



PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE

TRATAMENTOS COMBINADOS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

ARNONE M, BAER RF, BERNARDO WM.

ELABORAÇÃO: 25 DE AGOSTO DE 2018.

** ESTA DIRETRIZ SUBSTITUI A VERSÃO ANTERIOR DESENVOLVIDA EM 05 DE MAIO DE 2016.*

A DIRETRIZ FOI ELABORADA A PARTIR DA ELABORAÇÃO DE QUESTÕES CLÍNICAS RELEVANTES E RELACIONADAS AOS TRATAMENTOS COMBINADOS, ENTRE AS DIFERENTES CLASSES DE DROGAS (IMUNOBIOLÓGICOS, FOTOTERAPIA E DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO – ACITRETINA, METOTREXATE OU CICLOSPORINA) PARA PSORÍASE EM PLACA, MODERADA A GRAVE. AS QUESTÕES FORAM ESTRUTURADAS POR MEIO DO P.I.C.O. (PACIENTE, INTERVENÇÃO OU INDICADOR, COMPARAÇÃO E OUTCOME), PERMITINDO GERAR ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA NA BASE PRIMÁRIA DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA (MEDLINE/PUBMED). A EVIDÊNCIA RECUPERADA FOI SELECIONADA A PARTIR DA AVALIAÇÃO CRÍTICA, SENDO QUE APÓS DEFINIR OS ESTUDOS POTENCIAIS PARA SUSTENTO DAS RECOMENDAÇÕES (24 ESTUDOS), ESTES FORAM GRADUADOS PELA FORÇA DA EVIDÊNCIA E GRAU DE RECOMENDAÇÃO. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Os tratamentos combinados para psoríase em placa, moderada a grave, com drogas sistêmicas clássicas (acitretina, metotrexato e ciclosporina), imunobiológicos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe) e fototerapia (UVB e PUVA) são usados na prática clínica com o propósito de melhora da eficácia, rapidez na resposta e diminuição dos efeitos adversos devido à redução de doses. No entanto, isso pode induzir a novos e desconhecidos efeitos adversos relacionados à interação medicamentosa.

RESULTADOS

EXISTE DIFERENÇA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM IMUNOBIOLOGICOS EM PACIENTES COM PSORÍASE QUE JÁ UTILIZARAM UM OU MAIS IMUNOBIOLOGICOS EM COMPARAÇÃO AOS PACIENTES QUE NUNCA UTILIZARAM IMUNOBIOLOGICO?

Pacientes tinham ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placa crônica receberam placebo ou ixequizumabe a cada 2 semanas ou 4 semanas após dose inicial de 160 mg de ixequizumabe. Etanercepte foi administrado como controle ativo. Atingiram PASI 75, PASI 90 e resolução completa das placas de psoríase e melhoria de ≥ 4 pontos na Escala Numérica de Coceira (NRS), sendo que 19,3% pacientes tiveram exposição prévia a produtos biológicos e 80,7% foram expostos à terapia biológica pela primeira vez. O PASI 75 foi obtido em 91,5% dos pacientes tratados anteriormente com biológicos

e 87,7% dos pacientes sem exposição prévia com biológicos. Ixequizumabe tem similarmente alta eficácia em pacientes com e sem experiência biológica prévia¹(B).

Com idade entre 18 e 75 anos, pacientes com psoríase em placa moderada a grave estável, com escore ≥ 12 do Índice de Severidade e Área da Psoríase (PASI), escore ≥ 3 da Avaliação Global do Médico Estático (sPGA) e BSA $\geq 10\%$, foram avaliados. O uso prévio de produtos biológicos foi permitido desde que fosse mais de 12 semanas antes da primeira dose do medicamento experimental. Uma fase de 12 semanas de indução em que os doentes foram aleatorizados (2: 2: 1: 1) para brodalumabe 210 mg (n = 1236) ou brodalumabe 140 mg (n = 1239) (injeção subcutânea no dia 1 e semanas 1, 2, 4, 6, 8 e 10) ustequinumabe (n = 613) (injeção subcutânea de 45 mg para pacientes com peso corporal ≤ 100 kg e 90 mg para pacientes com peso corporal > 100 kg, no dia 1 e na semana 4 e 12 semanas depois, de acordo com os regimes de dosagem padrão) ou placebo (n = 624). No total, 493 pacientes [334 (27%) brodalumabe 210 mg Q2W e 159 (26%) ustequinumabe] receberam medicamentos biológicos anteriores; 150 (12%) e 62 (10%), respectivamente, relataram anteriormente falha no tratamento com um biológico. A eficácia do brodalumabe em pacientes com ou sem exposição prévia a produtos

biológicos foi estatisticamente equivalente: 40,9% e 39,5%. A eficácia do brodalumabe 210 mg Q2W foi semelhante independentemente de terapia prévia ($P = 0,31, 0,32$ e $0,64$ para PASI 75, 90 e 100, respectivamente). A tolerabilidade foi semelhante e não pareceu ser influenciada pelo tratamento prévio com produtos biológicos²(B).

Trinta pacientes portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com comprometimento de no mínimo 10% da superfície corporal que receberam tratamento com etanercepte por tempo indeterminado e que apresentaram falência primária ou secundária do tratamento (PASI < 50), ou intolerância ao imunobiológico. Antes do início do tratamento com biológico todos os pacientes já haviam realizado fototerapia, metotrexato ou ciclosporina, com falha de resposta, intolerância ou contraindicações. O imunobiológico etanercepte foi realizado por no mínimo 12 semanas, na dosagem de 25 a 50mg, duas vezes na semana, seguido do uso de adalimumabe com 40mg a cada 10 dias ou 40mg por semana. O intervalo entre o uso de etanercepte e adalimumabe variou de 0 dias a 1,8 anos. Quando a resposta ao adalimumabe foi avaliada em relação ao início de seu uso, a porcentagem média de melhoria no PASI conseguida nas semanas 12, 24, 36 e 48 foi inferior à melhoria conseguida durante

o tratamento etanercepte. No entanto, quando a resposta ao adalimumabe foi avaliada em relação à linha de base inicial, a resposta do PASI foi melhor durante a terapia com adalimumabe do que com etanercepte. Durante o tratamento com etanercepte, 60% obtiveram PASI 50 na semana 12 (NNT=2). A porcentagem de pacientes com PASI 50 em uso de adalimumabe na semana 12 em relação ao início de seu uso e em relação a linha de base original foi de 30% (NNT=4) e 70% (NNT=2), respectivamente. O PASI 75 obtido na semana 12 foi 13% dos pacientes em uso do etanercepte (NNT=8), 13% dos pacientes em uso do adalimumabe em relação ao início de seu uso (NNT=8) e 27% (NNT=4) em relação a linha de base inicial. Na semana 24, 58% (NNT=2), 50% (NNT=2) e 61% (NNT=2) dos pacientes obtiveram uma resposta PASI 50 para etanercepte, adalimumabe em relação a sua linha de base e adalimumabe em relação ao curso inicial do estudo, e 19% (NNT=6), 7% (NNT=15) e 36% (NNT=3) dos pacientes, nas três diferentes categorias, obtiveram PASI 75. O etanercepte e o adalimumabe são geralmente bem tolerados; a taxa total de eventos adversos por ano com etanercepte foi de 3,41% comparado com 3,18% nos pacientes em tratamento com adalimumabe. Os eventos mais incidentes foram infecções, principalmente respiratórias, queixas musculares, articulares, gastrointestinais e alterações

dermatológicas. A eficácia do tratamento com adalimumabe não sofreu influência da falha prévia ao uso do etanercepte³(B).

Autores avaliaram 69 pacientes em uso de adalimumabe 80mg subcutâneo na primeira semana, seguido de 40mg por semana, os quais já haviam realizado tratamentos anteriores com outros biológicos e/ou bloqueadores do TNF (fator de necrose tumoral) α (etanercepte, efalizumabe, alefacepte, infliximabe ou ustequinumabe). A comparação feita com 16 pacientes em uso de adalimumabe como primeiro tratamento com imunobiológico, na dose de 80mg na primeira semana, seguido de 40mg por semana. Há descrição de 36% de perdas no primeiro ano de seguimento. Em relação a linha de base original (início do estudo), na avaliação de 12 semanas, a diferença para PASI 75 foi de 27% em benefício ao grupo de 16 pacientes que realizaram tratamento com imunobiológico pela primeira vez (NNT=4, $p=0,004$). Não houve diferença significativa entre os grupos de comparação para a taxa de resposta em PASI 75 na avaliação das semanas 24 e 48. De todos os pacientes do estudo, 19% apresentaram eventos adversos, sendo apenas 29% destes os possivelmente ou provavelmente relacionados à droga em avaliação⁴(B).

Autores excluíram do estudo pacientes que já haviam sido tratados com adalimumabe; pacientes que realizaram tratamento tópico nas últimas 2 semanas; uso de corticoides sistêmicos ou tópicos nas últimas 4 ou 2 semanas, respectivamente; e quanto aos tratamentos biológicos anteriores: menos de 3 semanas para o etanercepte, menos de 8 semanas para o infliximabe, menos de 6 semanas para o efalizumabe e menos de 65 para o abatacepte. A intervenção foi feita em 282 pacientes em uso de adalimumabe 80mg subcutâneo na primeira semana, seguido de 40mg a cada 14 dias nas demais semanas, iniciando-se na semana 1. Todos estes pacientes não realizaram tratamento anterior com antagonistas de TNF. E o grupo de comparação tinha 448 pacientes em uso de adalimumabe, no entanto, todos já realizaram tratamentos anteriores com antagonistas de TNF. Comparou-se o PASI do grupo que não realizou tratamento prévio com antagonista de TNF com o PASI dos pacientes que realizaram apenas um ou mais de um antagonista de TNF, após 16 semanas de seguimento, e houve diferença de 22,7% para o PASI 75 em benefício aos pacientes que não realizaram o antagonista em comparação com o grupo de pacientes que realizaram mais de um antagonista de TNF anteriormente (NNT=5, p=0,016), de 13,2% para PASI 90 em benefício ao grupo de pacientes sem tratamento prévio

em comparação com aqueles que realizaram apenas um antagonista de TNF (NNT=8, $p=0,021$). Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos comparativos, sendo o mais comum a presença de quadro infeccioso⁵(A).

Outro estudo teve como grupo intervenção 26 pacientes em uso de etanercepte 50mg, subcutâneo, duas vezes na semana por 12 semanas, seguido de 25mg duas vezes na semana até a semana 24, após falha de tratamento com outra droga biológica anteriormente; e comparação com 98 pacientes em uso do etanercepte após falha terapêutica com tratamento clássico anterior, sem uso prévio de outra droga biológica. Após 12 semanas de seguimento, os pacientes sem tratamento prévio com imunobiológico apresentaram benefício de 11% (NNT=9) para PASI 50 e 12,9% (NNT=8) para PASI 75; após 24 semanas de seguimento os pacientes sem tratamento prévio com imunobiológico mantiveram benefício de 20,3% (NNT=5) para o PASI 50 e 10,1% (NNT=10) para PASI 75. Todas as avaliações de 12 e 24 semanas foram significativas quando a comparação foi realizada em relação a linha de base ($p<0,001$), mas não houve diferença estatística na avaliação dos resultados entre as semanas 12 e 24. Os eventos adversos relatados foram reações no local da injeção ($n=11$), astenia ($n=9$), cistite ($n=6$), dor de cabeça ($n=5$),

herpes labial (n=3), faringite (n=2), e otite (n=1). Para nenhuma destas reações foi necessária a interrupção do tratamento⁶(B).

RECOMENDAÇÕES:

O adalimumabe 80mg na primeira semana, seguido de 40 mg a cada 2 semanas nas semanas seguintes, mostrou melhores benefícios nas semanas 12 e 16 para o PASI 75 de 27% (NNT=4) e de 22,7% (NNT=5) para os pacientes que não realizaram tratamentos prévios com outros imunobiológicos ou antagonistas do fator de necrose tumoral. Na avaliação das semanas 24 e 48 este benefício não se manteve. O etanercepte 50mg, duas vezes na semana, por 12 semanas, seguido de 25mg, duas vezes na semana, até a semana 24, mostrou benefício para PASI 50 e 75, na semana 12 de 11% (NNT=9) e de 12,9% (NNT=8), respectivamente, para os pacientes que não realizaram tratamento prévio com

imunobiológico, e na semana 24 de 20,3% (NNT=5) e 10,1% (NNT=10) também para os pacientes que não realizaram tratamento imunobiológico prévio. Em relação ao uso de brodalumabe e ixequizumabe não houve diferença entre tratamento prévio ou não com outros imunobiológicos.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DO TRATAMENTO COMBINADO ENTRE DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO (ACITRETINA, METOTREXATE E CICLOSPORINA) QUANDO COMPARADOS AOS TRATAMENTOS ISOLADOS?

Foram incluídos em estudo, 39 pacientes do sexo masculino com psoríase vulgar, que não receberam medicação nem tratamento médico nas últimas 4 semanas. Foram divididos aleatoriamente em grupos controle (n = 10), acitretina (n = 11), metotrexato (n = 9) e combinação (n = 9). Acitretina (10 mg duas vezes ao dia) e metotrexato (7,5 mg durante a primeira semana, e depois 25 mg / semana) foram administrados por via oral. Os pacientes que receberam tratamento com metotrexato também

receberam suplementação com ácido fólico (15 mg / semana). O grupo de combinação teve menor PASI do que os grupos de acitretina e metotrexato e menor DLQI do que o grupo de acitretina ($P < 0,05$). PASI 50 e PASI 75 também foram calculados, mostrando que o grupo de combinação teve mais pacientes atingindo PASI 50 do que os outros grupos. A combinação de acitretina e metotrexato apresenta melhor eficácia na atenuação da lesão cutânea da psoríase. Os pacientes toleraram bem a administração desses dois medicamentos em combinação em dosagens de rotina⁷(B).

Quatorze pacientes em uso de terapia combinada de metotrexate e ciclosporina por menos de três meses foram comparados com quatro pacientes em uso de terapia combinada de metotrexate e ciclosporina por mais de três meses; por 5 anos. Doze pacientes do grupo que realizou menos de três meses de tratamento combinado e todos os pacientes que realizaram tratamento combinado por mais de três meses apresentaram redução do PASI para $>50\%$ em relação a linha de base. Nove pacientes no primeiro grupo e todos os pacientes do segundo grupo apresentaram eventos adversos, sendo os principais o aumento dos níveis de creatinina, hipertensão, hipertrigliceridemia, depressão e aumento das enzimas hepáticas⁸(B).

Vinte paciente receberam tratamento combinado de metotrexato intramuscular, 10mg por semana, associado a ciclosporina 3,5mg/kg/dia, dividido em duas doses. A média de terapia combinada de 9,5 semanas e a média do escore PASI reduziu em 77,4% em relação a linha de base ($p < 0,001$) com suspensão do uso da ciclosporina em vigência da remissão das lesões psoriáticas e em 75,9% ao termino do seguimento, com diferença significativa em relação a linha de base e sem diferença quando avaliado em relação ao PASI do início da monoterapia. Quatorze pacientes apresentaram algum tipo de evento adverso, sendo os sintomas gastrointestinais e as anormalidades renais e hepáticas as mais comuns⁹(B).

RECOMENDAÇÕES:

Embora a combinação de tratamentos (metotrexato + ciclosporina e metotrexato + acitretina) apresentem dados de eficácia superior quando comparados aos dados de eficácia em monoterapia, a falta de estudos que comprovem a segurança dessas

associações limitam a sua recomendação para utilização no manejo dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DO TRATAMENTO COMBINADO FOTOTERAPIA COM DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO (ACITRETINA, METOTREXATE E CICLOSPORINA) QUANDO COMPARADOS AOS TRATAMENTOS ISOLADOS?

Autores selecionaram 120 pacientes portadores de psoríase em placa, com mais de 10% de superfície de área corporal comprometida. Sendo divididos em: grupo 1 - 38 pacientes que receberam a combinação de fototerapia com banda estreita de ultravioleta B (NB-UVB) associado a metotrexato (MTX)

na dose de 0,2mg/kg por semana, com no máximo 20mg por semana; grupo 2 - 38 pacientes em uso de NB-UVB isolado e grupo 3 - 37 pacientes em uso de MTX isolado. O clareamento das lesões em no mínimo 90% foi observado em 94,74% dos pacientes no grupo em uso de combinação de tratamentos, em 92,11% dos pacientes em uso de fototerapia isolada e em 89,19% dos pacientes em uso de MTX isolado, sem diferença significativa entre os três grupos ($p=0,674$). No entanto, a média do número de semanas para adquirir o clareamento foi significativamente menor no grupo de tratamento combinado (6,11 semanas vs. 11,42 semanas vs. 20,87 semanas, $p<0,0001$). Também não houve diferença significativa entre os grupos para a recaída durante o período de acompanhamento e para os eventos adversos descritos¹⁰(A).

Quarenta pacientes foram estudadas, sendo a intervenção com em uso de MTX oral 0,5mg/kg, uma vez na semana, com dose máxima de 30mg por semana associado a NB-UVB e a comparação em uso de NB-UVB isolado. PASI 75 foi observado em 95% dos pacientes em tratamento combinado e em 70% do tratamento isolado de fototerapia (NNT=4, $p<0,04$). O número médio de semanas ($p=0,001$), a média acumulada da dose de NB-UVB ($p=0,001$) e o número médio de sessões de fototerapia ($p=0,0001$) para

atingir PASI 75 foram significativamente menores no grupo do tratamento combinado em relação à fototerapia isolada¹¹(A).

Vinte e quatro pacientes com psoríase em placa, com envolvimento de no mínimo 20% da superfície corporal, com estabilidade das lesões por no mínimo 3 meses. Os pacientes descontinuaram tratamento sistêmico, incluindo PUVA, por pelo menos oito semanas, fototerapia com UVB por 4 semanas, e todos os tratamentos tópicos por 2 semanas antes do início do estudo. A intervenção feita com pacientes em uso de MTX 15mg, divididos em 3 doses semanais, três semanas antes da fototerapia com banda estreita de UVB (NB-UVB) e a comparação com uso de placebo três doses, divididas em três semanas, antes do início da fototerapia. A redução do escore PASI no grupo de tratamento combinado foi de 5,6, significativamente maior que no grupo de fototerapia isolada ($p=0,013$). O número de eventos adversos nos dois grupos de comparação não variou de 4 episódios de eritema leve, sendo 2 em cada grupo, e hiperpigmentação generalizada em todos os pacientes¹²(A).

Pacientes com psoríase grave, estáveis há mais de 6 meses, com comprometimento de 20 a 80% da superfície corporal foram envolvidos em estudo, sendo 16 pacientes em uso de acitretina 50mg ao dia

associado a ultravioleta B (UVB) e 18 pacientes em uso de UVB isolado e 16 pacientes em uso de acitretina isolada. Os pacientes em tratamento combinado de acitretina associado a UVB apresentaram taxas de resposta superiores em comparação com os grupos que realizam tratamento isolado. Não há diferença significativa entre os eventos adversos dos três grupos comparativos¹³(A).

A fim de comparar a melhora da extensão das lesões de psoríase em pacientes em uso de PUVA isolada ou em associação com acitretina, 60 pacientes com psoríase grave, com envolvimento de no mínimo 20% da superfície corporal foram envolvidos em estudo, sendo 30 pacientes em uso de acitretina 1 mg/kg por dia por 5 dias prévio ao início do tratamento com PUVA até o clareamento das lesões ou no máximo por 11 semanas e 30 pacientes em tratamento isolado com PUVA com realização de placebo durante o período de 5 dias antes da fototerapia. A melhora completa ou quase completa (no mínimo 90% do clareamento das lesões) ocorreu em 96% dos pacientes no grupo de tratamento combinado e em 80% daqueles que receberam PUVA (NNT=7). Os eventos adversos mais frequentes nos dois grupos de comparação foram queilite, mucosa de nariz e boca seca, conjuntivite, descamação e pele seca, prurido e queda de cabelo¹⁴(A).

Autores estudaram 9 pacientes em tratamento com fototerapia UVB e baixa dose de acitretina (0,34 a 0,44mg/kg), comparando com 32 pacientes em tratamento com fototerapia com UVB isolado. O clareamento das lesões ocorreu de forma significativamente maior nos pacientes em tratamento combinado em comparação com os pacientes em uso de UVB isolado (89% vs. 62,5%, NNT=4)¹⁵(A).

RECOMENDAÇÕES:

A combinação da fototerapia (UVB e PUVA) com os tratamentos sistêmicos clássicos mostraram maior eficácia do que os respectivos tratamentos isolados avaliados tanto pela obtenção de PGA zero ou 1 como pela obtenção da resposta PASI 75.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DO TRATAMENTO COMBINADO FOTOTERAPIA COM IMUNOBIOLÓGICOS QUANDO COMPARADOS AOS TRATAMENTOS ISOLADOS?

Na primeira fase do estudo, todos os pacientes foram tratados com fototerapia como opção de tratamento de primeira linha. Após 8 semanas de fototerapia, os pacientes que não obtiveram melhora de 75% na área de psoríase e índice de gravidade (PASI 75) foram tratados com terapias sistêmicas convencionais para psoríase. Se fossem inelegíveis para estes, foram tratados com ETN 50 mg duas vezes por semana. Se não atingiram o PASI 75 em 12 semanas, foi adicionada fototerapia com NB–UVB. O PASI 75 foi obtido em 262 pacientes (81,4%) tratados com fototerapia com NB–UVB. Vinte e quatro (7,5%) foram tratados com pelo menos um dos tratamentos sistêmicos convencionais para a psoríase. Vinte pacientes (6,2%) foram tratados com ETN. O esquema de combinação foi necessário em oito

pacientes (2,5%) com resposta fraca à fototerapia (primeira fase do estudo) e ao ETN sozinho. Todos esses pacientes atingiram o PASI 75 e três deles tiveram uma remissão completa após $14,6 \pm 3,3$ NVB-UVB. O tratamento combinado foi bem tolerado sem eventos adversos agudos. Todos esses pacientes tiveram recidiva, com PASI > 10 em $2,8 \pm 1,7$ meses¹⁶(B).

Pacientes em uso de etanercepte 50mg uma vez na semana associado a fototerapia com NB-UVB três vezes na semana foram comparados com pacientes em uso de etanercepte 50mg uma vez na semana. Em 12 a 24 semanas, 48% de todos os pacientes estudados atingiram PASI 75 em 12 semanas,(sendo 41,7% com IMC acima de 35), e 62,5% dos pacientes atingiram PASI 75 na semana 24. As taxas de resposta PASI 75 foram semelhantes nos grupos etanercepte e combinação etanercepte + fototerapia (46,7% vs. 53,3%, em cada grupo respectivamente)¹⁷(A).

Envolvendo 75 pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase placa, em uso de etanercepte 50mg, duas vezes na semana, que não atingiram PASI 90 após 12 semanas de seguimento

e tratamento, autores incluíram no grupo intervenção 37 pacientes em uso de fototerapia com NB–UVB, três vezes na semana, por no mínimo 4 semanas associado com etanercepte; e no grupo de comparação 38 pacientes em uso de etanercepte. Na semana 24, o PASI 90 foi atingido em 16,2% dos pacientes em tratamento combinado de etanercepte e NB–UVB, em comparação com 15,8% dos pacientes que realizaram monoterapia, o que não representou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 1.000$). Na semana 16, a proporção de pacientes que atingiram PASI 90 foi 39,5% a mais no grupo do tratamento combinado ($p=0,018$). Não houve diferença significativa para a segurança de tratamento entre os grupos em comparação¹⁸(A).

Autores estudaram 14 pacientes com psoríase moderada a grave com PASI acima de 10. A intervenção com pacientes em uso de etanercepte 25mg, subcutâneo, duas vezes na semana associado ao NB–UVB e a comparação com pacientes em uso de etanercepte isolado. Após 6 semanas de tratamento, os pacientes em uso de etanercepte de forma isolada mostraram significativa redução no PASI modificado em comparação com o tratamento combinado de etanercepte e NB–UVB ($p=0,011$)¹⁹(A).

Foram incluídos em estudo pacientes portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com BSA >10% e/ou PASI >10, que apresentaram falência ou intolerância ou contraindicações aos tratamentos sistêmicos convencionais, incluindo ciclosporina, metotrexato, ou PUVA. Os pacientes receberam 311-nm de irradiação com NB-UVB (311 nm) em uma das metades do corpo (exceto em cabeça), três vezes na semana, por 6 semanas, associada ao ustequinumabe 45mg ou 90mg, subcutâneo, nas semanas 0 e 4. **Comparação:** metade do corpo sem o uso da irradiação UVB e em uso do ustequinumabe. Houve redução de 28% no PASI na metade do corpo dos pacientes que realizaram tratamento combinado de imunobiológico com fototerapia. Na semana 6, o PASI 75 foi obtido em 78% dos que realizaram tratamento combinado e em 11% dos que realizaram monoterapia (NNT=2, p=0,007). Na semana 12, este efeito sinérgico da fototerapia não mostrou diferença significativa²⁰(A).

RECOMENDAÇÕES:

Na comparação de etanercepte como monoterapia ou associado com fototerapia com UVB de banda estreita, não houve diferença para PASI 75 ou PASI 90 na avaliação após 24 semanas. No entanto, na avaliação de 12 e 16 semanas após o início do tratamento há controvérsias quanto benefício do tratamento combinado para PASI 90. No uso de ustequinumabe, a associação com a fototerapia UVB acelerou o processo de melhora das lesões na semana 12, com uma diferença de PASI 75 em 67% para o hemicorpo que realizou terapia combinada (NNT=2), em relação ao hemicorpo que realizou apenas o imunobiológico. Pacientes que não responderam isoladamente ao tratamento com UVB ou ETN responderam positivamente ao tratamento combinado, porém após 12 semanas houve recidiva.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DO TRATAMENTO COMBINADO DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO COM IMUNOBIOLOGICOS QUANDO COMPARADOS AOS TRATAMENTOS ISOLADOS?

Pacientes foram aleatoriamente designados para um dos três grupos de tratamento: (a) etanercepte 50 mg duas vezes por semana por 12 semanas, seguido por etanercepte 25 mg duas vezes por semana por mais 12 semanas (ETN-ETN); (b) etanercepte 25 mg duas vezes por semana e acitretina 20 mg / dia por 24 semanas (ETN-ACT); (c) acitretina 20 mg / dia por 24 semanas. As proporções de pacientes com PASI 75, PASI 50 e PGA sem lesão ao quase sem lesão na semana 24 nos grupos ETN-ETN (52,4, 71,4 e 52,4%, respectivamente) e ETN-ACT (57,9, 84,2 e 52,6%, respectivamente) foram maiores que no grupo ACT (22,2; 44,4; e 16,7%, respectivamente). A incidência de eventos adversos foi semelhante em todos os braços²¹(A).

Foram incluídos em estudo 478 pacientes maiores de 18 anos de idade, portadores de psoríase placa, moderada a grave, estáveis há mais de 6 meses, com envolvimento de mais de 10% da superfície corporal (BSA), PASI \geq 10. Todos os pacientes apresentavam função hepática e hematológica dentro da

normalidade. Todos os pacientes fizeram uso de etanercepte 50mg, subcutâneo, duas vezes na semana, por 12 semanas, seguidos de 50mg por semana. No grupo da intervenção (n=239) houve associação de metotrexate oral semanal, nas doses de 7,5mg nas semanas 1 e 2, 10mg nas semanas 3 e 4, e no máximo de 15mg ou a dose máxima tolerada da semana 5 à 24. No grupo comparação todos os pacientes fizeram uso do etanercepte associado apenas com placebo após a 12ª semana (n=211). Na semana 24, atingiram PASI 75 17% a mais de pacientes do grupo que realizou terapia combinada em relação aos pacientes que realizaram monoterapia (NNT=6, $p < 0,0001$); para PASI 50 a diferença foi de 7% (NNT=15, $p = 0,01$) para o grupo de terapia combinada e para PASI 90 a diferença foi de 19,6% (NNT=6, $p = 0,01$) também para o grupo que realizou terapia combinada. Apresentaram eventos adversos, 74,9% dos pacientes no grupo de terapia combinada e 59,8% dos pacientes no grupo da monoterapia. Os eventos mais comuns foram nasofaringite, cefaleia, infecção de trato respiratório superior e náuseas²²(A).

Pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, clinicamente estável foram divididos em estudo, sendo o grupo 1 com 22 pacientes em uso de etanercepte 25mg,

duas vezes por semana, subcutâneo; grupo 2 com 20 pacientes em uso de acitretina 0,4mg/kg ao dia, via oral; grupo 3 com 18 pacientes em uso de etanercepte 25mg por semana combinado com acitretina 0,4mg/kg ao dia. Atingiram PASI 75 na semana 24, 45% dos pacientes do grupo 1, 30% dos pacientes do grupo 2 e 44% dos pacientes do grupo 3 ($p=0,001$ para os dois grupos que fizeram uso do etanercepte em comparação com os pacientes que fizeram uso da acitretina isolada. O PASI 50 foi atingido por 68% dos pacientes no grupo 1, 50% dos pacientes do grupo 2 e por 67% dos pacientes do grupo 3 ($p=0,001$ para os dois grupos em uso do etanercepte em comparação com o grupo de pacientes que realizou monoterapia com acitretina). A melhora média do BSA na semana 24 foi de 45,8%, 80% e 78,2% nas pacientes em tratamento com acitretina isolada, etanercepte isolado e as duas drogas combinadas, respectivamente ($p=0,03$). Não houve diferença significativa quanto a alteração dos valores médios de TGO, TGP, colesterol e triglicérides entre os três grupos²³(A).

Vinte e oito pacientes em uso de etanercepte subcutâneo, na dose de 50mg duas vezes na semana por 12 semanas, e após 25mg duas vezes na semana por mais 12 semanas. Associou-se a esta medicação o uso de metotrexate o qual foi descontinuado após a 4ª semana de tratamento. Trinta e um pacientes

em uso de etanercepte combinado com metotrexato durante todo o período de seguimento. Obteve-se melhora significativa do PGA em 29,7% para o grupo em uso de etanercepte combinado com metotrexate contínuo (NNT=4, $p=0,025$). Os dois grupos de comparação apresentaram melhora do PASI em relação à linha de base. No entanto, a diferença foi significativa, na semana 24, para PASI 75 ($p=0,013$) no grupo em uso de etanercepte combinado com metotrexato contínuo e para PASI 90 não houve redução significativa ($p=0,077$). Quanto aos eventos adversos, não houve diferença entre os grupos de comparação, sendo os eventos mais comuns a presença de infecção, psoríase pustulosa em mãos, pneumonia, insuficiência cardíaca/fibrilação atrial²⁴(A).

RECOMENDAÇÕES:

Na avaliação do uso do etanercepte como monoterapia em comparação com o imunobiológico associado com metotrexate ou acitretina, houve melhora para PASI 75 na semana 24 nos pacientes em tratamento combinado. Os eventos adversos foram relatados

em 74,9% dos pacientes em terapia combinada e em 59,8% dos pacientes em monoterapia com imunobiológico ou tratamento clássico.

REFERENCIAS

1. Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N, Wilhelm S, Dutronc Y, Schacht A, Erickson J, Zhang L, Mallbris L, Gerdes S. Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:679-685. doi: 10.1111/jdv.13990. PMID: 27696577

2. Papp KA, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Gottlieb AB, Rastogi S, Pillai R, Israel RJ. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*. 2018. doi: 10.1111/bjd.16464. PMID: 29488226
3. van Lümig PP, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, De Jong EM. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol*. 2010;163:838–46. PMID: 20649798.
4. van Lümig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:593–600. PMID: 22416818.
5. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprøgel P, Unnebrink K, Kupper H, Goldblum O, Thaçi D. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1012–20. PMID: 21214631.
6. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:319–24. PMID: 19658444.
7. Jingang An, Dingwei Zhang, Jiawen Wu, Jiong Li, Xiu Teng, Xiaomin Gao, Ruilian Li, Xiuying Wang, Linlin Xia, Yumin Xia. The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis. *Pharmacological Research*, Volume 121. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.014> PMID: 28414177

8. Mohanan S, Ramassamy S, Chandrashekar L, Thappa DM. A retrospective analysis of combination methotrexate–cyclosporine therapy in moderate–severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:50–3. PMID: 23469768.23
9. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:520–4. PMID: 16716153.
10. Al-Hamamy HR, Al-Mashhadani SA, Mustafa IN. Comparative study of the effect of narrowband ultraviolet B phototherapy plus methotrexate vs. narrowband ultraviolet B alone and methotrexate alone in the treatment of plaque–type psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;16. PMID: 24738793.
11. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque–type psoriasis—a randomized single–blinded placebo–controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:595–600. PMID: 20015056.
12. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque–type psoriasis: a randomized, placebo–controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1013–8. PMID: 16713455.
13. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(4):591–4. PMID: 1827799.
14. Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double–blind comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:682–4. PMID: 1838750.

15. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol.* 1989;120:665–70. PMID: 2527051.
16. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. Calzavara-Pinton PG1, Sala R, Arisi M, Rossi MT, Venturini M, Ortel B. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169:130–6. doi: 10.1111/bjd.12277. PMID: 23834117
17. Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, 'head-to-head' pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:899–906. PMID: 22702846.
18. Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:261–7. PMID: 21797805.
19. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164:1383–6. PMID: 21466532.
20. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, Salmhofer W, Hofer A. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:147–53. PMID: 21910714.

21. Lee JH, Youn JI, Kim TY, Choi JH, Park CJ, Choe YB, Song HJ, Kim NI, Kim KJ, Lee JH, Yoo HJ. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol.* 2016;16:11. doi: 10.1186/s12895-016-0048-z. PMID: 27455955
22. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, Thompson EH, Hooper M, Kricorian G. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:649-57. PMID: 22533447.
23. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008 Jun;158:1345-9. PMID: 18410408.
24. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, Johannesson A, Claréus B, Skov L, Mørk G, Walker S, Qvitzau S. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495-501. PMID: 18779890.
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
26. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
27. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

28. Levels of Evidence and Grades of Recommendations – Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Pergunta estruturada

P – psoríase em placa, moderada a grave
I – diferentes classes de drogas (imunobiológicos, fototerapia e drogas do esquema clássico – acitretina, metotrexate ou ciclosporina)
C –
O – eficácia e segurança

2. Duvidas clínicas

- 2.1. **Pergunta 1:** Existe diferença na eficácia do tratamento com imunobiológicos em pacientes com psoríase que já utilizaram um ou mais imunobiológicos em comparação aos pacientes que nunca utilizaram imunobiológico?
- 2.2. **Pergunta 2:** Vantagens e desvantagens do tratamento combinado entre drogas do esquema clássico (acitretina, metotrexate e ciclosporina) quando comparados aos tratamentos isolados?
- 2.3. **Pergunta 3:** Vantagens e desvantagens do tratamento combinado Fototerapia com drogas do esquema clássico (acitretina, metotrexate e ciclosporina) quando comparados aos tratamentos isolados?
- 2.4. **Pergunta 4:** Vantagens e desvantagens do tratamento combinado Fototerapia com imunobiológicos quando comparados aos tratamentos isolados?
- 2.5. **Pergunta 5:** Vantagens e desvantagens do tratamento combinado drogas do esquema clássico com imunobiológicos quando comparados aos tratamentos isolados?

3. Estratégia de Busca de Evidência

A busca foi realizada através do PubMed–Medline:

- 3.1. **Busca 1:** psoriasis AND (etanercept OR tnfr–fc fusion protein OR enbrel OR receptors, tumor necrosis factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR humira OR stelar OR itolizumab OR brodalumab OR secukinumab

OR tildrakizumab OR ixekizumab OR guselkumab OR briakinumab OR tofacitinib OR certolizumab OR etanercept OR ustekinumab OR immunobiological therapy) AND (naive OR switch*)

3.2. Busca 2: Psoriasis AND (methotrexate OR MTX OR acitretin OR neotigason OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA) AND random*

Psoriasis AND (methotrexate OR MTX OR acitretin OR neotigason OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA) AND comparative study.

Psoriasis AND (methotrexate OR MTX OR acitretin OR neotigason OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA)

3.3. Busca 3: Psoriasis AND (phototherapy OR Therapy, Photoradiation OR Photoradiation Therapies OR Light Therapy OR Light Therapies OR ultraviolet B therapy OR UVB therapy OR narrowband OR narrow band OR NB UV OR PUVA OR PUVA therapy OR ultraviolet A therapy) AND (methotrexate OR MTX OR acitretin OR neotigason OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA) AND random*

3.4. Busca 4: Psoriasis AND (phototherapy OR Therapy, Photoradiation OR Photoradiation Therapies OR Light Therapy OR Light Therapies OR ultraviolet B therapy OR UVB therapy OR narrowband OR narrow band OR NB UV OR PUVA OR PUVA therapy OR ultraviolet A therapy) AND (etanercept OR tnfr–fc fusion protein OR enbrel OR receptors, tumor necrosis factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR humira OR stelar OR itolizumab OR brodalumab OR secukinumab OR tildrakizumab OR ixekizumab OR guselkumab OR briakinumab OR tofacitinib OR certolizumab OR etanercept OR ustekinumab OR immunobiological therapy) AND random*

Psoriasis AND (phototherapy OR Therapy, Photoradiation OR Photoradiation Therapies OR Light Therapy OR Light Therapies OR ultraviolet B therapy OR UVB therapy OR narrowband OR narrow band OR NB UV OR PUVA OR PUVA therapy OR ultraviolet A therapy) AND (etanercept OR tnfr–fc fusion protein OR enbrel OR receptors, tumor necrosis factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR humira OR stelar OR itolizumab OR brodalumab OR secukinumab OR tildrakizumab OR ixekizumab OR guselkumab OR briakinumab OR tofacitinib OR certolizumab OR etanercept OR ustekinumab OR immunobiological therapy) AND comparative study

3.5. **Busca 5:** Psoriasis AND (methotrexate OR MTX OR isotretin OR neotigason OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA) AND (etanercept OR tnfr-fc fusion protein OR enbrel OR receptors, tumor necrosis factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR humira OR stelar OR itolizumab OR brodalumab OR secukinumab OR tildrakizumab OR ixekizumab OR guselkumab OR briakinumab OR tofacitinib OR certolizumab OR etanercept OR ustekinumab OR immunobiological therapy) AND random*

4. Critérios de elegibilidade dos trabalhos selecionados

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

Idioma – português, inglês e espanhol

Textos completos disponíveis.

- 4.1. **Principais motivos de exclusão pergunta 1:** estudos de baixa força de evidência fraca (9); estudos não relacionados ao PICO (304); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).
- 4.2. **Principais motivos de exclusão pergunta 2:** força de evidência fraca (2); estudos não relacionados ao PICO (4233); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (2).
- 4.3. **Principais motivos de exclusão pergunta 3:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (5); estudos não relacionados ao PICO (56); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).
- 4.4. **Principais motivos de exclusão pergunta 4:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (1); estudos não relacionados ao PICO (102); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (0), ausência de texto completo (0).

4.5. Principais motivos de exclusão pergunta 5: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (4); estudos não relacionados ao PICO (139); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

5. Avaliação crítica e força da evidência

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios: JADAD²⁵ e GRADE²⁶ para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale²⁷ para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford²⁸, incluindo a evidência disponível de maior força.

6. Resultados

- 6.1. 320 artigos (finalizado em 01/08/18) – Seleção final : 6 artigos
- 6.2. 431 artigos (finalizado em 09/08/18)
300 artigos (finalizado em 09/08/18)
4.020 artigos (finalizado em 09/08/18) – seleção final: 3 artigos
- 6.3. 68 (finalizado em 22/08/18) – seleção final: 6 artigos
- 6.4. 45 artigos (finalizado em 24/08/18) – seleção final: 5 artigos

6.5. 148 artigos (finalizado em 23/08/18) – seleção final: 4 artigos

7. Recomendação

Será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford²⁸/GRADE²⁶) em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca. Será considerada a evidência de maior força.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES