



PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE

TRATAMENTO COM DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

ARNONI M, BAER-FILHO R, BERNARDO WM.

ELABORAÇÃO: 1 DE JUNHO DE 2018.

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

A PSORÍASE É UMA DOENÇA DA PELE RELATIVAMENTE COMUM, CRÔNICA E NÃO CONTAGIOSA. A FARMACOTERAPIA PARA PSORÍASE INCLUI DROGAS SISTÊMICAS CONVENCIONAIS E AGENTES BIOLÓGICOS IMUNOMODULADORES. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É DISSEMINAR AS PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES QUANTO AO TRATAMENTO SISTÊMICO COM DROGAS DO ESQUEMA CLÁSSICO PARA PSORÍASE EM PLACA, MODERADA A GRAVE, SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO, ONDE O P CORRESPONDE A PACIENTES COM PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE, I DE INTERVENÇÃO METOTREXATO (MTX), CICLOSPORINA, RETINÓIDE E TERAPIA ULTRAVIOLETA COM PSORALENO E O DE DESFECHO EFICÁCIA E SEGURANÇA. FOI FEITA BUSCA NA BASE DADOS MEDLINE-PUBMED PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A farmacoterapia para psoríase inclui drogas sistêmicas convencionais e agentes biológicos imunomoduladores. As drogas sistêmicas convencionais são consideradas como primeira linha no tratamento da psoríase moderada a grave, incluindo metotrexato (MTX), ciclosporina, retinóide e terapia ultravioleta com psoraleno. A primeira das terapias sistêmicas utilizadas foi o MTX, o qual foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de psoríase em 1971¹.

RESULTADOS

Qual a eficácia e qual o risco do metotrexato no tratamento sistêmico da psoríase?

Pacientes (>18 anos N=120) com diagnóstico de psoríase em placas crônica há pelo menos 6 meses receberam metotrexato, via subcutânea, (17,5mg 1x na semana) ou injeções de placebo nas primeiras 16 semanas do estudo (fase 1). No caso de não ter havido redução do PASI em 50% após 8 semanas, os pacientes passaram a receber 22,5 mg metotrexato/semana ou placebo. Entre as semanas 16 e 52 (fase 2), os pacientes que começaram com metotrexato permaneceram com a mesma dose. A não ser que estivessem recebendo 17,5mg e na semana 24 não atingiram PASI 75, nesse caso, a dose foi aumentada para 22,5 mg. Pacientes que recebiam 22,5mg e na semana 24 o PASI 50 não foi alcançado, foram excluídos de continuar com o tratamento. Na semana 16, uma resposta PASI 75 havia sido obtida em 37 (41%) pacientes do grupo metotrexato comparados com três (10%) pacientes no grupo placebo (RR 3.93, IC95% 1: 31-11, 81; p = 0,0026). O aumento da dose para 22,5 mg/semana na semana 8 ocorreu com 28 (31%) pacientes do grupo metotrexato. 25 (27%) pacientes dos que receberam metotrexato tiveram um escore de sPGA de “sem lesão” (0) ou “quase sem lesão” (1) às 16 semanas em comparação com dois (7%) pacientes que receberam placebo; 16 (18%) versus nenhum paciente, respectivamente, apresentou resposta PASI90. Entre os pacientes que receberam inicialmente placebo, a escalada de dose a 22,5 mg/semana ocorreu com cinco (23%) dos 22 pacientes na semana 24. Cinco (55%) pacientes no metotrexato - grupo metotrexato foram escalados para 22,5 mg/semana na semana 24. Taxas de resposta aumentaram com o tratamento contínuo com metotrexato; na semana 52. As

respostas PASI 90 foram registradas em quase 28% pacientes em metotrexato-metotrexato e grupos metotrexato-placebo (ambos os grupos), e uma pontuação sPGA de 0 ou 1 foi registrado em quase 40% dos pacientes em ambos grupos²(A).

Maiores de 18 anos de idade, portadores de psoríase moderada a grave, com 10% ou mais de comprometimento da superfície corporal (BSA) e escore PASI \geq 10 foram randomizados para 3 grupos: 108 pacientes para adalimumabe (ADA), subcutâneo, 80mg na semana 0, seguido por 40 mg por semana pelas 15 semanas seguintes, e 110 pacientes para metotrexato (MTX) oral 7,5 a 25mg por semana por 16 semanas. A comparação feita com 53 pacientes para o uso de placebo. Após 16 semanas de seguimento, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram PASI 75, em comparação com 35,5% para o grupo de pacientes tratados com metotrexato ($p<0,001$ vs. adalimumabe) e 18,9% para o grupo tratado com placebo ($p<0,001$ vs. adalimumabe – NNT=2 e $p<0,05$ vs. metotrexato – NNT=6). Houve melhora estatisticamente significativa na melhora completa das lesões (PASI 100) nos pacientes tratados com ADA (16,7%) em relação aos pacientes tratados com metotrexato (7,3%) ou em pacientes tratados com placebo (1,9%). Quanto aos eventos adversos, 73,8% dos pacientes do grupo do ADA, 81,8% do grupo do MTX, e 79,2% do grupo do placebo apresentaram pelo menos um efeito adverso. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para quadros infecciosos, eventos adversos moderados a graves e eventos adversos relacionados às drogas. Os eventos adversos que levaram à interrupção do estudo foram maiores no grupo do metotrexato, principalmente devido eventos relacionados à disfunção hepática. Não houve relatos de tuberculose ou mortes durante o estudo^{1,3}(A).

Portadores de psoríase em placa, com envolvimento de mais de 20% da superfície corporal foram avaliados e randomizados para o uso de metotrexato (n=20) e para o tratamento com medicina tradicional chinesa (MTC) (n=21). O MTX inicialmente foi dado na dose de 2,5 a 5mg. Se os parâmetros laboratoriais permanecessem normais após uma semana a dose foi aumentada para 10mg por semana, seguidos de novos aumentos de 2,5mg por semana (não excedendo 30mg/semana). Houve diferença significativa no PASI em relação a mudança da linha de base em 6 meses nos dois grupos de intervenção, com melhoria de 73,9% do grupo do metotrexate, 15,1% do grupo de MTC e de 32% no grupo placebo. A diferença entre o MTX e o grupo placebo foi significativa aos 2, 4 e 6 meses de avaliação ($p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,01$, respectivamente, NNT= 3 no 6° mês), sem diferença significativa entre MTC e o grupo placebo. O grupo do metotrexato também apresentou melhora significativa na avaliação global dos médicos (PGA) e no "Psoriasis Disability Index" (PDI). Os efeitos adversos foram relatados em 65% dos pacientes em uso de MTX, 48% para o grupo com MTC e 30% para o grupo do placebo. Náuseas, vômitos e aumento das enzimas hepáticas foram os sinais e sintomas mais relatados no grupo do MTX⁴(A).

RECOMENDAÇÕES:

No tratamento para psoríase moderada a grave com metotrexato há redução significativa do PASI em relação à linha de base aos 2, 4 e 6 meses de avaliação quando comparado ao placebo, com número necessário para tratar variando de 3 a 6 pacientes. Os efeitos adversos mais frequentes são os de náuseas, vômitos e alterações das enzimas hepáticas.

Qual a eficácia e qual o risco da acitretina no tratamento sistêmico da psoríase?

Autores avaliaram pacientes com psoríase do tipo crônica em placas envolvendo > 10% da área da superfície corporal (doença grave), em três grupos de tratamento com acitretina: 25 mg, 35 mg ou 50 mg por dia. O protocolo de tratamento foi continuado por um período até o paciente atingir PASI 75 ou 12 semanas. Pacientes atingindo o PASI 75 antes 12 semanas foram mantidos em acompanhamento até o final do período de estudo. No caso de exacerbação grave da doença (aumento de mais de 50% no Escore PASI) após o início da acitretina, os pacientes foram retirados do estudo. Melhora clínica foi observada em todos os grupos no escore PASI da semana 0 até a semana 12. Houve redução na média geral do escore PASI de 10,8 no início para 4,0 em semana 12. O declínio percentual nos escores médios do PASI da semana 0 a semana 12 foi de 54%, 76% e 54% nos grupos 25mg, 35mg e 50mg de acitretina/dia, respectivamente. A redução nos escores do grupo de 35mg/dia foi estatisticamente significativo ($P < 0,05$). O PASI 75 foi obtido em 47%, 69% e 53% dos pacientes grupos acitretina 25, 35 e 50 mg / dia, respectivamente. A maioria dos eventos adversos foi mucocutâneo, leve a moderado e dose dependente⁵(A).

Em outro estudo, pacientes com psoríase em placas acometendo 10 a 70% da área de superfície corporal foram randomizados para as seguintes doses de acitretina: 8 pacientes em uso de 10mg a 25mg ao dia, ou 16 pacientes em uso de 50 mg a 75mg ao dia. Os pacientes que receberam acitretina nas doses de 50 a 75mg ao dia apresentaram melhora significativa ($p < 0,05$). Os efeitos adversos ocorreram mais nos pacientes que receberam a dose de 25mg ao dia de acitretina ou mais, mas geralmente leves e sem necessidade de descontinuar o tratamento⁶(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso de acitretina na dose de 35 a 75mg ao dia, nos pacientes com psoríase em placa, moderada a grave, mostra melhora significativa das lesões psoriásicas. Os efeitos adversos mais frequentes são: queilite, descamação das palmas das mãos e solas dos pés e alopecia, porém não resultam na interrupção do tratamento, durante o período de 12 semanas.

Qual a eficácia e qual o risco da ciclosporina no tratamento sistêmico da psoríase?

Portadores de psoríase em placa moderada a grave, em remissão após tratamento com ciclosporina (CsA) contínua por 8 a 16 semanas foram avaliados, sendo que 162 receberam CsA por via oral 5mg/kg/dia por 2 dias consecutivos no final de semana e 81 pacientes receberam placebo, no mesmo esquema posológico. Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de sucesso clínico às 24 semanas entre os grupos de comparação (66,9% para o grupo da CsA e 53,2% para o grupo do placebo, $p = 0,072$). O tempo até à primeira recaída foi significativamente maior no grupo em uso da CsA ($p = 0,023$). CsA foi bem tolerada, sem diferenças quanto a função renal e a pressão arterial entre os que receberam CsA ou placebo⁷(A).

Estudo avaliou portadores de psoríase em placa grave, resistentes a tratamento tópico, com 2 semanas sem tratamento sistêmico e 1 semana sem tratamento tópico. A média da redução do escore PASI ao término da fase de indução foi de 69% no grupo em uso de CsA 2,5mg/kg/dia e de 89% no grupo em uso da CsA 5mg/kg/dia ($p=0,0001$, NNT=5). Oitenta e seis por cento dos pacientes descreveram algum efeito adverso durante o período de tratamento (por até 21 meses), sendo a maioria leve a moderado. Os eventos mais frequentes foram hipertensão arterial, hirsutismo/hipertricose, cefaleia, parestesia, náuseas, desconforto abdominal, sintomas gripais, fadiga, tremor, edema e disfunção renal. Os eventos adversos graves relatados foram o desenvolvimento de doenças malignas em 8 pacientes, sendo 4 cânceres de pele, 2 pacientes apresentaram infarto do miocárdio⁸(A).

Um grupo de pacientes com psoríase em placas, com PASI de no mínimo 15, receberam, ciclosporina 1,25mg/kg/dia inicialmente, com aumento para 2,5mg/kg/dia ou 5mg/kg/dia nos casos de não haver redução do PASI de 10% em 2 semanas ou de 30% em 6 semanas. Outro grupo para comparação recebeu ciclosporina 2,5mg/kg/dia, com aumento para 5mg/kg/dia nos casos de não haver redução do PASI de 10% em 2 semanas ou de 30% em 6 semanas. Ao término do tratamento, 12 semanas, apresentaram resposta PASI ≥ 75 , 18% dos pacientes com dose inicial de 1,25mg/kg/dia e 56% dos pacientes com dose inicial de 2,5mg/kg/dia. Os efeitos adversos mais frequentes foram alterações gastrointestinais, resfriado comum e infecção viral⁹(B).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento da psoríase em placa, moderada a grave é mais eficaz quanto maior a dose administrada, tendo a dose de 5mg/kg/dia as melhores respostas. Os efeitos adversos graves mais importantes relatados em tratamentos de longo prazo (21 meses) são doenças malignas e hipertensão arterial. Para os pacientes que apresentam resposta terapêutica adequada em até 16 semanas, o tratamento de manutenção com administração de ciclosporina aos finais de semana demonstrou prolongar, de forma segura e eficaz, a sustentação da resposta terapêutica.

Existe diferença de eficácia e risco quando comparamos o tratamento da psoríase com drogas do esquema clássico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e imunobiológicos?

Estudo foi feito com portadores de psoríase moderada a grave, com 10% ou mais de comprometimento da superfície corporal (BSA) e escore PASI \geq 10. Todos os pacientes apresentavam psoríase em placas por no mínimo 1 ano e estabilidade das lesões por no mínimo 2 meses. O período sem outros tratamentos foi de 2 semanas para tratamento tópico e fototerapia, e 12 semanas para tratamento biológico. Os pacientes foram randomizados para 3 grupos: 108 pacientes para adalimumabe (ADA), subcutâneo, 80mg na semana 0, seguido por 40 mg por semana pelas 15 semanas seguintes, e 110 pacientes para metotrexato (MTX) oral 7,5 a 25mg por semana por 16 semanas. A comparação foi feita com 53 pacientes para o uso de placebo. Após 16 semanas de seguimento, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram PASI 75, em comparação com 35,5% para o grupo de pacientes tratados com metotrexato ($p < 0,001$ vs. adalimumabe NNT=3) e 18,9% para o grupo tratado com placebo ($p < 0,001$ vs. adalimumabe e $p < 0,05$ vs. metotrexato). Houve melhora estatisticamente significativa na melhora completa das lesões (PASI 100) nos pacientes tratados com ADA (16,7%) em relação aos pacientes tratados com metotrexato (7,3%) ou em pacientes tratados com placebo (1,9%). Quanto aos eventos adversos, 73,8% dos pacientes do grupo do ADA, 81,8% do grupo do MTX, e 79,2% do grupo do placebo apresentaram pelo menos um efeito adverso. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para quadros infecciosos, eventos adversos moderados a graves e eventos adversos relacionados às drogas. Os eventos adversos que levaram à interrupção do estudo foram maiores no grupo do metotrexate, principalmente devido eventos relacionados à alterações hepáticas. Não houve relatos de tuberculose ou mortes durante o estudo^{1,3,11,12}(A).

Autores selecionaram 868 pacientes de 18 a 75 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placas, moderada a grave, com comprometimento de mais de 10% da área de superfície corporal e PASI ≥ 12 . Destes, 653 pacientes para o uso de infliximabe 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22; 215 pacientes para o uso de MTX 15mg semanalmente, com aumento da dose para 20mg semanalmente na 6ª semana de tratamento se a resposta do PASI foi menor que 25%. Houve melhora significativamente maior nos pacientes tratados com infliximabe (78% vs. 42%, $p < 0,001$, NNT= 3). A diferença entre os grupos quanto à resposta de PASI 75 foi vista desde a segunda semana de tratamento. A proporção de pacientes que atingiram PASI 90 foi significativamente maior ($p < 0,001$) nos pacientes do grupo do infliximabe. Os eventos adversos graves foram relatados mais no grupo em uso do infliximabe, sendo infecções graves (tuberculose, infecções oportunistas como pneumonia por *P. carinii*, listeriose, micobactéria atípica, histoplasmose, salmonelose e graves infecções virais) e reações relacionadas à infusão as mais relatadas¹³(B).

Sessenta pacientes foram incluídos em estudo, destes, 30 pacientes em uso de etanercepte 50mg, duas vezes na semana e outros 30 pacientes em uso de acitretina 0,4mg/kg/dia. Apresentaram resposta PASI75 56,7% dos pacientes do grupo do etanercepte e 26,7% dos pacientes do grupo da acitretina ($p < 0,005$, NNT=4)¹⁴(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso de adalimumabe ou infliximabe são bem tolerados e mais eficazes no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, quando comparados com o uso do metotrexato. O uso do etanercepte também é mais eficaz do que o uso da acitretina. Desta forma, os imunobiológicos são mais eficazes e tolerados no tratamento da psoríase em placa moderada a grave, quando comparados com os tratamentos clássicos.

REFERENCIAS

1. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. PubMed PMID: 18047523.
2. Warren Richard B, Ulrich Mrowietz, Ralph von Kiedrowski, Johannes Niesmann, Dagmar Wilsmann-Theis, Kamran Ghoreschi, Ina Zschocke, Thomas M Falk, Norbert Blüthner-Schlicht, Kristian Reich. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):528-537. PubMed: PMID: 28012564
3. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1011-8. PubMed PMID: 20933301.
4. Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Oct;35(7):717-22. PubMed PMID: 19925489.
5. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e305-11. Pubmed PMID: 22816881
6. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jun;20(6):1088-93. PubMed PMID: 2526824.
7. Colombo D, Cassano N, Altomare G, Giannetti A, Vena GA. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Oct-Dec;23(4):1143-52. PubMed PMID: 21244763.

8. Claburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;130(3):366-75. PubMed PMID: 8148280.
9. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Fölster-Licher S, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jan;26(1):86-90. PubMed PMID: 1732342.
10. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047521.
11. Navarini AA, Poulin Y, Menter A, Gu Y, Teixeira HD. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014 May;13(5):554-62.
12. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1109-17. PubMed PMID: 21910713.
13. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol*. 2009 Mar;29(2):210-4. PubMed PMID: 18763027.
14. 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.
15. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4
16. 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. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
17. 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 – tratamento sistêmico com drogas do esquema clássico como metotrexate, acitretina e ciclosporina
C -
O – eficácia e segurança

2. Duvidas clínicas

- 2.1. Qual a eficácia e qual o risco do metotrexato no tratamento sistêmico da psoríase?
- 2.2. Qual a eficácia e qual o risco da acitretina no tratamento sistêmico da psoríase?
- 2.3. Qual a eficácia e qual o risco da ciclosporina no tratamento sistêmico da psoríase?
- 2.4. Existe diferença de eficácia e risco quando comparamos o tratamento da psoríase com drogas do esquema clássico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e imunobiológicos?

3. Estratégia de Busca de Evidência

Todas as buscas realizadas através do PubMed-Medline, cada item representa a busca de uma dúvida clínica, na mesma sequência da apresentada no item 2.0:

- 3.1. Psoriasis AND (methotrexate OR MTX) AND random*
- 3.2. Psoriasis AND (acitretin OR neotigason) AND random*
- 3.3. Psoriasis AND (ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporine OR sandimmun OR CsA OR CyA)
- 3.4. Psoriasis AND (methotrexate OR MTX OR acitretin 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 ustekinumab OR Stelara OR immunobiological therapy) AND random*

4. Critérios de exclusão dos trabalhos selecionados

Cada dúvida clínica passou por processo de exclusão de acordo com o descrito a seguir:

- 4.1. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos comparando terapêuticas sem placebo (4), estudos não relacionados ao PICO (257); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1), artigos sem texto completo (1).
- 4.2. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (3); estudos não relacionados ao PICO (64); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).
- 4.3. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (11); estudos não relacionados ao PICO (1458); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).
- 4.4. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (8); estudos não relacionados ao PICO (129); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1) artigos sem texto completo (1).

Idioma

Artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

5. Avaliação crítica e força da evidência

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD¹⁵ e GRADE¹⁶ para Ensaio Clínico Randomizado e New Castle Ottawa scale¹⁷ 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 Oxford³⁴, incluindo a evidência disponível de maior força.

6. Resultados da busca da Evidencia

- 6.1.** Busca = 277 / Seleção 3
- 6.2.** Busca = 70 / Seleção 2
- 6.3.** Busca = 1473 / Seleção 3
- 6.4.** Busca = 146 / Seleção 7

7. Recomendação

Será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford¹⁸/GRADE¹⁶) 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.



AMB

Associação Médica Brasileira

APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES