti-IL17 Anti-IL12/23	1 administração de intervalo	4 semanas

16. Tempo Necessário para a Avaliação da Resposta Clínica

A tabela abaixo compara os fármacos biológicos em relação ao tempo médio necessário para a resposta clínica ocorrer e ser perceptível pelo médico e pelo doente. Nela consta também o tempo mínimo de tratamento a decorrer antes de se considerar ocorrência de falência terapêutica.⁴⁸⁻⁵⁰

	Anti-TNFα	Secucinumab	Ustecinumab
Início da resposta	4 semanas	4 semanas	8 semanas
Início esperado da remissão	12 semanas	12 semanas	24 semanas (para a artrite psoriática)

17. Resposta Inadequada ou Intolerância ao Fármaco Biológico Inicial

Existem duas razões para o *switch* entre fármacos biológicos:

- ❖ Falência primária: considera-se que o doente possui uma resposta inadequada se não há melhoria após 12 semanas de terapêutica;⁵¹
- ❖ Falência secundária: os doentes que respondem inicialmente ao tratamento mas que apresentam um agravamento ou recidiva da doença, experimentam uma falência secundária por perda de eficácia. Considera-se, também, que os doentes que não toleram os anti-TNF α ou os anti-IL17 experienciam também uma forma de falência secundária à terapêutica.⁵¹

As falências primárias e secundárias são caracterizadas pela continuidade dos sintomas tais como dor e/ou rigidez que afeta a rotina diária.

A escolha terapêutica nos doentes com resposta inadequada e/ou intolerância a um ou outro fármaco biológico subsequente deve ser baseada numa opinião multidisciplinar tendo em conta a via e frequência de administração preferida pelo doente, a duração e severidade da doença, a existência de co-morbilidades, assim como questões regulamentares de custo-efetividade.⁵²

Existem três alternativas de *switching* para os doentes intolerantes e/ou não-respondedores aos anti-TNF α :⁵¹

1. *Switch* para outro anti-TNF α ;
2. *Switch* para um anti-IL17;
3. *Switch* para um iJAK;
4. *Switch* para ustecinumab (nos casos de artrite psoriática).

No caso de falência primária ao primeiro anti-TNF α :⁵¹

- Considerada após ausência de resposta aos 3 meses de terapêutica;
- Sugere-se alteração para anti-IL17 ou iJAK.

No caso de falência secundária ao primeiro anti-TNF α :⁵¹

- Iniciar um outro anti-TNF α (embora a eficácia com este segundo possa estar reduzida).

No caso de intolerância ao primeiro anti-TNF α :⁵¹

- No caso de intolerância associada a um anti-TNF α (e.g. *rash* cutâneo, reação grave no local da injeção ou infeção), deve-se alterar para anti-IL17 ou iJAK.

No caso de falência secundária a dois anti-TNF α consecutivos:⁵¹

- Considerar alteração para anti-IL17 ou iJAK;
- Pode-se considerar um terceiro anti-TNF α , embora a evidência demonstre que a resposta poderá ser inferior.

No caso de falência primária aos anti-TNF α , anti-IL17 e iJAK:⁵¹

- Repetir a avaliação diagnóstica para assegurar de que se trata de uma espondilartrite;
- Considerar a possibilidade de fibromialgia (que está muito associada à SpA axial);
- É importante fazer diagnóstico diferencial com a artrite psoriática porque, neste caso, os anti-IL23 serão mais eficazes.

Resposta inadequada ou intolerância aos anti-IL17 como terapia inicial:⁵¹

- Alterar para anti-TNF α ou iJAK (só no caso de impossibilidade do anti-TNF α).

Os iJAK (apesar de ser cómoda a sua posologia e o seu armazenamento) devem ser reservados para os doentes intolerantes aos anti-TNF α e anti-IL17, dado o maior risco cardiovascular, de neoplasias malignas e eventos trombóticos.

18. Fármacos com Potencial Benefício Terapêutico nas Espondilartrites: o exemplo da Talidomida

Há vários anos que a talidomida vem sendo descrita como um fármaco potencial para utilização clínica na área da Reumatologia. O seu benefício advém das suas propriedades imunomoduladoras, incluindo no TNF α . Está descrito também que reduz as recidivas após a descontinuação de outros fármacos como o etanercept. Não obstante, a sua utilização é controversa pelo seu elevadíssimo potencial teratogénico, constituindo atualmente um entrave à sua introdução e aprovação pelas autoridades regulamentares para o tratamento das doenças reumáticas.⁵³⁻⁵⁵

19. Suspensão da Terapêutica Imunossupressora

Não existe um consenso generalizado sobre o tempo pelo qual deve ser mantida a terapêutica biológica. Um período mínimo de 6 meses de controlo sobre a doença reumática pode ser tido em conta para se tentar um início de redução de dose, sendo desaconselhada a interrupção brusca. Para o adalimumab, etanercept, golimumab e certolizumab pegol é recomendado um aumento do intervalo entre as doses, podendo interromper-se quando se chegar a um intervalo de até 3 vezes o intervalo inicial. Caso a doença persista sem atividade, 18 meses corridos considera-se um período razoável até à

suspensão total. Neste caso, a monitorização da doença deve ser apertada, dado o elevado risco de recidiva. Não existem dados consistentes quanto à suspensão do ustecinumab e do secucinumab. No caso de utilizações *off-label*, devem ser seguidas as recomendações de suspensão para os quais os tratamentos foram aprovados.⁴⁸⁻⁵⁰

Quando a descontinuação do tratamento ocorrer por falha terapêutica ou perda de eficácia, deve-se respeitar um período mínimo desde a última aplicação antes de iniciar um novo fármaco biológico. Esse período deve-se basear na semi-vida do fármaco (ver tabela abaixo), sendo recomendado um período mínimo de três tempos de semi-vida.⁴⁸⁻⁵⁰

Tempo de semi-vida dos fármacos biológicos	
Infliximab	9 dias
Etanercept	4 dias
Adalimumab	14 dias
Certolizumab pegol	14 dias
Golimumab	12 dias
Ustecinumab	21 dias
Secucinumab	27 dias

20. Consulta Farmacêutica das Espondilartrites⁵⁶

20.1 Primeira Consulta

Numa primeira consulta farmacêutica direcionada aos doentes com espondilartrite, constituem objetivos principais os seguintes pontos:

- ❖ Informar o doente sobre o novo tratamento que irá iniciar, nomeadamente nos seguintes pontos: principais reações adversas esperadas e gestão das mesmas, via e forma de administração do fármaco, e condições de transporte e conservação;
- ❖ Promover a boa adesão ao tratamento por forma a serem atingidos os resultados esperados;
- ❖ Garantir a disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e manutenção do diálogo entre médico, doente e farmacêutico.

Esta consulta deve incluir ainda:

- ❖ Registo de dados do doente como a idade, o sexo, antecedentes pessoais, diagnóstico, dados analíticos de atividade da doença (*e.g.* PCR, VS), tratamentos prévios, data de início do fármaco biológico e tratamentos concomitantes para outras patologias;
- ❖ Validação do tratamento a fim de se verificar a dose, posologia e via de administração, possíveis incompatibilidades e interações medicamentosas;

- ❖ Entrevista clínica e motivacional com perguntas abertas para criar e manter uma relação de confiança, co-responsabilizar o doente no tratamento, esclarecer as dúvidas e fornecer o contacto para a resolução de problemas de forma mais rápida;
- ❖ Planeamento das consultas de seguimento.

20.2. Consultas Subsequentes

- ❖ Verificar a efetividade e validar os primeiros 3 ou 4 meses de tratamento, avaliando os seguintes pontos:
 - Monitorização das alterações analíticas (se houverem);
 - Revisão do tratamento e sugerir possíveis alterações terapêuticas (se aplicável);
 - Verificar a adesão ao tratamento através dos registos de dispensa pela farmácia hospitalar, e registar na história clínica do doente.

O objetivo terapêutico é alcançar a remissão da doença ou, pelo menos, reduzir para um nível mínimo a sua atividade inflamatória que se traduz por um BASDAI ≤ 2 , VS ≤ 2 , dor (pergunta 2 do BASDAI) ≤ 2 , e inflamação (média das perguntas 5 e 6 do BASDAI) ≤ 2 ; alternativamente, um ASDAS $< 1,3$ também pode ser considerado.

Nos casos de doença avançada ou resistente, os objetivos terapêuticos são menos ambiciosos e pode-se considerar como boa resposta ao tratamento um BASDAI > 2 ou ASDAS > 1 .

Havendo resposta ao tratamento, aconselha-se um seguimento a cada 3 ou 4 meses. Nos doentes avaliados em que se constata uma atividade de doença mínima em pelo menos duas avaliações, pode-se sugerir uma diminuição da dose ou alargamento do intervalo entre administrações.

Considera-se ausência de resposta ao fármaco quando ao fim de 3 ou 4 meses exista entesite persistente, uveíte e/ou inflamação articular.

- ❖ Esclarecimento de dúvidas ao doente e revisão da técnica de administração;
- ❖ Avaliação do risco de morbilidade farmacoterapêutica, estratificação dos doentes e monitorização de reações adversas (relacionadas com a administração, infeções respiratórias, urinárias, celulite infecciosa, herpes, sinusite, alterações gastrointestinais, sinais de reativação da hepatite B, entre outros).

Estratificação dos doentes:

A estratificação de um doente reumático é de extrema importância para se identificarem aqueles que mais poderão beneficiar da consulta farmacêutica e estabelecer as intervenções mais efetivas em cada doente.

A Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (SEFH) elaborou um modelo de estratificação robusto e que se pode adaptar à realidade em Portugal. Esse modelo contempla 23 variáveis, agrupadas nos grupos abaixo descritos.

			Pontuação
Variáveis demográficas	Sexo		1
	Idade	≤ 12 anos	1
		13-17 anos	3
		18-69 anos	2
		≥ 70 anos	2
	Doente grávida		3
Variáveis sociais, do estado cognitivo e funcional	Doente com intenção de engravidar		2
	Hábitos de vida não-saudáveis	Tabagismo	2
		Álcool/Drogas	3
	Doente com barreiras à comunicação		3
	Doente sem suporte social e/ou familiar		3
	Doente ativo cuja profissão pode condicionar o tratamento		2
	Doente com redução da qualidade de vida devido à doença		3
	Doente com <u>problemas psiquiátricos</u> que não implicam cuidados de um cuidador		3
Variáveis clínicas	Doente com <u>deterioração cognitiva</u> que implicam ou não cuidados de um cuidador		2
	Co-morbilidades	≥ 2 doenças crónicas	2
		Insuficiência renal e/ou hepática	3
	Doente seguido em 2 ou mais especialidades, consequente dos órgãos afetados pela espondilartrite		3
	Uma ou mais hospitalizações e/ou urgências nos últimos 2 meses consequentes do tratamento instituído para a espondilartrite		3
	Atividade da doença moderada a elevada		3
Variáveis relacionadas com o tratamento	Doente naíve a tratamentos exclusivos hospitalares		4
	Doente polimedicado (≥6 medicamentos)		3
	Alteração da tabela habitual de medicamentos nos últimos 6 meses		3
	Doente a tomar algum “medicamento de alto risco”		3
	Potencial risco de interações graves		3

Variáveis relacionadas com o tratamento	Reações adversas graves ao tratamento no último ano	3
	Falha na adesão ao tratamento	4
	Medicamento sujeito a monitorização adicional (comercialização há 1 ano ou inferior a esse período)	2

O somatório da pontuação atribuída a cada variável indica o valor total correspondente ao doente. Em função dessa pontuação final, o doente é classificado segundo um nível de prioridade, conforme descrito abaixo:

- ❖ **Prioridade 1:** ≥ 31 pontos, doentes grávidas ou com desejo de engravidar;
- ❖ **Prioridade 2:** 18-30 pontos;
- ❖ **Prioridade 3:** ≤ 17 pontos.

Este modelo prevê ainda que os doentes possam ser estratificados várias vezes durante o período total de seguimento em consulta farmacêutica, conforme a tabela abaixo:

Todos os doentes	No início do tratamento
Doentes com prioridade 1	Semestralmente
Doentes com prioridade 2	Anualmente, excepto: - decisão do farmacêutico de antecipar; - alteração ao tratamento.
Doentes com prioridade 3	Só efetuada a consulta nos seguintes casos: - decisão do farmacêutico de antecipar; - alteração ao tratamento.

Referências Bibliográficas

- 1 – Gallinaro AL *et al.* Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010; 50(5):581-9.
- 2 – Salonen D, Brower A. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg M *et al.* *Rheumatology*. 5.ed. St. Louis: Elsevier; 2013.
- 3 – Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. 2011; 377(9783):2127-37.
- 4 – Wu Z *et al.* Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatology International*. 2009;29(4):389-92.
- 5 – Rudwaleit M *et al.* The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):770-6.
- 6 - Rudwaleit M *et al.* The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):777-83.
- 7 - Rudwaleit M *et al.* The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):25-31.
- 8 - Díez F, *et al.* *Manual AMIR Reumatología*. 14.ª ed. 2022; 58:66
- 9 – Bomtempo CAS *et al.* Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de doentes com espondilartropatias. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46(4):238-45.
- 10 – Garrett S *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
- 11 - Lukas C *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(1):18-24.
- 12 – Jenkinson TR *et al.* Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21(9):1694-8.
- 13 – Erkol Inal E *et al.* Ankylosing spondylitis patients with tipe D personality have worse clinical status. *Modern Rheumatology*. 2016;26(1):138-45.
- 14 – Porcellini MG *et al.* Optimization of the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Journal of Urology and Nephrology*. 1994;46(4):233-7.
- 15 – Barkhuizen A *et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(9):1805-12.

- 16 – Dougados M *et al.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(2):249-51.
- 17 – Sampaio-Barros PD *et al.* Recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53(3):242-57.
- 18 – van der Heidje D *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):978-91.
- 19 – Ward MM *et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(2):282-98.
- 20 – Maxwell LJ *et al.* TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4):CD005468.
- 21 – Baraliakos X *et al.* Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(3):R439-44.
- 22 – Heldmann F *et al.* The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicenter study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29(4):672-80.
- 23 – Minozzi S *et al.* Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(sup1):11-34.
- 24 – Bonovas S *et al.* Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(sup1):35-54.
- 25 – Joyau C *et al.* Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(5):700-6.
- 26 – Hill Gaston JS, Lillicrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(2):219-39.
- 27 – Sieper J, Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(7):717-20.
- 28 – Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65 Suppl 3:iii22-4.
- 29 – Gladman DD *et al.* Psoriatic Arthritis (PSA) – An analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-41.

- 30 – Kivitz AJ *et al.* A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007;37(3):164-73.
- 31 – Gossec L *et al.* European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
- 32 – Ritchlin CT *et al.* Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387-94.
- 33 – Nell-Duxneuner VP *et al.* Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(3):546-9.
- 34 – Coates LC *et al.* Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(1):48-53.
- 35 – Lanna CC *et al.* A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):503-9.
- 36 – Bernstein CN *et al.* A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(9):1994-2002.
- 37 – Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
- 38 – Feagan BG *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
- 39 – Cruzat V *et al.* Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(5):311-7.
- 40 – Timur H *et al.* Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4.
- 41 – Skorpén GG *et al.* The EULAR to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-16.
- 42 – Ngian GS *et al.* Safety of anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in pregnancy and lactation. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:834-43.
- 43 – Flint J *et al.* BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.
- 44 – Ali T *et al.* Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2013;5:79-99.
- 45 – Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de biobadaser. *Reumatol Clin*. 2011;6(S3):S1-6.

- 46 – Goodman SM *et al.* 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1538-51.
- 47 – Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, *et al.* 2022 American College of 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res*, 75: 449-464.
- 48 – Schett G *et al.* Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1428-37.
- 49 – Henaux S *et al.* Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:515-22.
- 50 – Simonini G *et al.* Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res.* 2018;70:1046-51.
- 51 – Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47:343.
- 52 – van Mens LJJ, van de Sande MGH, Baeten DLP. New treatment paradigms in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30:79.
- 53 – Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Reum* 1999; 42:580.
- 54 – Huang F, Gu J, Zhao W, *et al.* One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:249.
- 55 – Huang F, Wei JC, Breban M. Thalidomide in ankylosing spondylitis. *Clin Exp. Rheumatol* 2002; 20:S158.
- 56 – Boquet EM, Cortés JI, *et al.* Guía de Práctica Farmacéutica en Espondiloartropatías. SEFH. 2023. ISBN: 978-84-09-12941-6.

Índice

Definição e Regulamentação das Espondilartrites	3
Caracterização das Espondilartrites	3
CrITÉrios de Classificação das Espondilartrites	4
Parâmetros Laboratoriais Para o Diagnóstico e Seguimento das Espondilartrites	5
Instrumentos de Avaliação e Monitorização das Espondilartrites	6
Prognóstico das Espondilartrites	8
Tratamento Geral das Espondilartrites	
Terapêuticas Não Dirigidas: os Anti-Inflamatórios Não Esteróides	8
Terapêuticas Não Dirigidas: os Glucocorticoides	9
Fármacos Modificadores do Curso da Doença	9
Especificando as Espondilartrites: a Artrite Reativa	12
Especificando as Espondilartrites: a Artrite Psoriática	13
Especificando as Espondilartrites: a Artrite Associada à Doença Inflamatória Intestinal	15
Especificando as Espondilartrites: a Espondilartrite Indiferenciada	16
Doenças Reumáticas, Gravidez e Lactação	16
Infeções nos Doentes em Tratamento com Fármacos Dirigidos	18
Recomendações Gerais Para as Intervenções Cirúrgicas nos Doentes Reumáticos	20
Recomendações Para a Vacinação nos Doentes Reumáticos	20
Tempo Necessário Para Avaliação da Resposta Clínica	21
Resposta Inadequada ou Intolerância ao Fármaco Biológico Inicial	22
Fármacos Com Potencial Benefício Clínico nas Espondilartrites: o exemplo da Talidomida	23
Suspensão da Terapêutica Imunossupressora	23
Consulta Farmacêutica das Espondilartrites	
Primeira Consulta	24
Consultas Subsequentes	25
Referências Bibliográficas	28