

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**PATRÍCIA RODRIGUES GONÇALVES**

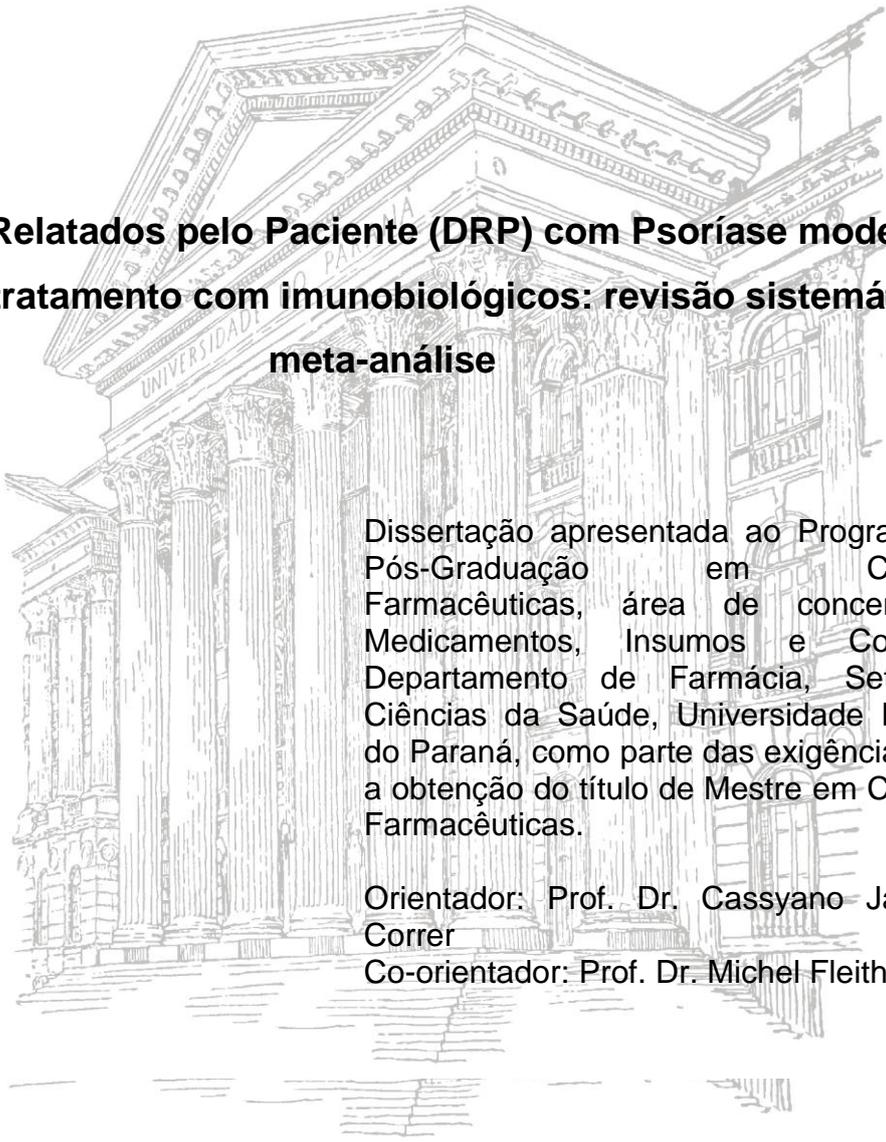
**Desfechos Relatados pelo Paciente (DRP) com Psoríase moderada a grave em tratamento com imunobiológicos: revisão sistemática e meta-análise**



**CURITIBA**

**2013**

PATRÍCIA RODRIGUES GONÇALVES



**Desfechos Relatados pelo Paciente (DRP) com Psoríase moderada a grave em tratamento com imunobiológicos: revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Medicamentos, Insumos e Correlato, Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

Co-orientador: Prof. Dr. Michel Fleith Otuki

CURITIBA

2013

Gonçalves, Patrícia Rodrigues  
Desfechos Relatados pelo Paciente (DRP) com Psoríase moderada a grave em tratamento com imunobiológicos: revisão sistemática e meta-análise / Gonçalves, Patrícia Rodrigues  
– Curitiba, 2013.  
131 f.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr  
Coorientador: Prof. Dr. Michel Fleich Otuki  
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2013.

Inclui bibliografia

1. Qualidade de vida. 2. Psoríase 3. Revisão sistemática. 4. Meta-análise. I. Correr, Cassyano Januário. II. Otuki, Michel Fleich. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD

# TERMO DE APROVAÇÃO

**PATRÍCIA RODRIGUES GONÇALVES**

**Título: DESFECHOS RELATADOS PELO PACIENTE (DRP) COM PSORÍASE MODERADA A GRAVE EM TRATAMENTO COM IMUNOBIOLOGÍCOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.



Prof. Dr. Cassyano Januário Correr  
Orientador



Profª. Dra. Kátia Sheylla Malta Purim  
Universidade Positivo



Prof. Dr. Edmar Miyoshi  
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Curitiba, 20 de fevereiro de 2013.

Aos meus pais, João e Maria, pela vida, pelo amor e apoio.

Às minhas irmãs, Adriana e Paula.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pela vida e proteção.

À minha família, mãe, pai, irmãs, tio Max, tia Alzira e Fer, e aos amigos, Bru, Cassi, Cê, Gabs, Imazu, Marquinhos, Pri, Thali, Vane, Vivi, pelo incentivo, apoio e compreensão pelas minhas ausências durante o mestrado.

Ao professor e amigo, Cassyano Januário Correr, pela orientação, pelos ensinamentos, pela paciência e pelas longas conversas.

Ao professor Michel Fleith Otuki, pela oportunidade, amizade e co-orientação.

Aos amigos e colegas, Mariana Martins Garcia (florzinha ninda), Rangel Ray Godoy (companheiro ímpar) e Thais Teles de Souza (danadeza ninda), pelo companheirismo, pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho e pela amizade durante essa jornada.

À colega Inajara Rotta, por todas as vezes em que me ajudou e partilhou de seus conhecimentos.

Aos demais colegas de laboratório, Alexandra Czepula, Andreia Conegero Sanches, Antonio E. M. Mendes, Bruno Salgado Riveros, Gerusa Halila Possagno e Lucas M. Okumura, pela amizade e companheirismo. E aos demais colegas que de alguma forma contribuíram no desenvolvimento do trabalho.

À Capes, pelo auxílio financeiro.

*Não há crescimento sem amizade,  
aprendizado sem partilha e resultados sem dedicação.*

## RESUMO

Os resultados comparativos entre adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e ustequinumabe em relação aos desfechos relatados pelo paciente (DRP) são desconhecidos. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise de desfechos relatados pelo paciente publicados em ensaios clínicos randomizados (ECR) de agentes imunobiológicos utilizados por pacientes com psoríase moderada a grave. Os artigos relevantes foram identificados por busca sistemática em diversas bases de dados eletrônicas (Cochrane, Embase, IPA, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo, Web of Science e Science Direct). Foram incluídos ECR publicados até maio de 2011. Os desfechos primários avaliados foram DLQI e SF-36. Ao final da busca e seleção, 29 estudos atenderam aos critérios de inclusão para síntese qualitativa e 15 ensaios clínicos foram incluídos para a meta-análise e comparações de múltiplos tratamentos, comparando adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe ou ustequinumabe com placebo. Os dados obtidos mostraram que para o desfecho DLQI, ustequinumabe 90mg/semana apresentou a melhor medida de efeito comparado ao placebo (DM - 8,84, IC 95% -10,21; -7,47). Para SF-36, a melhor medida de efeito para o componente físico (PCS) foi alcançada pelo golimumabe (DM 5,90, 95% CI 3,81; 7,99) e infliximabe 5mg/kg/semana no componente mental (MCS) (DM 5,71, 95% CI 4,26; 7,16). As avaliações indiretas entre os agentes imunobiológicos, por comparação de múltiplos tratamentos, não apresentaram diferenças significativas para qualquer desfecho considerado. Nossa revisão sistemática mostrou que todos os tratamentos imunobiológicos são superiores ao que placebo para todos os resultados avaliados. Os resultados dos componentes PCS e MCS do SF-36 mostram que não há correlação entre eles. Além disso, uma análise de custo-utilidade é necessária devido à diferença de custo de medicamentos imunobiológicos.

**Palavras-chave:** Psoríase. Cuidados de saúde baseados em evidências. Imunobiológicos. Qualidade de vida

## ABSTRACT

The comparative results of Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab and Ustekinumab in patient-reported outcomes (PRO) is unknown. The aim of this work was to perform a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) reporting patient-reported outcomes of biological agents used for moderate-to-severe psoriasis. We identified relevant articles by comprehensive and systematic search of electronic databases (Cochrane, Embase, IPA, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo, Web of Science and Science Direct). We included RCT published up to May 2011. Primary endpoints evaluated were DLQI and SF-36 score. Overall 29 studies RCTs met the inclusion criteria for the qualitative synthesis and 15 for the meta-analyses and the mixed treatment comparison and they compared Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab or Ustekinumab with placebo. Pooled data showed that for DLQI outcome, Ustekinumab 90mg/week presented the better effect measure compared with placebo (MD -8.84, 95% CI -10.21, -7.47). For SF-36, Golimumab showed the better effect measure compared with placebo for physical component summary score (PCS) (MD 5.90, 95%CI 3.81, 7.99) and Infliximab 5mg/kg/week for mental component summary score (MCS) (MD 5.71, 95%CI 4.26, 7.16). The indirect evaluation between biologic agents with each other by mixed treatment comparison showed non significant differences for any PRO considered. Our systematic review showed that all the biological treatments are superior than placebo for all the outcomes evaluated. The results of PCS and MCS summary SF-36 scores show that are no correlation between them. Moreover, a cost-utility analysis is required due to the difference in cost of biologics.

**Key words:** Psoriasis. Evidence-based health care. Biologic. Quality of life.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – PRINCIPAIS CÉLULAS E MEDIADORES ENVOLVIDOS NO PROCESSO INFLAMATÓRIO INATO DA PSORÍASE .....	23
<b>FIGURA 2</b> – ALGORITMO DE TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE.....	26
<b>FIGURA 3</b> – CLASSES TERAPÊUTICAS DE IMUNOBOLÓGICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO PARA PSORÍASE REPRESENTADAS POR SEU MECANISMO DE AÇÃO .....	28
<b>FIGURA 4</b> – CRITÉRIOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO DO PASI .....	31
<b>FIGURA 5</b> – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	39
<b>FIGURA 6</b> – ESQUEMA SIMPLIFICADO DO PRINCÍPIO DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS E DA REDE DE EVIDÊNCIA QUE A FUNDAMENTA .....	41
<b>FIGURA 7</b> – <i>FLOW CHART</i> DA SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	50
<b>FIGURA 8</b> – ANÁLISE DE COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE IMUNOBOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DLQI.....	60
<b>FIGURA 9</b> – ANÁLISE DE COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE IMUNOBOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO SF – 36, COMPONENTE MENTAL.....	62
<b>FIGURA 10</b> – ANÁLISE DE COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE IMUNOBOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO SF – 36, COMPONENTE FÍSICO .....	62

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> – CÁLCULO DO ESCORE PDI .....	37
<b>QUADRO 2</b> – TABELA DAS QUESTÕES AVALIADAS A PARTIR DO INSTRUMENTO DE JADAD .....	45
<b>QUADRO 3</b> – TIPOS DE RISCO DE VIÉS, DOMÍNIOS RELEVANTES QUE DEVEM SER AVALIADOS E SUA CLASSIFICAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS E SUAS DEVIDAS PUBLICAÇÕES .....	47
<b>QUADRO 4</b> – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	52
<b>QUADRO 5</b> – LISTA DAS VARIÁVEIS DISCRETAS AVALIADAS .....	56
<b>QUADRO 6</b> – DESFECHOS RELATADOS PELO PACIENTE DO TIPO CONTÍNUO .....	56
<b>QUADRO 7</b> – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES DIRETAS E COMPARAÇÕES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS.....	58
<b>QUADRO 8</b> – MODELO DE CONSISTÊNCIA DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS DE IMUNOBIOLOGICOS PARA O DESFECHO DLQI .....	64
<b>QUADRO 9</b> – MODELO DE CONSISTÊNCIA DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS DE IMUNOBIOLOGICOS PARA O DESFECHO SF-36 MCS.....	66
<b>QUADRO 10</b> – MODELO DE CONSISTÊNCIA DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS DE IMUNOBIOLOGICOS PARA O DESFECHO SF-36 PCS.....	68

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> – RANKING GERADO A PARTIR DE COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DLQI.....	65
<b>TABELA 2</b> – RANKING GERADO A PARTIR COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO SF-36, COMPONENTE MCS.....	67
<b>TABELA 3</b> – RANKING GERADO A PARTIR DE COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO SF-36, COMPONENTE PCS .....	69
<b>TABELA 4</b> – POSIÇÃO DE CADA MEDICAMENTO NO RANKING DOS TRÊS DESFECHOS AVALIADOS NAS COMPARAÇÕES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS .....	70
<b>TABELA 5</b> – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS A PARTIR DE META-ANÁLISES DIRETAS E DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS DE IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE.....	71
<b>TABELA 6</b> – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES COM $I^2 > 50\%$ PARA O DESFECHO DLQI.....	73
<b>TABELA 7</b> – AVALIAÇÃO DE <i>NODE SLIPT</i> DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DLQI.....	75
<b>TABELA 8</b> – AVALIAÇÃO DE <i>NODE SLIPT</i> DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO SF-36 MCS .....	76
<b>TABELA 9</b> – AVALIAÇÃO DE <i>NODE SLIPT</i> DA COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO SF-36 PCS.....	77

## LISTA DE SIGLAS

ACR	- American College of Rheumatology
BDI	- Beck's Depression Inventory
BSA	- Body Surface Area
CD4	- Cluster of differentiation 4
CD8	- Cluster of differentiation 8
CLQI	- Children's Life Quality Index
DLQI	- Dermatology Life Quality Index
DM	- Diferença média
DP	- Desvio padrão
DRP	- Desfechos Relatados pelo Paciente
EOW	- Every other week
EQ-5D	- EuroQoL 5D
ESR	- Erythrocyte sedimentation rate
FACIT	- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	- Food and Drug Administration
HADS	- Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-D	- Hamilton Depression Rating Scale
HAQ	- Health Assessment Questionnaire
IC	- Intervalo de confiança
IL	- Interleucina
MCID	- Mínima melhora clínica importante
NA	- Não avaliado
NPF	- National Psoriasis Foundation

PASI	- Psoriasis Area and Severity Index
PCR	- Proteína C reativa
PDI	- Psoriasis disability Index
PgPA	- Patient's Global Psoriasis Assessment
PGS	- Prostaglandins
PsA	- Psoriatic Arthritis
PSLI	- Psoriasis life stress Inventory
PtGA	- Patients Global Assessment of Psoriasis score
QOLS	- The Quality of Life Scale
SF-36	- Short Form 36 Health Survey
SF-36 MCS	- Componente mental do parâmetro SF-36
SF-36 PCS	- Componente físico do parâmetro SF-36
TNF $\alpha$	- Fator de necrose tumoral alfa
TW	- Twice weekly
VAS	- Visual Analogic Scale
W	- Weekly

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	19
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	20
3.1 PSORÍASE .....	20
3.1.1 Fisiopatologia .....	21
3.1.2 Diagnóstico .....	24
3.2 TRATAMENTO .....	24
3.2.1 Tratamento medicamentoso .....	25
3.2.1.1 Imunobiológicos .....	27
3.3 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO TRATAMENTO .....	29
3.3.1 Desfechos Relatados Pelo Paciente (DRP) .....	32
3.3.1.1 <i>Short Form 36 Health Survey (SF-36)</i> .....	35
3.3.1.2 <i>The Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> .....	35
3.3.1.3 <i>Psoriasis Disability Index (PDI)</i> .....	36
3.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA .....	37
3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE .....	39
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	44
4.1 Seleção de estudos .....	44
4.2 Extração de dados e avaliação de risco de viés .....	46
4.3 Meta-análise, síntese dos resultados e análises estatísticas .....	47
<b>5 RESULTADOS</b> .....	50
5.1 Meta-análises de comparações diretas .....	57
5.2 Comparação de múltiplos tratamentos .....	63
5.3 Análises de sensibilidade .....	71
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	78
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	85
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	86
<b>APÊNDICES</b> .....	98
<b>ANEXOS</b> .....	120

## 1 INTRODUÇÃO

Psoríase é uma doença inflamatória de características crônica e recorrente e que acomete cerca de 2% da população mundial <sup>1</sup>. Ela se perpetua por toda a vida do paciente e apresenta momentos de exacerbações e remissões recorrentes <sup>2</sup>.

As causas que desencadeiam o aparecimento da psoríase não estão completamente elucidadas. Estudos sugerem o envolvimento genético como determinante, mas fatores externos ao portador, como traumas (físicos, químicos ou psíquicos), infecções e fármacos também estão relacionados com a patologia <sup>1</sup>.

O desenvolvimento da doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém, estudos têm demonstrado um comportamento bimodal da distribuição dos pacientes acometidos. Os dois intervalos de manifestação são na vida adulto-jovem (entre 17 e 20 anos) e após os 55 anos, sendo que a gravidade e as apresentações clínicas são distintas nesses dois momentos <sup>3</sup>. As manifestações clínicas da psoríase podem ocorrer na pele, em unhas e articulações, e, nesses casos, variam as formas de apresentação e a porcentagem de incidência. O envolvimento articular, por exemplo, ocorre em 5 a 7% dos pacientes portadores de psoríase <sup>1</sup>.

O tipo da psoríase, sua gravidade, a localização das lesões e os parâmetros relacionados com os pacientes estão diretamente relacionados à seleção da terapia mais apropriada <sup>2</sup>. O tratamento da psoríase engloba medidas terapêuticas e modificações na vida do paciente. Este deve adotar hábitos regrados, uma alimentação sem excessos e evitar carboidratos e gorduras animais ricas em ômega-6 <sup>1</sup>.

O tratamento medicamentoso pode ser dividido em tópico e sistêmico. Em casos de psoríase leve, a administração de medicamentos diretamente na lesão cutânea costuma ser eficiente no controle de tais afecções <sup>4</sup>. Já em quadros moderados ou graves, o tratamento local pode ser associado à fototerapia ou terapia sistêmica. Existem várias terapias sistêmicas eficazes para a psoríase, como ciclosporina, metotrexato e os imunobiológicos <sup>5</sup>. Podem ser utilizados, ainda,

medicamentos adjuvantes, como queratolíticos e hidratantes, que proporcionam maior conforto e aceleram a melhora do paciente. Em casos mais graves, o uso de terapia sistêmica se faz necessário e os imunobiológicos normalmente são a última escolha terapêutica em caso de falha, contra indicação ou intolerância às indicações anteriores <sup>4</sup>.

As medidas tradicionais de gravidade da psoríase, como o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), incluem, por exemplo, a avaliação da extensão da área de superfície corporal acometida, o grau de eritema, a espessura e o grau de escamação da placa. Eles não fornecem medição direta do impacto da doença sobre as pessoas afetadas <sup>6</sup>. Além disso, todos os tratamentos sistêmicos possuem o risco potencial de efeitos secundários, incluindo a nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, tuberculose, câncer etc. Assim, a tomada de decisão pela utilização de medicamentos sistêmicos deve considerar se os benefícios em prescrever tais terapias compensam os seus efeitos secundários possíveis <sup>5</sup>.

Devido à natureza benigna da psoríase, seus efeitos médicos e econômicos são normalmente subestimados pelos profissionais de saúde. Apesar de raramente gerar riscos à vida do paciente, a psoríase está frequentemente associada a lesões que causam danos psicofísicos. Também, já foi demonstrado que pacientes com doenças de pele apresentam uma redução substancial em sua qualidade de vida e restrições em suas relações sociais de forma geral <sup>7</sup>. Pacientes com psoríase reportam que tal doença gera diversas consequências psicossociais, tais como sentimento de raiva, vergonha, ansiedade e isolamento social. Ainda, estudos evidenciam os efeitos da doença no aspecto psicológico e demonstram correlação entre psoríase e certas patologias, como a depressão <sup>8,9</sup>.

O termo desfechos relatados pelos pacientes tem sido utilizado na última década para designar este conjunto de resultados em saúde, medido a partir da perspectiva do paciente, que pode incluir parâmetros como satisfação com tratamento, qualidade de vida, percepção de sintomas, entre outros. Existem muitas razões pelas quais é especialmente importante medir o impacto da psoríase na qualidade de vida de um paciente. Entre essas, talvez a mais importante seja determinar a terapia apropriada para psoríase tendo em conta não apenas os dados

clínicos disponíveis sobre cada tratamento, mas também as preferências do paciente.

O advento de medicamentos mais específicos, como os imunobiológicos, possibilita uma melhora do quadro clínico do paciente, levando a melhorias substanciais na doença ou a aproximando da remissão, gerando, também, benefícios na qualidade de vida dos acometidos por essa patologia<sup>3</sup>. Os benefícios clínicos dos imunobiológicos já foram bem elucidados por ensaios clínicos controlados e randomizados, principalmente no curto prazo, entretanto existem variações individuais nas respostas dos pacientes frente a essas terapias. A medicina baseada em evidências pode oferecer suporte e estrutura para que sejam realizadas análises entre terapias quando o número de estudos que as compare diretamente é limitado ou considerando características específicas de pacientes e desfechos<sup>10</sup>. Essa metodologia visa o uso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão sobre o cuidado de paciente, buscando, assim, aumentar os benefícios e minimizar os riscos e custos a partir de decisões mais científicas<sup>11</sup>.

A existência de evidência que demonstre o valor adicional de novas drogas versus outras opções de tratamento é de grande valor na tomada de decisão. E ensaios clínicos comparando novas alternativas de intervenções de interesse provêm as evidências mais convincentes. No entanto, comparações randomizadas e diretas de intervenções de interesse normalmente não estão disponíveis. Como alternativa, deve-se utilizar comparações indiretas ou de múltiplos tratamentos. Tal metodologia provê informação útil quanto ao valor clínico de intervenções médicas e pode, portanto, dar suporte à tomada de decisão. Ainda, nos permite gerar um ranqueamento das opções disponíveis em relação à eficácia, segurança ou desfechos relatados pelo paciente<sup>12</sup>.

Até o presente momento, foram publicadas na literatura dez revisões sistemáticas relacionadas ao tratamento de psoríase moderada a grave com uso de imunobiológicos<sup>10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup> e apenas três avaliam desfechos relatados pelo paciente<sup>15, 19, 21</sup>, sendo o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) o único abordado.

A partir de revisão sistemática e meta-análise será possível avaliar os desfechos relatados pelo paciente no tratamento de psoríase moderada a grave com o uso de imunobiológicos e determinar sua influência na qualidade de vida relacionada à saúde. Ainda, será possível verificar se há diferença nos resultados dos desfechos relatados pelo paciente e superioridade entre os medicamentos para os desfechos de qualidade de vida, incluindo na análise imunobiológicos, como o ustequinumabe e golimumabe, e desfechos, como o *Short Form 36 Health Survey* (SF-36), não avaliados previamente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os Desfechos Relatados pelos Pacientes (DRP) com psoríase moderada a grave em tratamento com medicamentos imunobiológicos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados de medicamentos imunobiológicos utilizados para a psoríase moderada a grave;
- Realizar meta-análise de comparações diretas para desfechos relatados pelos pacientes coletados a partir dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática;
- Realizar comparações indiretas e de múltiplos tratamentos entre imunobiológicos para desfechos relatados pelos pacientes coletados a partir dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática;
- A partir da comparação de múltiplos tratamentos, obter um ranqueamento entre os imunobiológicos considerando os desfechos SF-36 e DLQI.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 PSORÍASE

Psoríase é uma doença papulo-escamosa crônica, recorrente, imuno-mediada, que possui apresentação, distribuição, severidade e curso variáveis. Ela já era conhecida desde tempos remotos e por mais de mil anos foi confundida com a Hanseníase, sendo que a diferenciação entre as duas patologias ocorreu somente no século XVIII. No século XIX, acreditava-se que a psoríase era um processo de regulação anormal do crescimento dos queratinócitos ou de origem inflamatória, mas isso foi complementado em 1970, quando desenvolvimentos na imunologia celular indicaram uma participação das células sanguíneas na doença. A partir de 1982, outras investigações mostraram a presença e função das células T nas lesões da psoríase. Assim, a doença passou a ser vista como uma desordem imune, baseada em detecções imuno-histológicas de anticorpos e complemento depositados na placa córnea da pele psoriática <sup>3</sup>.

A psoríase atinge cerca de 2% da população mundial, havendo regiões com maior incidência, por exemplo, a Finlândia com aproximadamente 2,8%, e povos com prevalência muito baixa ou inexistente, como os esquimós, mongóis e povos no oeste da África. Nos Estados Unidos da América há mais de sete milhões de pessoas acometidas e no Brasil, talvez, mais de três milhões. Mesmo assim, a doença ainda é pouco divulgada na mídia e pelos serviços de saúde <sup>3</sup>.

A psoríase é uma condição que afeta a forma como o paciente vê a si mesmo e também a forma como ele é visto pela sociedade. Ainda, está ligada à estigmatização social, dor, desconforto, desabilitação física e distração psicológica. Também, possui grandes implicações econômicas. Estima-se que o tratamento total anual para psoríase seja entre \$ 1,6 a \$ 4,3 bilhões de dólares nos Estados Unidos <sup>22</sup>. Além do elevado custo financeiro do tratamento (relacionado a medicamentos e ao tempo de trabalho necessário à administração da terapia), a psoríase acarreta

uma grande perda da produtividade que deve ser considerada. Pacientes com artrite psoriática e psoríase palmo-plantar sofrem interferência no trabalho, sem mencionar a psoríase pustulosa e a eritrodérmica, que ameaçam a vida do paciente <sup>23</sup>.

O curso da doença varia individualmente e pode mudar amplamente de apresentação, distribuição e severidade, sendo que as placas podem do tipo crônico, estáveis ou com surgimento agudo, com uma progressão rápida e envolvimento generalizado <sup>24</sup>. Porém, em geral, ela tende a assumir um caráter crônico; mas muitos pacientes podem apresentar diversas formas de recidiva e piora do quadro. Para que a doença possa se manifestar, é necessária a presença de diversos fatores, cuja importância varia individualmente. Entre esses, podem ser citados irritação da pele causada por pressão, traumatismos e queimaduras por exposição ao sol, abuso crônico de álcool, *stress* físico, alguns medicamentos, obesidade <sup>25</sup>.

### 3.1.1 Fisiopatologia

Psoríase é uma doença causada pela ativação inapropriada das células do sistema imune. Ela não possui um modelo animal aceito e o entendimento da patogênese é derivado, principalmente, de ensaios clínicos e pesquisas intervencionais realizadas com pacientes doentes <sup>26</sup>. Ainda, seus aspectos desencadeantes são considerados multipatogênicos e não estão estabelecidos em definitivo <sup>3</sup>. É sabido que a psoríase possui base genética e é mediada pelo sistema imunológico, porém, fatores ambientais e psicossomáticos também influenciam a hiperplasia epidérmica e uma queratopoiese acelerada <sup>27</sup>. O estresse psicológico possui o potencial de regular a resposta imune e há evidência emergente que respostas neuroendócrinas anormais ao estresse podem contribuir para a patogenia de doenças autoimunes crônicas, como tem sido descrito sobre artrite reumatoide. Além destes, fatores externos à doença, como medicamentos, infecções de garganta por estreptococo  $\beta$  hemolítico estão associadas ao surgimento ou exacerbação da doença. As toxinas bacterianas podem atuar como superantígenos

e geram uma complexa cascata de ativação de células T, células de Langerhans e queratinócitos<sup>3, 24, 27, 28</sup>.

Inicialmente, acreditava-se que havia correlação de linfócitos T como indutores do fenótipo da doença e a contribuição patogênica desse tipo de célula tem sido testada através dos ensaios clínicos dos diversos agentes imunomodificadores em pacientes com psoríase. Com o avanço nas pesquisas com psoríase, aprendeu-se que citocinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), tendem a ter um grande papel de influência na patogenia da doença e que outros tipos de leucócitos inflamatórios também possuem importantes funções relacionadas<sup>26</sup>. Ainda, pesquisas recentes confirmam uma correlação entre o sistema imune e o sistema nervoso central sem, no entanto, que se consiga determinar se essa correlação ocorre no desencadeamento da doença, evolução, ou ambos. Assim, confrontam-se interações entre processos psicológicos, sistema nervoso central e pele<sup>3</sup>.

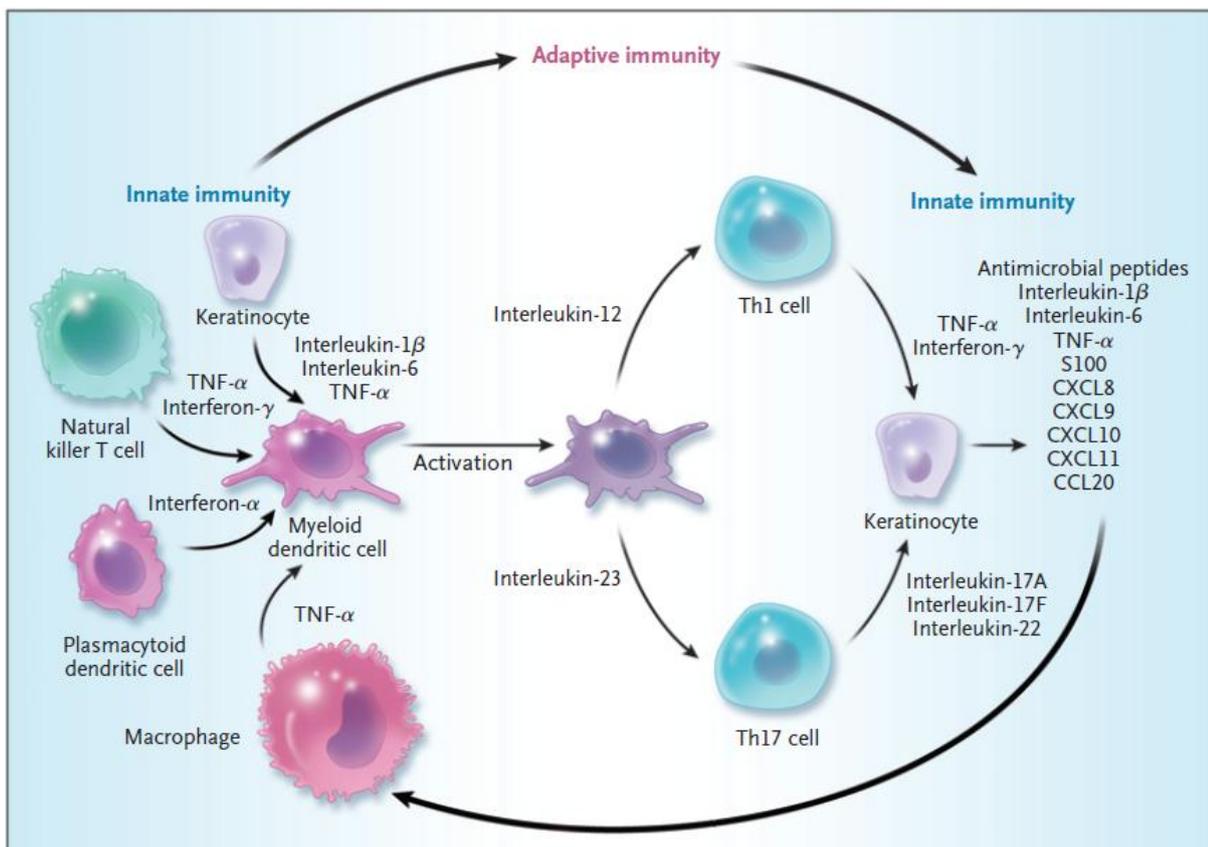
As características clínicas da psoríase são explicadas pelo expressivo crescimento e dilatação dos vasos sanguíneos superficiais e igualmente expressiva hiperplasia da epiderme<sup>26</sup>. Na psoríase a regeneração da pele está alterada<sup>3</sup>. Em condições normais, os queratócitos basais se dividem por mitose, dando lugar a novas células, as quais maturam e ascendem a extratos superiores, até chegarem ao extrato córneo e completarem sua queratinização, aproximadamente, após 28 dias desde sua origem. Em seguida, morrem e se desprendem da pele<sup>28</sup>. Na pele psoriática, os queratinócitos possuem um crescimento alterado e passam a ter a maturação regenerativa acelerada. Logo, as células produzidas são levadas à superfície sem que haja tempo para a descamação das células mortas, gerando um acúmulo e a formação das lesões características da doença. Embora seja conhecido o processo de hiperproliferação dos queratinócitos, ainda não há explicação para tal alteração celular<sup>3, 26</sup>.

As características da psoríase, como a hiperproliferação de queratinócitos, inflamação e neovascularização, refletem a interligação patológica entre queratinócitos e as células imunes. Todas essas células imunes, com os queratinócitos, contribuem para o desenvolvimento da inflamação crônica da pele

através da produção de citocinas <sup>3</sup>. Na figura 1 constam as principais células e mediadores envolvidos no processo inflamatório inato da psoríase.

A presença de linfócitos T tipo 1 na fase inicial da doença e a resposta as terapias que têm como alvo as células T sugerem que essas células estão relacionadas a patogênese da doença <sup>3</sup>. Histologicamente, a infiltração de linfócitos T ativados na derme precede a proliferação epidérmica. Em nível imunológico, a maioria dos autores sugere que o infiltrado inflamatório na pele durante os estágios iniciais da doença e na sua forma ativa, é predominantemente composto de linfócitos T *helper* CD4 e pouco CD8 (supressor ou citotóxicos) não ativados. Durante a diminuição da placa, predominam linfócitos CD8. A relação CD4/CD8 é maior na pele do que no sangue durante a fase ativa da doença, indicando um recrutamento seletivo de células CD4 na pele do paciente psoriático <sup>28</sup>.

Fig. 1 – Principais células e mediadores envolvidos no processo inflamatório inato da psoríase



As células inatas do sistema imunológico são estimuladas e passam a produzir citocinas, como TNF $\alpha$  e interleucinas, que geram a ativação de células dendríticas mielóides, as quais produzem interleucinas 12 e 23, responsáveis pela ativação de células T (do tipo helper 1 e 17). Tais células produzem mediadores que ativam os queratinócitos e que induzem a produção de peptídeos antimicrobianos, citocinas pró-inflamatórias e outras citocinas e proteínas. Todos esses mediadores estimulam o ciclo inflamatório da doença e dão forma ao infiltrado inflamatório.

Fonte: Nestlé *et al.*, 2009 <sup>29</sup>

### 3.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico, tomando-se por base a topografia e as características morfológicas das lesões. Ainda, no caso de envolvimento das articulações, quadros assintomáticos podem ser desvendados por meio de cintilografias ósseas, testes de hemossedimentação, uricemia e HLAB 27 <sup>1</sup>.

O conceito de gravidade é variável e segundo o Consenso Europeu a psoríase em placa deve ser considerada moderada a grave quando um dos parâmetros de avaliação clínica (*Body Surface Area* - BSA, PASI ou DLQI) tiver resultado superior a dez pontos. Caso o DLQI  $\leq 10$ , há indicativo que não há impacto significativo na qualidade de vida e, portanto, a psoríase deve ser considerada leve <sup>30</sup>.

## 3.2 TRATAMENTO

A escolha do tratamento deve ser feita considerando-se a gravidade, a extensão do quadro clínico e o comprometimento emocional <sup>25</sup>. Nele, devem ser priorizadas, inicialmente, medidas gerais e terapia tópica, a seguir fototerapia e, por último, tratamento sistêmico <sup>25</sup>. A monoterapia pode ser substituída por diferentes modalidades terapêuticas, como a terapia rotacional, sequencial, intermitente,

contínua ou combinada, visando reduzir a toxicidade dos medicamentos, aumentar a eficácia, um controle prolongado da doença e, ainda, possibilitar a redução da dose utilizada dos agentes escolhidos e, conseqüentemente, diminuindo também o risco de efeitos colaterais <sup>4</sup>.

### 3.2.1 Tratamento medicamentoso

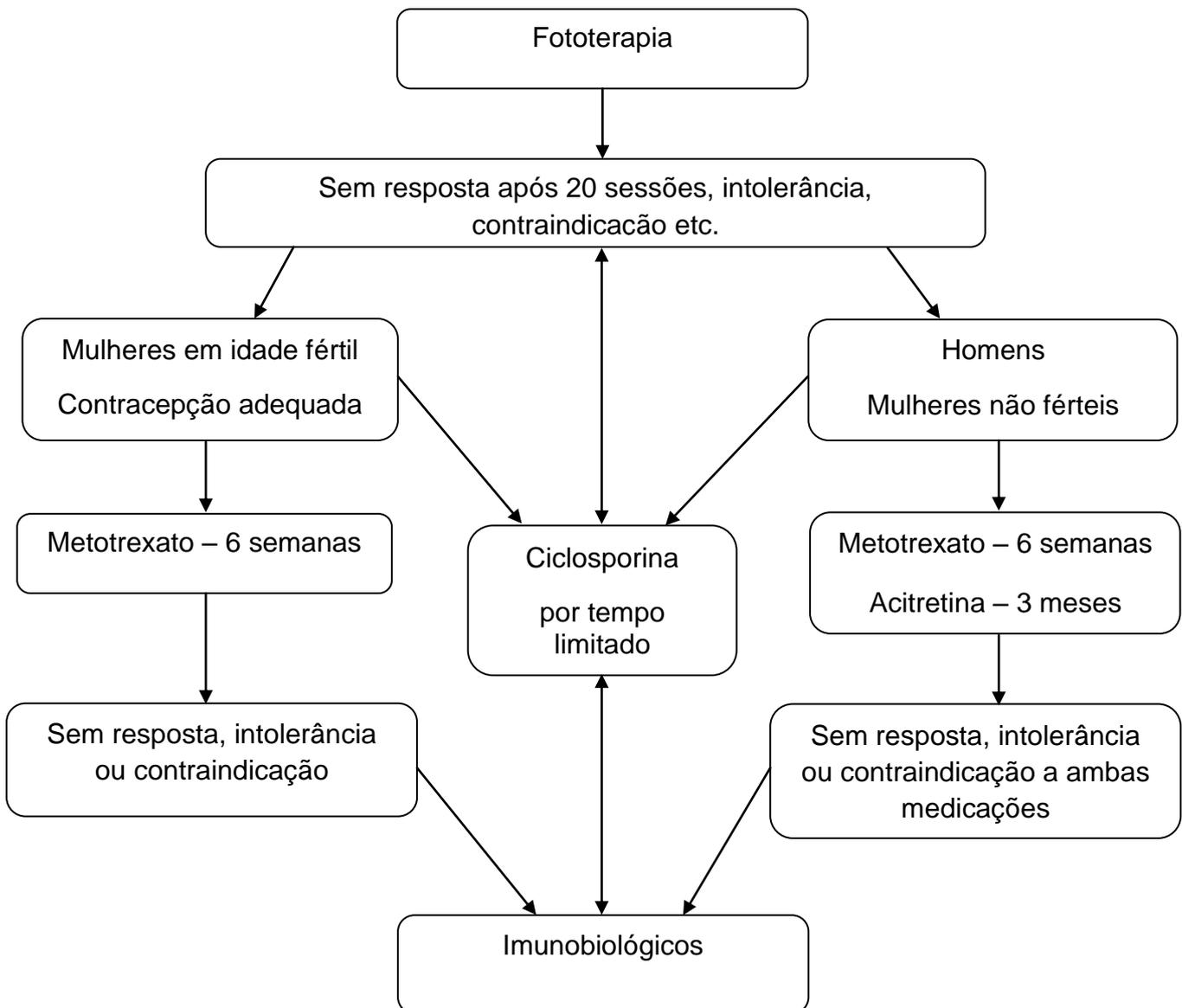
O tratamento medicamentoso pode ser dividido em tópico e sistêmico. Em casos de psoríase leve, a administração de medicamentos diretamente na lesão cutânea costuma ser eficiente no controle dessas lesões <sup>4</sup>. Os principais agentes utilizados são: corticóides, análogos da vitamina D, tazaroteno etc. <sup>31</sup>. Já em quadros moderados ou graves, o tratamento local pode ser associado à fototerapia ou terapia sistêmica. Também, podem ser utilizados medicamentos adjuvantes, como queratolíticos e hidratantes, que proporcionam maior conforto e aceleram a melhoria do paciente <sup>4</sup>.

Os quadros graves e extensos de psoríase são de difícil manejo pela maioria dos dermatologistas e outros médicos. Diante das opções disponíveis no momento, obtêm-se resultados variáveis, muitas vezes frustrantes, além de efeitos colaterais indesejáveis e frequentes <sup>32</sup>. Em casos mais graves, o uso de terapia sistêmica se faz necessário e, como mostrado na figura 2, segue a ordem: fototerapia, metotrexato, ciclosporina, acitretina e imunobiológicos, sendo esses a última escolha terapêutica em caso de falha, contra indicação ou intolerância às indicações citadas anteriormente <sup>4</sup>.

Com os avanços na elucidação dos mecanismos etiopatogênicos da psoríase, principalmente após o início do uso da ciclosporina, as alterações imunológicas da doença começaram a ser estudadas. Assim, a hiperproliferação celular, que era aceita como causa da doença, passou a ser compreendida como consequência do processo inflamatório, mediado por células T. Com base nesses mecanismos etiopatogênicos e com a experiência no manejo de outras doenças

imunológicas, na reumatologia e na gastroenterologia, iniciaram-se ensaios clínicos com uma nova classe de medicamentos, os agentes modificadores da resposta biológica ou, simplesmente, imunobiológicos <sup>32</sup>.

FIG. 2 – Algoritmo de tratamento de Psoríase Moderada a Grave



Fonte: SBD, 2012 <sup>4</sup>

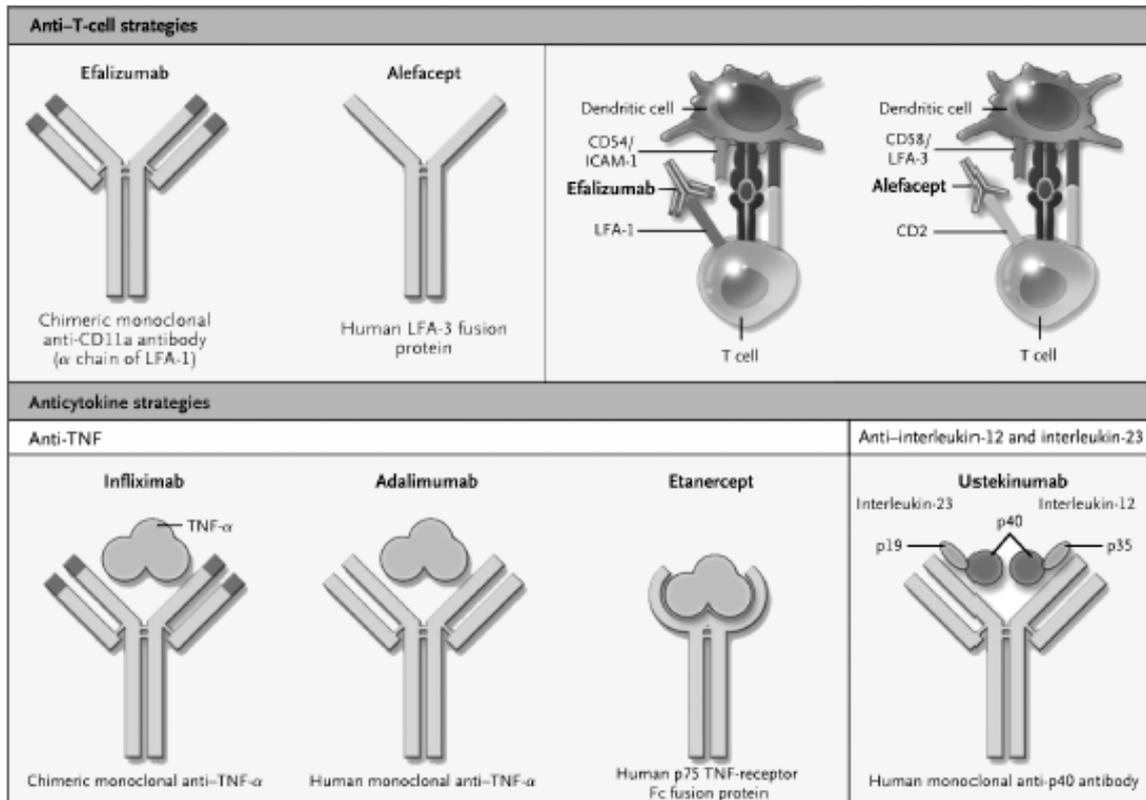
### 3.2.1.1 Imunobiológicos

Os imunobiológicos são uma classe de agentes definidos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como "derivados de material vivo (humano, vegetal, animal ou microorganismos) usados no tratamento, prevenção ou cura de doenças em humanos" <sup>32</sup>. Eles foram inicialmente introduzidos no tratamento da psoríase no ano de 2003, sendo que o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para tal fim foi o alefacepte <sup>16</sup>.

Atualmente, estão disponíveis para o tratamento de psoríase dois tipos de terapia biológica: receptores de proteína fundidos (como por exemplo, alefacepte e etanercepte) ou anticorpos monoclonais (como o efalizumabe, infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe). Os imunobiológicos, ainda, podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação: inibidores de células T (alefacepte e efalizumabe) e inibidores de citocinas, tais como TNF $\alpha$  (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e IL-12 e IL-23 (ustequinumabe) (Fig. 3) <sup>33</sup>.

<sup>34</sup>.

FIG. 3 – Classes terapêuticas de imunobiológicos utilizados no tratamento para Psoríase representadas por seu mecanismo de ação



CD, Cluster of Differentiation; LFA, Lymphocyte Function-associated Antigen; ICAM, Intercellular Adhesion Molecule; TNF, Tumor Necrosis Factor.

Fonte: Driessen, 2010<sup>33</sup>

As características imunopatológicas da psoríase provêm às bases para o modelo conceitual que incorpora o mecanismo de ação e o alvo para o desenho racional da terapia biológica. Existem quatro estratégias nesse modelo e que esclarecem o mecanismo de ação de vários agentes biológicos. Tais estratégias incluem: 1) redução de células T patogênicas; 2) inibição da ativação de células T patogênicas; 3) desvio imune; e 4) bloqueio da atividade de citocinas inflamatórias. Alguns biológicos podem apresentar múltiplos mecanismos de ação<sup>35</sup>.

Os inibidores de células T geram uma eliminação ou diminuição do número de linfócitos T patogênicos. Considerando-se a psoríase uma patologia mediada por células T, a utilização de tal classe levará à melhora do quadro clínico. Ainda, pode

haver bloqueio da comunicação intercelular, o que pode inibir a ativação celular, em especial, de células T, ou a sua migração para a pele, interferindo nos mecanismos patogênicos da psoríase <sup>32</sup>.

Ainda, os inibidores de citocinas podem atuar de duas maneiras: inativação de citocinas, dentre as envolvidas na psoríase, destaca-se o TNF $\alpha$ , devido a sua participação direta no início da resposta imune e a seus efeitos sobre os queratinócitos (estimulando sua hiperproliferação), seu bloqueio impede que aja na patogênese da psoríase. Ainda, é possível realizar um desvio do sistema imune, tem-se observado que as citocinas de células T tipo 2, como a IL-4, IL-10 e IL-11, em doses fisiológicas ou superiores, podem inibir a proliferação de células T tipo 1 e, conseqüentemente, a produção de suas citocinas. Com a inversão das citocinas predominantes, há modificação na resposta imune, interrompendo o mecanismo de manutenção da psoríase <sup>32</sup>.

Os imunobiológicos representam, atualmente, uma nova esperança no manejo da psoríase, pois são considerados como o último passo no tratamento e podem também ser utilizados em pacientes resistentes a terapias anteriores. No entanto, devem ser observados os possíveis efeitos secundários, como o risco de reativação de tuberculose e, no caso dos medicamentos anti-TNF, surgimento de anticorpos neutralizantes, perda de resposta e aumento de infecções oportunistas. Outro fator que deve ser considerado é o alto custo e viabilidade do tratamento <sup>32, 33,</sup>  
36

### 3.3 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO TRATAMENTO

Para a avaliação dos resultados terapêuticos, podem ser utilizados alguns parâmetros que analisam aspectos clínicos ou de qualidade de vida do paciente. Como resultado clínico, o FDA (*Food and Drug Administration*) propôs a utilização do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (Fig. 4). Ele mensura parâmetros clínicos, como eritema, infiltração e descamação no cálculo da gravidade de

psoríase em placa e quantifica a porcentagem de redução da gravidade da doença em 50 ou 75%. O PASI é utilizado para qualificar a psoríase baseado em: vermelhidão, descamação e espessura das lesões e da área da superfície corporal afetada. O escore vai de zero, para ausência da doença, a 72, para o máximo da doença. O PASI pode ser utilizado como parâmetro de diagnóstico ou durante e após o tratamento. Os PASIs 50 e 75 são normalmente utilizados para avaliar a melhora com relação ao PASI medido no diagnóstico. O PASI 50 significa uma melhora de 50% no escore e PASI 75 está relacionado com uma melhora de 75% na mesma avaliação<sup>37</sup>.

FIG. 4 – Critérios utilizados na avaliação do PASI

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Desçamação	Soma	x área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI = 0 a 72

**Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação**

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave
- 4 = Muito grave

**Escala de avaliação de área:**

- 1- <10%
- 2- >10 e <30%
- 3- >30 e <50%
- 4- >50 e <70%
- 5- >70 e <90%
- 6- >90%

Fonte: SDB, 2012 <sup>4</sup>

Visando obter um panorama integral da doença e dos efeitos do tratamento ao paciente e também devido o impacto funcional e psicossocial causado pela psoríase, estudos com pacientes acometidos por psoríase moderada a grave incluem resultados clínicos, obtidos pelo médico, e desfechos relatados pelo paciente específicos à dermatologia <sup>38</sup>.

A correlação de resultados de desfechos relatados pelo paciente com os resultados dos parâmetros clínicos, como PASI, pode determinar qual ferramenta é a mais adequada para a prática clínica. Em um estudo realizado por Schäfer *et al.* (2010), concluiu-se que metade dos pacientes que alcançaram o PASI 50, ou seja, melhora de até 50% do escore PASI, não têm suas expectativas satisfeitas com o tratamento imunobiológico e um quarto destes não experimentam nenhum benefício

na qualidade de vida com a terapia. Ainda, 15% dos pacientes que atingiram o PASI 75 não estavam satisfeitos com a condição de sua pele. Por outro lado, uma percentagem significativa dos pacientes que não atingiram o PASI 50 ou 75 relatou um alto nível de satisfação ou uma grande melhoria subjetiva com o tratamento <sup>39</sup>. Shikiar *et al.* (2006) mostraram que os resultados da análise psicométrica confirma que as medidas PRO são indicativos importantes e válidos para a avaliação do estado clínico do paciente e, ainda, são desfechos adequados para ensaios clínicos envolvendo pacientes com psoríase <sup>38</sup>.

Um estudo conduzido por de Korte *et al.* (2004) verificou que associação entre a severidade da doença avaliada clinicamente e a qualidade de vida foi, em geral, fraca (coeficientes de correlação da magnitude  $\leq 0.3$ ). Ao contrário, a associação entre a avaliação pelo paciente da gravidade da doença e qualidade de vida pareceu ser mais forte. Dados sobre a relação entre as características específicas da psoríase e qualidade de vida sugerem que a dor, prurido e exacerbações em áreas do corpo específicas, como cabeça, couro cabeludo, mãos e órgãos genetais, podem ser relevantes preditores de qualidade de vida. No entanto, instrumentos bem estabelecidos que avaliam dados de gravidade, tal como o PASI, não incluem a avaliação destas características <sup>40</sup>.

Nas últimas décadas houve um grande aumento no número de pesquisas que focam em medidas de resultados de saúde. A qualidade de vida relacionada à saúde pode ser considerada um dos desfechos de maior importância dentre eles <sup>41</sup> e um grande número de instrumentos foi desenvolvido para sua avaliação <sup>42</sup>.

### 3.3.1 Desfechos Relatados pelo Paciente (DRP)

Segundo o FDA, o termo Desfechos Relatados pelo Paciente agrupa as diversas medidas de qualquer aspecto do estado de saúde do paciente que provenham diretamente do próprio paciente <sup>41</sup>. Tais parâmetros podem ser obtidos de duas maneiras: através de instrumentos padronizados ou por questionários. A

utilização de DRP em ensaios clínicos resulta em importante evidência que auxilia na decisão de médicos e pacientes quanto às alternativas de tratamento disponíveis<sup>43</sup>.

Desfechos relatados pelo paciente são importantes para a compreensão do impacto do tratamento na vida e bem-estar do paciente. Muito tem se debatido sobre a influência da utilização desses resultados na avaliação do efeito de novos medicamentos<sup>44</sup>. É sabido que a psoríase possui um impacto negativo significativa na qualidade de vida relacionada à saúde. Também, efeitos físicos e emocionais da doença apresentaram uma influência negativa no local de trabalho dos pacientes que possuem psoríase (devido afastamento do trabalho e necessidade de atestados médicos), fato que pode ser mensurado por escalas validadas como *Work Productivity Assessment Index* (WPAI), SF-8, *Hospital Anxiety and Depression* (HADS)<sup>22</sup>.

Originalmente, os instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida foram criados para gerar informações sobre a saúde biológica e psicossocial dos pacientes, incluindo a habilidade de desenvolver atividades rotineiras, e foram chamados de instrumentos genéricos. No entanto, foi verificado que muitos aspectos relacionados à qualidade de vida e que podem afetar determinadas doenças ou condições não estão descritos de maneira adequada em tais instrumentos. Por esse motivo, foram desenvolvidos diversos instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida específicos a determinadas doenças, como por exemplo, acne, psoríase e outras dermatoses<sup>45</sup>.

Os principais benefícios em utilizar resultados de DRP na prática clínica incluem facilitação da comunicação paciente-clínico com relação a problemas importantes ao paciente e, dessa forma, promove uma tomada de decisão compartilhada. Ainda, permite um monitoramento da progressão da doença e a resposta ao tratamento, possibilita identificar pacientes vulneráveis a distúrbios físicos e desfechos psicossociais e uma avaliação contínua da qualidade do tratamento<sup>46</sup>.

Instrumentos usados para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde são questionários concebidos para avaliar o impacto de uma doença na qualidade de vida de um paciente. Para ser um instrumento de qualidade de vida útil, deve demonstrar os seguintes critérios: (1) de validade (isto é, o instrumento avalia bem o que pretende medir), (2) a confiabilidade (isto é, o instrumento é reproduzível ao longo do tempo); (3) capaz de medir a qualidade de vida relacionada com a saúde independentemente da gravidade da doença; (4) aplicável a uma grande variedade de pacientes em diferentes clínicas; e (5) rápidos e fáceis para preenchimento pelos pacientes <sup>5</sup>.

Os instrumentos utilizados para a avaliação dos DRP com psoríase podem ser divididos em genéricos, relacionados à dermatologia ou específicos à doença <sup>5</sup>, <sup>47</sup>. Os instrumentos genéricos são projetados para uso geral, independente da doença ou condição do paciente. Tais questionários também podem ser aplicados a pessoas saudáveis. Eles possuem como vantagem a possibilidade de comparação entre escores de pacientes acometidos pela mesma doença ou frente à população geral. Por outro lado, tais instrumentos falham ao focar em questões de interesse particular de pacientes enfermos e podem, com frequência, possuir baixa sensibilidade para detectar diferenças que surgem como consequência de políticas de tratamento. Isso tem levado ao desenvolvimento de questionários específicos à doenças <sup>42</sup>.

Em pesquisa recente, Otuki *et al.* (2011) demonstraram que entre as ferramentas utilizadas para avaliação de desfechos relatados pelo paciente com psoríase o instrumento genérico mais aplicado é o SF-36, em todas as versões, empregado em 14,7% dos estudos. A ferramenta específica à dermatologia que aparece em maior número de ensaios clínicos é o DLQI (40,8%), sendo também o instrumento de avaliação mais utilizado comparado aos demais. Por fim, o instrumento doença-específica mais usado na avaliação de desfechos relatados pelo paciente com psoríase foi o PDI (8,4%) <sup>48</sup>.

### 3.3.1.1 *Short Form 36 health survey (SF-36)*

O SF-36 é um instrumento frequentemente utilizado em ensaios clínicos. Ele foi desenvolvido por Ware em 1992 e possui 36 itens que avaliam o estado da saúde em geral e é composto por oito domínios: capacidade física; o funcionamento social, as limitações causadas por problemas físicos, limitações causadas por problemas emocionais, saúde mental geral, energia e fadiga, dor no corpo e percepção da saúde geral. Além disso, há uma pergunta sobre possíveis mudanças na saúde do paciente no último ano <sup>38</sup>. Tais domínios são divididos em duas categorias: escala física e mental. Os escores são transformados em uma escala, que varia de 0 a 100, sendo que quanto maior o escore, melhor o estado de saúde relacionada à qualidade de vida <sup>8</sup>. No anexo 1 contam as questão avaliadas no SF-36 <sup>49</sup>.

O SF-36 é possivelmente o melhor instrumento para comparar as variações em qualidade de vida nas mais diversas doenças. Ele foi utilizado para mostrar que a psoríase causa um grande impacto ao paciente, assim como outras doenças de grande importância médica <sup>5, 22</sup>.

### 3.3.1.2 *The Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

O DLQI é um instrumento desenvolvido por Finlay, na cidade de Wales em 1994, possui alta validade, confiabilidade e consistência interna. Tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos desenvolvidos em 17 países e foi traduzido para mais de 21 idiomas. Ainda, é aplicado para avaliação de psoríase e outras 34 condições dermatológicas <sup>5</sup>. Inicialmente, pacientes ambulatoriais elencaram suas preocupações com relação à saúde e essas foram formuladas em dez questões envolvendo trabalho, lazer, atividades diárias, relacionamentos pessoais e tratamentos. O instrumento se refere aos sete dias anteriores à sua aplicação. Cada questão possui cinco respostas possíveis: “exageradamente”, “muito”, “pouco”, “de maneira alguma” ou “não relevante”. A somatória dos escores

provê resultados entre 0 e 30 (impacto máximo na qualidade de vida do paciente) <sup>37, 45</sup>. Quanto maior o resultado de escore, maior o prejuízo da saúde relacionada à qualidade de vida <sup>22, 45</sup>. Suas principais vantagens são: facilidade de utilização pelos pacientes e por ser um questionário breve <sup>5</sup>. No anexo 2 contam as questões avaliadas no DLQI <sup>50</sup>.

### 3.3.1.3 *Psoriasis Disability Index (PDI)*

O PDI foi publicado em 1985, por Finlay e Kelly e é um dos primeiros instrumentos a avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com psoríase <sup>5</sup>. Ele está relacionado com os efeitos práticos da Psoríase no cotidiano do paciente <sup>22</sup>. É um questionário pequeno e compacto que possui 15 questões agrupadas em cinco categorias: atividades diárias (cinco itens), trabalho ou escola (três itens), relacionamento pessoal (dois itens), lazer (quatro itens) e tratamento (um item). Tais questões são respondidas de duas formas possíveis: em uma escala linear análoga de 1 a 7, representando uma graduação que vai de “de forma alguma” até “muito” <sup>51</sup>; em um sistema de *tick Box*, no qual as respostas variam entre 0 (“de maneira alguma”), 1 (“um pouco”), 2 (“muito”) ou 3 (“muitíssimo”) <sup>5</sup>. As respostas devem considerar as últimas quatro semanas. Ao final, é gerado um índice que representa o somatório de todas as respostas, que devem estar em um intervalo de 0 a 90, em caso de utilização da escala visual analógica <sup>8</sup> ou entre 0 e 45, em caso de uso do modelo *tick box* <sup>52</sup>. O método do cálculo do escore está representado no quadro 1. No anexo 3 contam as questões avaliadas no PDI <sup>53</sup>. Quanto maior o resultado do escore, maior a inaptidão do paciente <sup>8</sup>.

## QUADRO 1 – Cálculo do escore PDI

	<b>Questões relacionadas</b>	<b>VAS Escore máximo</b>	<b>Tick Box Escore máximo</b>
Atividades diárias	1, 2, 3, 4 e 5	30	15
Trabalho ou escola ou questões alternativas	6, 7 e 8	18	9
Relações pessoais	9 e 10	12	6
Lazer	11, 12, 13 e 14	24	12
Tratamento	15	6	3

O cálculo do escore PDI varia dependendo da metodologia utilizada para mensurar as questões avaliadas. Caso seja optado por utilizar a escala visual analógica (VAS), cada questão vale 6 pontos e ao final o resultado do escore é um valor entre 0 e 90 pontos. Se for optado pela metodologia do *tick box*, as questões têm valor de 3 pontos e o resultado encontra-se entre 0 e 45 pontos.

Fonte: Finlay, sem ano <sup>54</sup>

### 3.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA

Cotidianamente, a decisão clínica é baseada na experiência médica. A prática determina quais tratamentos devem ser escolhidos, baseando-se em testes diagnósticos, princípios patológicos e no sucesso ou fracasso de terapias utilizadas anteriormente, em outros pacientes. No entanto, a falta de conhecimento sobre os fatores que levaram ao sucesso ou à falha terapêutica tornam esse avaliação imprevisível <sup>55</sup>.

A saúde baseada em evidência considera que as condutas na prática clínica devem ser baseadas na melhor evidência científica disponível <sup>56</sup>. A aplicação da evidência se dá por meio de um processo sistemático de tomada de decisão, que passa pela formulação de uma questão clínica bem definida, pela busca e seleção da melhor informação científica disponível, sua interpretação e aplicação no cenário

clínico. Durante a pesquisa são utilizadas ferramentas de metodologia científica, epidemiologia clínica, estatística e informática, com o objetivo de gerar a melhor evidência disponível para a tomada de decisão <sup>57</sup>. Para tal, é necessária uma busca bibliográfica a partir de estratégias eficientes e que sejam capazes de filtrar as informações de maior valor científico. Em seguida, deve ser realizada uma avaliação crítica dos trabalhos encontrados <sup>56</sup>. No entanto, o emprego da evidência não exclui a experiência clínica individual e é preconizado que ambos os conhecimentos devam ser utilizados em associação às evidências objetivas, tendo em conta também as preferências dos pacientes <sup>57</sup>.

As evidências científicas possuem diferentes graus de certeza, relacionados às suas fontes de origem, delineamento dos estudos, intensidade dos efeitos observados, etc. <sup>55</sup>. Segundo o Centro Oxford de Medicina, meta-análises e revisões sistemáticas são considerados os maiores níveis de evidência, sendo indicados para o uso na decisão clínica <sup>58</sup> (Fig. 5).

FIG. 5 – Pirâmide de evidência científica



A pirâmide de evidência representa a hierarquia da evidência e norteia os critérios de classificação de níveis de evidência. Metodologias científicas localizadas no topo da figura possuem maior força de evidência <sup>59</sup>.

Fonte: OXFORD, 2009 <sup>58</sup>

### 3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Os métodos de pesquisa denominados revisão sistemática e meta-análise incorporam uma abordagem científica para a identificação, análise e síntese de evidência quantitativa de estudos prévios. Podem ser utilizados para sumarizar grandes quantidades de pesquisas e gerar novas informações <sup>60</sup>.

Uma revisão sistemática consiste na sumarização de todos os estudos disponíveis sobre a conduta terapêutica estudada na pesquisa em questão e disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos sistematizados de busca,

apreciação crítica e síntese da informação selecionada <sup>56, 61</sup>. Ela é um estudo secundário que identifica, seleciona e avalia estudos primários, possibilitando a somatória de seus resultados <sup>62</sup>. Entre os estudos primários compreendem ensaios clínicos randomizados, estudos de acurácia, estudos de coorte ou outro tipo de estudo, sendo que sua escolha depende da questão central da pesquisa (também chamada de pergunta da pesquisa) e sua seleção é realizada a partir de um método pré-definido. <sup>57</sup>.

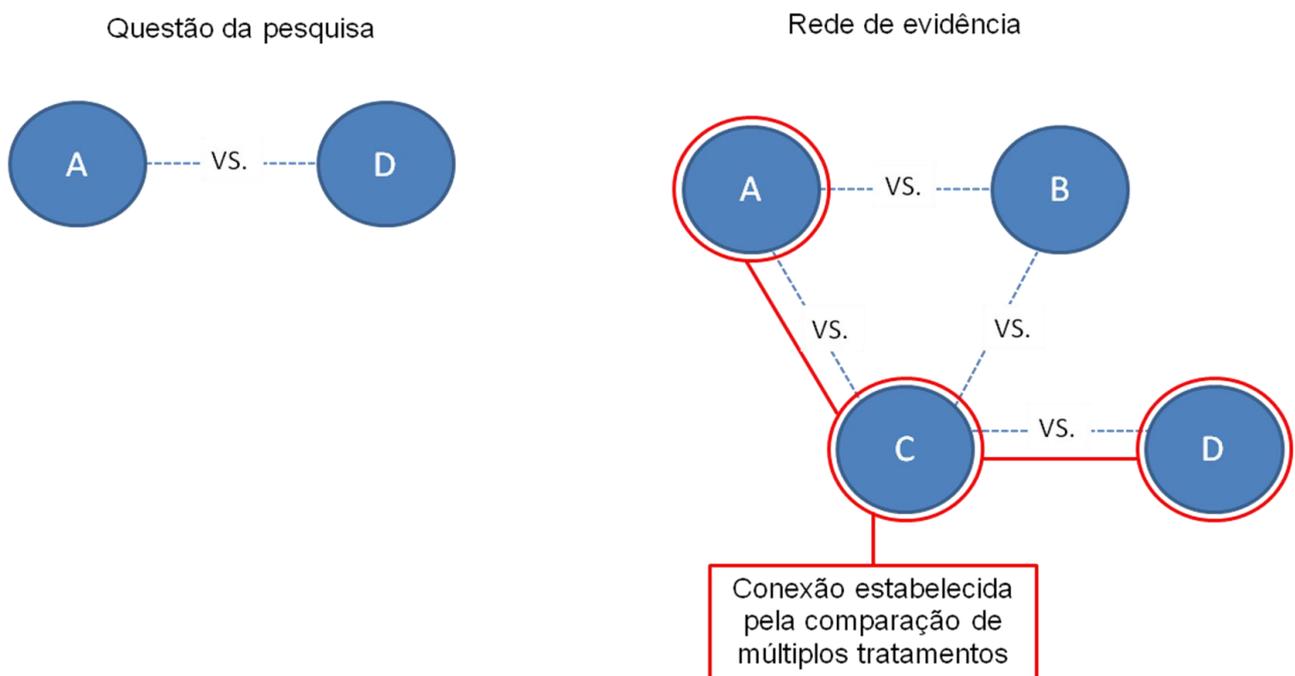
A revisão sistemática pode ou não estar acompanhada de uma metodologia estatística denominada meta-análise <sup>56</sup>. Meta-análise é a análise estatística de diversos estudos isolados, visando integrar os resultados dos estudos incluídos, analisando-os e sumarizando-os <sup>57</sup>. Ela é a parte relacionada com a análise dos dados extraídos dos estudos primários incluídos e a qual usa métodos quantitativos para explorar a heterogeneidade dos resultados dos estudos, estimar as associações das medidas globais ou o efeito e avaliação da sensibilidade dos resultados para possíveis ameaças à solidez tais como viés de publicação e qualidade do estudo <sup>63</sup>.

A revisão sistemática e a meta-análise podem superar importantes limitações inerentes às pesquisas tradicionais. Métodos sistemáticos estabelecem disciplina no processo de revisão. A meta-análise provê um método eficiente de sintetizar resultados de um grande número de estudos e pode revelar associações não identificadas anteriormente <sup>60</sup>. Ainda, constituem-se em importantes fontes de evidência na elaboração de diretrizes, estratégias de saúde pública, assim como na tomada de decisão clínica. A aplicação dessas metodologias apresenta diversas vantagens, tais como: utilizam um método científico que pode ser utilizado na prática clínica; auxiliam nas escolhas de políticas públicas; direcionam futuros estudos em áreas nas quais eles são deficientes <sup>62</sup>.

Uma limitação comum dos estudos clássicos de meta-análise é que, na ausência de ensaios clínicos que comparem, por exemplo, tratamentos ativos entre si, não será possível identificar diferenças de eficácia ou segurança entre fármacos. Nestes casos, será necessário combinar evidência de ensaios clínicos que avaliem diferentes tratamentos a um comparador comum, p.ex. o placebo, e a partir disso

estimar de forma indireta a diferença de um tratamento ativo contra o outro. Tal metodologia é, geralmente, denominada como comparação de múltiplos tratamentos ou *Mixed Treatment Comparison* – MTC <sup>64</sup>. A figura 6 traz um esquema que explica de modo simplificado o princípio por trás deste método.

FIG. 6 – Esquema simplificado do princípio da comparação de múltiplos tratamentos e da rede de evidência que a fundamenta



A comparação de múltiplos tratamentos pode ser utilizada quando se deseja comparar dois tratamentos (A e D), mesmo na ausência de ensaios clínicos que avaliem seus efeitos diretamente. Ela gera comparações indiretas, a partir de comparadores comuns (A e C; C e D – o comparador comum, nesse caso é o C) e cria uma rede de evidência, na qual dados de comparações diretas e indiretas são combinados. Cada comparação da rede é denominada nó e devido às conexões estabelecidas, todos os nós interferem no resultado global. Por fim, a partir de uma combinação probabilística da rede, é gerado um ranqueamento que determina qual a melhor escolha terapêutica dentre os tratamentos ativos avaliados.

A técnica de comparação de múltiplos tratamentos pode ser aplicada, ainda, sobre todo o conjunto de evidências experimentais disponíveis sobre um ou mais tratamentos de interesse. Por exemplo, como mostrado na figura anterior, na ausência de estudos de comparação direta entre tratamentos ativos, mas tendo-se

disponíveis estudos com comparadores comuns, a MTC irá fornecer um resultado de comparação indireta entre os tratamentos. Em outros casos, no qual a rede de evidência seja mais completa, a MTC permitirá combinar os resultados das comparações diretas (ensaios clínicos) e indiretas (calculadas), fornecendo um resultado final que usualmente possui maior confiabilidade. Uma limitação importante deste método é que a rede de evidências utilizada na análise deve possuir consistência adequada, isto é, quando maiores forem as discrepâncias entre os resultados dos diferentes ensaios clínicos contidos na rede e entre os resultados das comparações diretas e indiretas, menos confiáveis serão os resultados <sup>12, 65, 66</sup>.

O objetivo da MTC é combinar toda a evidência experimental disponível, respeitando a randomização dos estudos de origem. Consequentemente, apresenta as mesmas dificuldades metodológicas das meta-análises comuns, nas quais resultados de diversos estudos são combinados (ex.: diferenças na qualidade metodológica, características dos pacientes etc.). Ainda, uma comparação de múltiplos tratamentos provê estimativas do efeito de cada intervenção frente à outra, tendo ou não comparação direta através de pesquisas primárias <sup>12, 65, 66</sup>.

Diferentemente dos métodos estatísticos das meta-análises clássicas, que utilizam abordagem estatística frequentista, a MTC utiliza princípios Bayesianos probabilísticos a fim de processar as informações contidas na rede de evidências. Isso prevê maior flexibilidade que a metodologia clássica, ao incluir mais dados, e lida com modelagem de estruturas mais complexas. Mais que prover uma estimativa pontual, o método Bayesiano estima a distribuição de probabilidade para cada parâmetro de interesse <sup>64</sup>. As vantagens de tal metodologia são: a comparação de medicamentos na ausência de dados com comparações diretas; a obtenção de estimativas de comparações indiretas, que podem dar suporte a evidência para estimativas diretas; afirmações probabilísticas de que um medicamento é superior (por ex.: mais eficaz ou seguro) a outro; e probabilidades calculadas de que um medicamento é o melhor (ranqueamento de intervenções) <sup>12</sup>.

O uso do modelo de efeitos randômicos tem sido defendido caso haja heterogeneidade entre os resultados dos estudos, causada por diferenças populacionais ou metodológicas, por exemplo. Porém, nenhum dos métodos (fixo ou

randômico) é ideal. O modelo de efeitos fixos ignora a heterogeneidade, mas o modelo de efeitos randômicos utiliza suposições distributivas para a heterogeneidade que podem ser questionadas como irreais ou injustificadas <sup>12</sup>.

Modelos de inconsistência têm sido propostos para avaliar a consistência de redes complexas de evidência. Em tais modelos "fatores de inconsistência" são adicionados às equações básicas de consistência, a qual é avaliada ao se comparar os modelos com e sem esses fatores. O método de *node split* é um dos modelos utilizados e gera resultados que oferecem uma análise de sensibilidade profunda sobre o efeito da retirada de cada fonte de dados. Para o nó de interesse, duas distribuições posteriores são geradas a partir de fontes independentes: ensaios que comparam diretamente X e Y e ensaios que não (comparação indireta). Medidas de conflito entre estas fontes são as medidas de compatibilidade entre estas duas distribuições posteriores e fornecem as informações sobre a consistência da rede de evidências e a confiabilidade dos resultados <sup>67</sup>.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Seleção de estudos

Segundo a Colaboração Cochrane <sup>68</sup>, a formulação do problema a ser estudado na revisão sistemática deve englobar uma justificativa para perguntas bem formuladas e componentes-chave para a questão, dentre os quais fazem parte: a população (participantes), que inclui a doença ou condição de interesse; a intervenção; os tipos de comparadores; e os desfechos que serão avaliados. As iniciais dos pontos-chave formam o acrônimo PICO, o qual serve para recordar o que a pergunta da pesquisa deve especificar <sup>68, 69</sup>. Os itens que fazem parte do acrônimo PICO somados ao tipo de estudos pesquisados e incluídos formam a base dos critérios de elegibilidade para uma revisão <sup>69</sup>.

Em nossa pesquisa a população incluída foi de pacientes adultos com psoríase moderada a grave. A intervenção é o grupo de medicamentos imunobiológicos. O comparador é o placebo e medicamentos imunobiológicos, quando houver ensaios que os comparem diretamente, e os desfechos avaliados são os desfechos relatados pelo paciente.

Foram incluídos na revisão sistemática estudos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol publicados até maio de 2011. Buscas manuais foram realizadas nas referências de revisões sistemáticas e dos ensaios clínicos incluídos, visando complementar a busca em bases de dados.

Como critério de exclusão, anais de congressos que não possuíam dados o suficiente e estudos *cross-over* onde os resultados da fase anterior à troca de tratamento não foram publicados separadamente não fizeram parte da revisão sistemática e meta-análise.

O processo de seleção foi realizado como preconizado pela declaração PRISMA <sup>70</sup>, sendo dividido em identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

A identificação foi efetuada a partir de revisão sistemática nas bases de dados Cochrane Library, Embase, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), LILACS, MEDLINE, Science Direct, SCIELO, SCOPUS e Web Of Science. Para a

busca, foram utilizados os descritores: *psoriasis, clinical trial, clinical trials, random allocation, therapeutic use, Abatacept (BMS-188667), Adalimumab (D2E7), Alefacept (ASP-0485), Anakinra, Briakinumab (ABT-874), Certolizumab (CDP-870), Efalizumab, Etanercept, Golimumab (CNTO-148), Infliximab (TA-650), Onercept, Rituximab e Siplizumab*. Os descritores foram combinados através dos operadores booleanos *and, not* ou *or*. As estratégias de busca construídas para cada base de dados encontram-se no apêndice 1.

A triagem é realizada após a retirada dos artigos duplicados e consiste na avaliação de título e resumo dos estudos obtidos, para verificar se estão de acordo com os critérios de inclusão. Em seguida, é avaliada a elegibilidade, a partir da leitura na íntegra dos artigos. Após a leitura e aceite dos estudos, aqueles considerados adequados do ponto de vista dos critérios de inclusão, foram avaliados de acordo com sua qualidade e para isso foi utilizando o questionário desenvolvido por Jadad <sup>71</sup> (Quadro 2).

QUADRO 2 – Tabela das questões avaliadas a partir do instrumento de Jadad <sup>71</sup>

Questão	Resposta		
	Sim	Não	NA
A. O estudo foi descrito como randomizado?	+ 1	0	0
B. O método utilizado para gerar a sequência de randomização foi descrito e é apropriado?	+ 1	- 1	0
C. O estudo foi descrito como duplo-cego?	+ 1	0	0
D. O método de cegamento foi descrito e adequado?	+ 1	- 1	0
E. Há descrição de retirada de pacientes e desistências?	+ 1	0	0

Cada “sim” respondido é equivalente a um ponto. Para as questões 1, 3 e 5, o não respondido não adiciona ou retira nenhum ponto. Para as questões 2 e 4, um ponto é retirado para cada resposta negativa. Quando o estudo não possibilita resposta para as questões 2 e 4, nenhum ponto é somado ou subtraído. NA: não disponível.

Por fim, os estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão foram considerados elegíveis para inclusão na síntese qualitativa (revisão sistemática) e quantitativa (meta-análise).

Todas as etapas foram realizadas de forma independente por dois revisores e os estudos foram incluídos apenas após a obtenção de um consenso. Caso isso não tenha ocorrido, um terceiro revisor foi consultado e uma reunião de discussão foi realizada, buscando alcançar um senso comum.

#### 4.2 Extração de dados e avaliação de risco de viés

A extração dos dados dos estudos foi realizada em duplicada e em paralelo, havendo uma reunião entre os pesquisadores para verificar as concordâncias e discrepâncias nas avaliações e obtenção de consenso. Os dados de interesse foram coletados em instrumento padronizado, desenvolvido pelo laboratório de Atenção Farmacêutica da UFPR. Entre os dados coletados, constam informações sobre o desenho do estudo, as características dos participantes, a qualidade metodológica (escala de Jadad), risco de viés (ferramenta da Colaboração Cochrane), os resultados tamanho da amostra, os detalhes de intervenção, medidas e resultados dos desfechos de interesse, dentre eles: SF-36, DLQI, *EuroQoL* 5D escore (EQ-5D) e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

Ainda, foi realizada a avaliação de risco de viés dos estudos, por meio da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane, a qual permite verificar a existência de risco de viés nos estudos, determinando o quanto seus resultados são confiáveis. Nela, as avaliações são separadas em diferentes domínios, considerando as possíveis fontes de viés: seleção, desempenho, detecção, atrito, de publicação e outras fontes de vieses (Quadro 3) <sup>68</sup>.

QUADRO 3 – Tipos de risco de viés, domínios relevantes que devem ser avaliados e sua classificação em ensaios clínicos e suas devidas publicações <sup>68</sup>

<b>Tipo de viés</b>	<b>Domínios relevantes</b>	<b>Classificação</b>
Viés de seleção	A geração de sequência Ocultação de alocação	Alto   Médio   Baixo risco
Viés de desempenho	Cegamento dos participantes e pessoal. Outras ameaças potenciais	Alto   Médio   Baixo risco
Viés de detecção	Ocultação de avaliação dos resultados Outras ameaças potenciais	Alto   Médio   Baixo risco
Viés de atrito	Dados de resultados incompletos	Alto   Médio   Baixo risco
Viés de publicação	Publicação de resultados selecionados	Alto   Médio   Baixo risco

#### 4.3 Meta-análise, síntese dos resultados e análises estatísticas

##### 4.3.1 Meta-análise direta

A etapa seguinte consistiu na realização de meta-análise dos dados coletados. Para a meta-análise direta, foi utilizado o software Review Manager versão 5.0.1 com auxílio do tutorial *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, disponível gratuitamente na página da *Cochrane* <sup>68</sup>. Quando foram incluídos mais de um estudo de determinado medicamento, foi realizada uma meta-análise para tal biológico. As meta-análises diretas geradas foram agrupadas de acordo com o desfecho avaliado, visando comparar os resultados obtidos frente ao placebo.

O método estatístico utilizado foi o inverso da variância. O modelo de análise foi o de efeitos randômicos e a medida de efeito a diferença média (DM) e intervalo de confiança 95% (IC 95%) para os dados contínuos. A diferença média é a média do grupo de tratamento menos a média do grupo controle <sup>60, 63</sup>. Não foi

utilizada a diferença média padronizada, pois ela é útil quando os escores são publicados de diferentes formas ou quando diferentes escalas são utilizadas para avaliar o mesmo dado <sup>60</sup>, o que não é o caso.

A análise de sensibilidade refere-se à avaliação das decisões tomadas durante o processo de revisão. De forma geral, visam determinar se os resultados são robustos (consistentes) quando submetidos a diversas possibilidades e testar o impacto que as decisões tomadas no decorrer do processo de revisão <sup>60, 63</sup>. Elas foram realizadas para determinar se as características dos estudos e métodos estatísticos podem ter influenciado os resultados e foram realizadas pela remoção hipotética de cada estudo na meta-análise e avaliação do seu impacto no resultado global.

Os principais métodos utilizados para investigar e lidar com fontes de heterogeneidade são: alterar a escala da variável de desfecho; meta-regressão; exclusão de estudos; análise separadamente de grupos do estudo; alteração do modelo de efeitos utilizado <sup>63</sup>.

A heterogeneidade dos resultados foi avaliada pelo índice de inconsistência ( $I^2$ ). Os valores de heterogeneidade foram considerados baixos quando o valor de  $I^2$  foi menor que 25% e os valores entre 25 e 50% foram considerados de moderado a alto. O  $I^2 > 50\%$  foi considerado alta heterogeneidade.

#### 4.3.2 Comparação de múltiplos tratamentos

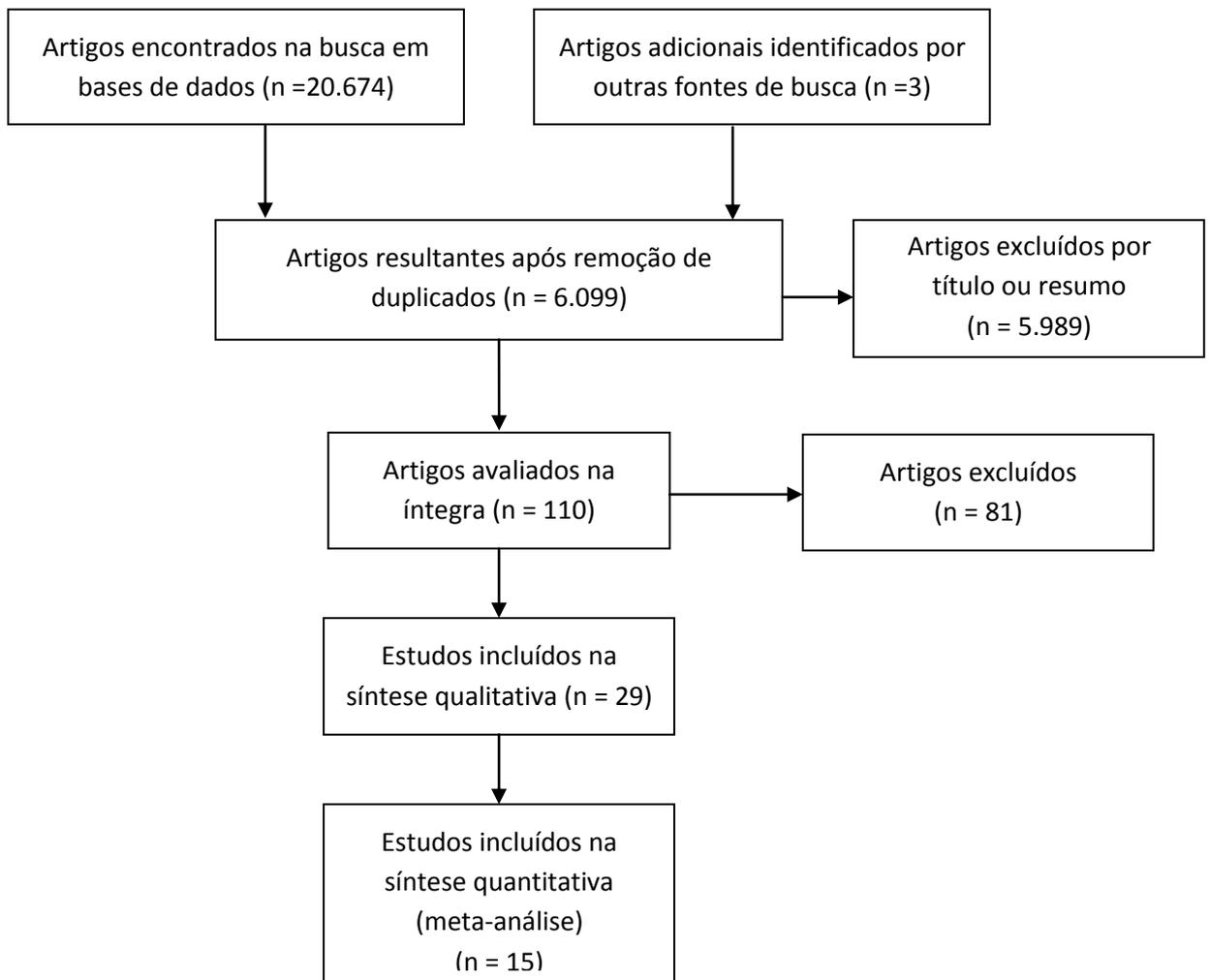
A comparação de múltiplos tratamentos foi realizada a partir do *software* ADDIS versão 1.6.2 <sup>72</sup>, utilizando o modelo de efeitos randômicos e os dados foram expressos em diferença média, com Intervalo de Credibilidade (ICr) de 95%, versão Bayesiana do intervalo de confiança <sup>73</sup>. A confiabilidade da comparação de múltiplos tratamentos está relacionada com a heterogeneidade dos estudos primários incluídos. Ou seja, a heterogeneidade pode ser consequência do agrupamento de doses ou tratamentos discrepantes <sup>65</sup>.

Para a análise de inconsistência, foi utilizado o método de *node split*, ou divisão por nó, o qual separa a evidência de uma comparação particular (nó) em "direta" e "indireta". O valor de concordância entre a evidência direta e a indireta (o grau de sobreposição das duas curvas) é medido pelo dado Bayesiano p-valor <sup>67</sup>. Um p-valor menor que 0,05 indica uma inconsistência no nó correspondente, o que reduz a confiabilidade dos resultados e não permite que seja feita uma análise segura de ranqueamento dos fármacos. Quando confrontados com a evidência de inconsistência, os investigadores precisam reconsiderar toda a evidência, não apenas a que se mostrou inconsistente. Isso porque ter encontrado evidências em que um nó em particular ou o contraste é "inconsistente" ao restante da rede, não nos diz automaticamente que a evidência está incorreta <sup>67</sup>.

## 5 RESULTADOS

Por meio da revisão sistemática nas bases de dados selecionadas, foram encontrados 20674 registros. Ainda, foram incluídos três artigos de buscas manuais. Após retirada dos registros duplicados, restaram 6099 registros, os quais foram avaliados por título e resumo, na fase de triagem, para verificação dos critérios de inclusão. Foram incluídos e lidos na íntegra 110 artigos, sendo que destes, 29 foram considerados elegíveis após leitura na íntegra. Os principais motivos de exclusão de estudos após leitura na íntegra foram: estudo publicado apenas como breve comunicação ou resumo e estudos que não se adequavam aos critérios de inclusão, não sendo possível verificar apenas pelo resumo. Para maiores detalhes sobre os estudos excluídos após leitura na íntegra, verificar o Apêndice 2. Ao final, 29 estudos foram incluídos na revisão sistemática. O fluxograma com as etapas de seleção é representado na Figura 7.

FIG. 7 – *Flow chart* da seleção de estudos



Dentre os 29 ensaios clínicos incluídos na avaliação qualitativa, 5 comparam adalimumabe e placebo<sup>38, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82</sup>; 2 alefacepte e placebo<sup>39, 83, 84, 85, 86, 87</sup>; 3 efalizumabe e placebo<sup>88, 89, 90, 91, 92</sup>; 8 etanercepte e placebo<sup>93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103</sup>; 1 golimumabe e placebo<sup>104</sup>; 7 infliximabe e placebo<sup>2, 19, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123</sup> e 3 ustequinumabe e placebo<sup>124, 125, 126, 127, 128, 129, 130</sup>. Como resultados, foram incluídos 11661 pacientes com psoríase moderada a grave e tratados com imunobiológicos sistêmicos. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos, avaliada por meio da escala de Jadad, obteve o valor médio de 4,3. Os detalhes das características dos estudos encontram-se no quadro 4.

A partir da revisão sistemática, foi observada a utilização de pelo menos 12 instrumentos para avaliação de desfechos relatados pelo paciente nos vários ensaios clínicos, sendo os mais aplicados o DLQI escore médio (presente em 10 ensaios clínicos), SF-36 PCS (11 ensaios clínicos) e SF-36 MCS (também, 10 ensaios clínicos). Os quadros 5 e 6 apresentam as variáveis discretas e contínuas que foram utilizados em dois ou mais estudos. Para verificar a lista completa dos desfechos relatados pelo paciente avaliados nos ensaios clínicos verificar Apêndice 3.

QUADRO 4 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	CrITÉrios de inclusÃO
Asahina 2010	4	169	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Diagnóstico há $\geq 6$ meses; estável há pelo menos 2 meses; PASI $\geq 12$ ou BSA $\geq 10$
CHAMPION	5	271	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 16 semanas	DLQI, EQ-5D, Avaliação de prurido relacionado à Psoríase, avaliação de dor	BSA $\geq 10\%$ ; PASI score $\geq 10$
Genovese 2007	4	100	Adalimumabe	40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Paciente com $\geq 18$ anos; com $\geq 3$ articulações inchadas e $\geq 3$ tenras ou dolorosas articulações
REVEAL	5	1212	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há $\geq 6$ meses; Psoríase em placa; BSA $\geq 10\%$ ; PASI $\geq 12$
Shikiar 2006	3	147	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 12 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há $\geq 1$ ano, Psoríase em placa; BSA $\geq 5$
Krueger 2002	4	553	Alefacepte	7,5mg/semana – 12 semanas	DLQI, SF-36 PCS, SF-36 MCS, escala de coceira, escala de avaliação da severidade da Psoríase	Diagnóstico há $\geq 6$ meses; BSA $\geq 10$ ; CD4+ normal; ter $\geq 16$ anos
Mease 2006	4	180	Alefacepte	15mg + Metotrexato W	HAQ, PtGA e avaliação de dor	Ter $\geq 3$ articulações inchadas e $\geq 3$ articulações dolorosas

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	Critérios de inclusão
CLEAR	4	793	Efalizumabe	1mg/kg/semana – 12 semanas	DLQI, PgPA, SF-36 e escala visual de coceira	Psoríase há ≥ 6 meses; Psoríase em placa; BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12
Gordon 2003	4	556	Efalizumabe	1mg/kg/semana – 12 semanas	DLQI, PSA e escala de coceira	Ter entre 18 e 75 anos; diagnóstico há ≥ 6 meses; BSA ≥ 10; PASI ≥ 12; uso de terapia sistêmica
Papp 2006	4	686	Efalizumabe	1mg/kg/semana – 12 semanas	PSA	Psoríase há ≥ 6 meses; Psoríase em placa; BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12
Gottlieb 2003	4	112	Etanercepte	25mg TW – 24 semanas	DLQI e PGS	Ter ≥ 18 anos; Psoríase em placa estável; BSA ≥ 10%; uso de terapia sistêmica
Leonardi 2003	3	672	Etanercepte	25mg W, 25mg TW e 50mg TW – 12 semanas	DLQI	Ter ≥ 18 anos; PASI ≥ 10; BSA ≥ 10%; candidato à fototerapia ou terapia sistêmica
Mease 2000	5	60	Etanercepte	25mg TW - 12 semanas	Avaliação de dor, PtGA e HAQ	Ter ≥ 3 articulações inchadas e ≥ 3 articulações dolorosas
Mease 2004	4	205	Etanercepte	25mg TW - 12 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Artrite psoriática com pelo menos 3 articulações inchadas e 3 articulações tenras; Psoríase em placa com lesão alvo de qualificação (de pelo menos 2 cm de diâmetro)
Paller 2008	4	211	Etanercepte	0,8mg/kg/semana – 12 semanas	CLQI	Psoríase em placa; PGA estável em pelo menos 3; BSA ≥ 10%

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	Critérios de inclusão
Papp 2005	5	583	Etanercepte	50mg TW - 12 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase em placa; BSA $\geq$ 10%; PASI $\geq$ 10
Tyring 2006	5	618	Etanercepte	50mg TW – 12 semanas	DLQI, HADS, HAM-D e BDI	PASI $\geq$ 10; BSA $\geq$ 10%; candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica
Van der Kerkhof 2008	4	142	Etanercepte	50mg W – 12 semanas	DLQI, PtGA, EQ-5D, escore FACIT	Psoríase em placa; BSA 6-10%; PASI 10
Kavanaugh 2009	4	405	Golimumabe	50mg EOW - 16 semanas	SF-36 PCS	Psoríase ativa; 3 articulações inchadas e 3 articulações tenras; fator reumatóide negativo; pelo menos um tipo de psoríase; placa de 2 cm de diâmetro
Bissonette 2011	5	24	Infliximabe	5mg/kg/semana - 14 semanas	DLQI	Paciente com $\geq$ 18 anos; psoríase palmoplantar; m-PPASI $\geq$ 10%
EXPRESS I	5	378	Infliximabe	5mg/kg/semana - 10 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase $\geq$ 6 meses, Psoríase em placa; BSA $\geq$ 10%; PASI $\geq$ 12
EXPRESS II	5	835	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase em placa; BSA $\geq$ 10%; PASI $\geq$ 12
Gottlieb 2004	5	249	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	DLQI	Paciente com $\geq$ 18 anos; diagnóstico há $\geq$ 6 meses; PASI $\geq$ 12; BSA $\geq$ 10%; candidatas à fototerapia ou terapia sistêmica

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	Critérios de inclusão
IMPACT I	4	104	Infliximabe	5mg/kg/ semana - 16 semanas	Avaliação da dor, HAQ e avaliação global da doença	Diagnóstico há $\geq 6$ meses; poliartrite periférica ativa; ESR $\geq 28$ mm/h ou PCR $\geq 15$ mg/l ou rigidez matinal $\geq 15$ min; fator reumatóide negativo; tuberculose negativa
IMPACT II	4	200	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Diagnóstico há $\geq 6$ meses; pelo menos 5 articulações ou tendões inchados; PCR $\geq 15$ mg/l
Torii 2010	4	54	Infliximabe	5mg/kg/week - 10 weeks	DLQI	Psoríase em placa; BSA $\geq 10\%$ ; PASI $\geq 12$
Gottlieb 2009	5	146	Ustequinumabe	90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas - 12 semanas	DLQI e HAQ	Ter $\geq 18$ anos; Artrite psoriática; pelo menos $\geq 3$ articulações inchadas e $\geq 3$ articulações tenras ou dolorosas; PCR $\geq 15$ mg/l; diagnóstico $\geq 6$ meses; placa de psoríase de $\geq 2$ cm
PHOENIX I	5	766	Ustequinumabe	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas - 12 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há $\geq 6$ meses, PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10\%$ , candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica
PHOENIX II	4	1230	Ustequinumabe	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas - 12 semanas	DLQI	BSA $\geq 10\%$ ; PASI $\geq 10$

BDI: *Beck Depression Inventory*; BSA: *body surface area* = metodologia que avalia o acometimento do paciente com psoríase a partir da área corporal afetada <sup>131</sup>; CLQI: *Children's Life Quality Index*; EOW: *every other week* = posologia de uso da medicação a cada quinze dias (semana sim, semana não); Escore FACIT: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; ESR: *erythrocyte sedimentation rate* = taxa de sedimentação de eritrócitos; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HAM-D: *Hamilton Rating Scale for Depression*; PgPA: *Patient's Global Psoriasis Assessment*; PGS: *prostaglandins*; PSA: *Psoriatic Arthritis*; PtGA: *Patient Global Assessment of Psoriasis score*; TW: *twice weekly* = posologia de

tomada da medicação duas vezes por semana; m-PPASI: *modified Palmo-Plantar Psoriasis Area everity Index* = modificação no Índice de Gravidade de Psoríase Palmo-Plantar <sup>132</sup>; PCR: proteína C reativa; W: *weekly* = uso da medicação uma vez por semana

#### QUADRO 5 – Lista das variáveis discretas avaliadas

<b>Variáveis discretas</b>
<p>Escala de coceira - alteração de <math>\geq 0,8</math> desvios padrões</p> <p>DLQI 0</p> <p>DLQI 21-30</p> <p>Melhora de pelo menos 5 pontos no DLQI</p>

#### QUADRO 6 – Desfechos relatados pelo paciente do tipo contínuo

<b>Variáveis contínuas</b>	
SF-36 físico (PCS)	SF-36 papel emocional – média
SF-36 mental (MCS)	SF-36 papel físico – média
DLQI – score médio	SF-36 vitalidade
DLQI Componente – trabalho e escola	HAQ
DLQI Atividades diárias	Avaliação da dor
DLQI lazer	CLQI melhora média
DLQI Relações pessoais	Avaliação global da doença - paciente
DLQI Sintomas/sentimentos	DLQI Índice Sumário
DLQI Tratamento	EQ-5D VAS Escore (melhora desde o baseline)
SF-36 Dor corporal	FACIT - F Escore
SF-36 Função social	Escala visual de coceira (Pontos VAS)
DLQI - Mudança mediana do baseline	PSA - frequência
HAQ – DI	PSA – melhoria da gravidade
SF-36 Saúde geral	Avaliação do prurido relacionado à Psoríase
SF-36 Saúde mental	PtGA da atividade da doença
SF-36 Função Física	SF-36 Escore do componente físico (unidades)

Por meio dos resultados obtidos a partir da revisão sistemática pode-se observar a grande quantidade de instrumentos utilizados para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. Cabe ressaltar que a não padronização dos desfechos relatados pelo paciente nos ensaios clínicos impossibilita ou dificulta a realização de agrupamentos e análises estatísticas (meta-análises) que comparem os diversos medicamentos para todos os desfechos. Para a realização das meta-análises diretas e comparações de múltiplos tratamentos, foram escolhidos os desfechos mais frequentes nos ensaios clínicos avaliados e em estudos publicados anteriormente. Por esse motivo, foram selecionados o DLQI, SF-36 MCS e SF-36 PCS.

### 5.1 Meta-análises de comparações diretas

Dentre os 15 ensaios clínicos incluídos na avaliação quantitativa, 4 comparam adalimumabe e placebo<sup>38, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82</sup>; 2 etanercepte e placebo<sup>95, 97, 98, 101</sup>; 1 golimumabe e placebo<sup>104</sup>; 6 infliximabe e placebo<sup>19, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123</sup> e 2 ustequinumabe e placebo<sup>19, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133</sup>. Como resultados, foram incluídos 6557 pacientes com psoríase moderada a grave e tratados com imunobiológicos sistêmicos, sendo que 63% dos pacientes são homens e a idade média foi de 46,1 anos. A duração média do tratamento foi de 12 semanas. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos, avaliada por meio da escala de Jadad, obteve o valor médio foi 4,4. Os detalhes das características dos estudos encontram-se no quadro 7.

QUADRO 7 – Características dos estudos incluídos nas meta-análises diretas e comparações de múltiplos tratamentos

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	Crítérios de inclusão
Asahina 2010	4	169	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Diagnóstico há $\geq 6$ meses; estável há pelo menos 2 meses; PASI $\geq 12$ ou BSA $\geq 10$
Genovese 2007	4	100	Adalimumabe	40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Paciente com $\geq 18$ anos; com $\geq 3$ articulações inchadas e $\geq 3$ tenras ou dolorosas articulações
REVEAL	5	1212	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 16 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há $\geq 6$ meses; Psoríase em placa; BSA $\geq 10\%$ ; PASI $\geq 12$
Shikiar 2006	3	147	Adalimumabe	80mg e posterior 40mg EOW - 12 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há $\geq 1$ ano, Psoríase em placa; BSA $\geq 5$
Mease 2004	4	205	Etanercepte	25mg TW - 12 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Artrite psoriática com pelo menos 3 articulações inchadas e 3 articulações tenras; Psoríase em placa com lesão alvo de qualificação (de pelo menos 2 cm de diâmetro)
Papp 2005	5	583	Etanercepte	50mg TW - 12 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase em placa; BSA $\geq 10\%$ ; PASI $\geq 10$
Kavanaugh 2009	4	405	Golimumabe	50mg EOW - 16 semanas	SF-36 PCS	Psoríase ativa; 3 articulações inchadas e 3 articulações tenras; fator reumatóide negativo; pelo menos um tipo de psoríase; placa de 2 cm de diâmetro
Bissonette 2011	5	24	Infliximabe	5mg/kg/ semana - 14 semanas	DLQI	Paciente com $\geq 18$ anos; psoríase palmoplantar; m-PPASI $\geq 10\%$

Ensaio	Jadad	N	Intervenção	Posologia - duração do tratamento	DRP	Crterios de inclusão
EXPRESS I	5	378	Infliximabe	5mg/kg/ semana - 10 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase ≥ 6 meses, Psoríase em placa; BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12
EXPRESS II	5	835	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase em placa; BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12
Gottlieb 2004	5	249	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	DLQI	Paciente com ≥ 18 anos; diagnóstico há ≥ 6 meses; PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%; candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica
IMPACT II	4	200	Infliximabe	3mg/kg/ semana, 5mg/kg/ semana - 10 semanas	SF-36 PCS e SF-36 MCS	Diagnóstico há ≥ 6 meses; pelo menos 5 articulações ou tendões inchados; PCR ≥ 15mg/l
Torii 2010	4	54	Infliximabe	5mg/kg/week - 10 weeks	DLQI	Psoríase em placa; BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12
PHOENIX I	5	766	Ustequinumabe	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas - 12 semanas	DLQI, SF-36 PCS e SF-36 MCS	Psoríase há ≥ 6 meses, PASI ≥ 12, BSA ≥ 10%, candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica
PHOENIX II	4	1230	Ustequinumabe	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas - 12 semanas	DLQI	BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10

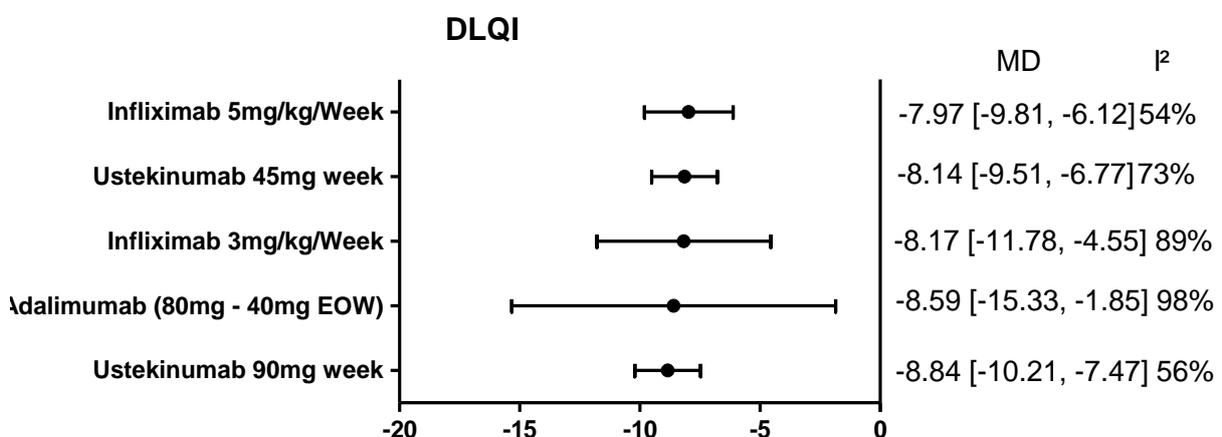
EOW: *every other week* = posologia de uso da medicação a cada quinze dias (semana sim, semana não); BSA: *body surface area* = metodologia que avalia o acometimento do paciente com psoríase a partir da área corporal afetada <sup>131</sup>; TW: *twice weekly* = posologia de tomada da medicação duas vezes por semana; m-PPPASI: *modified Palmo-Plantar Psoriasis Area Severity Index* = modificação no Índice de Gravidade de Psoríase Palmo-Plantar <sup>132</sup>

Como citado anteriormente, na disponibilidade de mais de um estudo por medicamento para cada desfecho, foram realizadas meta-análises diretas. Os gráficos de floresta desses resultados encontram-se nos apêndices de 4 a 6. Abaixo são apresentados os resultados agrupados dos ensaios clínicos e efeitos globais das meta-análises diretas feitas por esse estudo.

### 5.1.1 DLQI

Considerando o desfecho DLQI, o tratamento que atingiu a maior redução do escore e, com isso, o melhor resultado na qualidade de vida do paciente foi o ustekinumabe 90 mg/semana (DM -8,84, 95% IC -10,21; -7,47). Para esse resultado, o imunobiológico com pior resultado foi o infliximabe 5 mg/kg/semana (DM -7,97, 95% IC -9,81; -6,12) (Fig. 8). No entanto, não há diferença estatística significativa entre os resultados, visto que os intervalos de confiança se sobrepõem. Ao todo, foram incluídos 10 estudos comparando imunobiológicos ao placebo para este desfecho, destes 4 estudos avaliam o adalimumabe (e as doses 80mg → 40mg e 40 mg foram agrupadas), 4 infliximabe e 2 ustekinumabe. Juntos, eles totalizam 4786 pacientes. A duração do tratamento variou de 10 a 16 semanas.

FIG. 8 – Análise de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o desfecho DLQI



O gráfico mostra os resultados de meta-análises de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o desfecho DLQI. As mudanças observadas no DLQI após o tratamento são mostradas em termos de diferença média e com intervalo de confiança (IC) de 95%. Resultados negativos indicam redução no escore, correspondente a um aumento na qualidade de vida relacionada à saúde e percebida pelo paciente. Os resultados de I<sup>2</sup> indicam as porcentagens de heterogeneidade encontradas para cada meta-

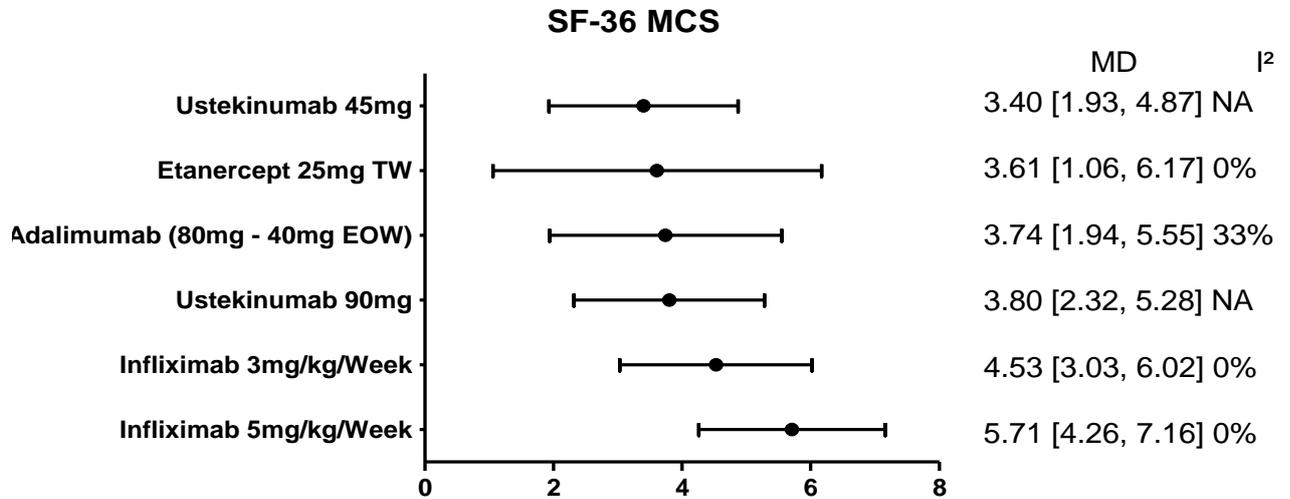
análise. EOW: *every other week* = posologia de utilização do tratamento a cada quinze dias (semana sim, semana não).

### 5.1.2 SF-36 (MCS e PCS)

Considerando o componente mental (MCS), o resultado do ustequimumabe 45 mg/kg/semana também foi inferior ao dos demais medicamentos (DM 3,40, 95% IC 1,93; 4,97). O melhor resultado foi observado para o infliximabe 5 mg/kg/semana (DM 5,71, 95% IC 4,26; 7,16). No entanto, não há diferença estatística significativa entre os resultados, visto que os intervalos de confiança se sobrepõem. Ao todo, foram incluídos 10 estudos comparando imunobiológicos ao placebo para o desfecho MCS, destes 4 estudos avaliam o adalimumabe (e as doses 80mg → 40mg e 40 mg foram agrupadas), 2 etanercepte, 3 infliximabe e 1 ustequimumabe. Juntos, totalizam 4595 pacientes. A duração do tratamento variou de 10 a 16 semanas.

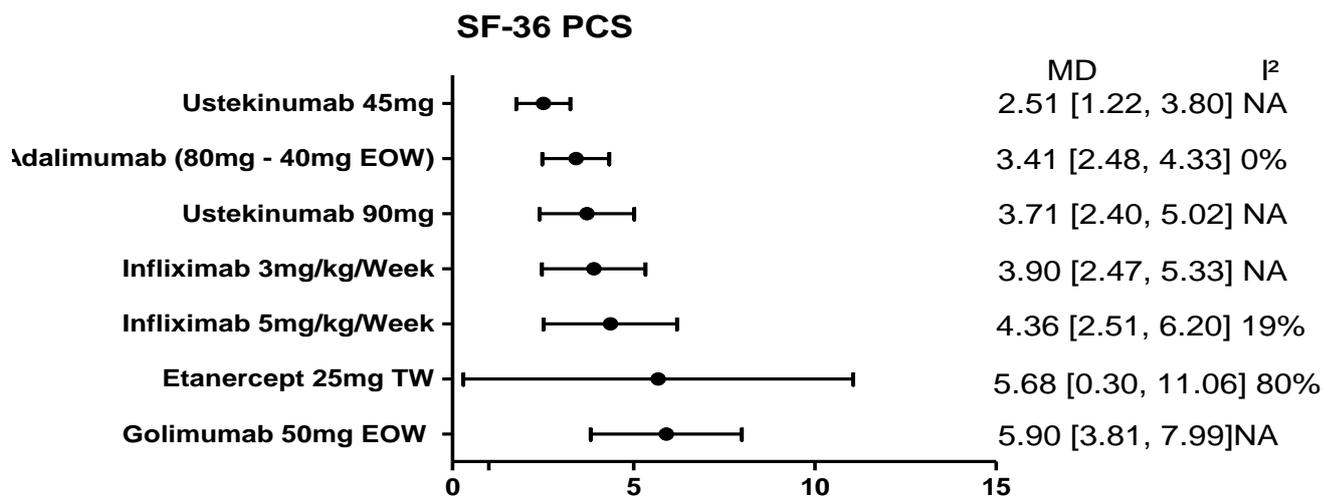
Para o componente físico (PCS) do desfecho SF-36, golimumabe foi o imunobiológico que atingiu o melhor resultado (DM 5,90, 95% IC 3,81; 7,99). Já o medicamento com pior resultado foi o ustequimumabe 45 mg/kg/semana (DM 2,51, 95% IC 1,22; 3,80). No entanto, não há diferença estatística significativa entre os resultados, visto que os intervalos de confiança se sobrepõem. Para o desfecho PCS, foram incluídos 11 estudos comparando imunobiológicos ao placebo, destes 4 estudos avaliam o adalimumabe (e as doses 80mg → 40mg e 40 mg foram agrupadas), 2 etanercepte, 1 golimumabe, 3 infliximabe e 1 ustequimumabe. Juntos, totalizam 5000 pacientes. A duração do tratamento variou de 10 a 16 semanas. Os gráficos de floresta com os resultados das meta-análises dos DRP estão representadas nas Figuras 9 e 10.

FIG. 9 – Análise de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o desfecho SF – 36, componente mental



O gráfico mostra os resultados de ensaios clínicos e meta-análises de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o componente mental do desfecho SF-36 (SF-36 MCS). Assim como no gráfico do DLQI, as mudanças observadas após o tratamento são mostradas em termos de diferença média e com intervalo de confiança (IC) de 95%. Ao contrário do DLQI, resultados positivos indicam aumento no escore, correspondente, também, a um aumento na qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelo paciente. EOW: *every other week* = posologia de uso da medicação a cada quinze dias (semana sim, semana não); NA = não aplicável, pois há apenas um estudo que avalia o desfecho. TW: *twice weekly* = posologia de tomada da medicação duas vezes por semana.

FIG. 10 – Análise de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o desfecho SF – 36, componente físico



O gráfico mostra os resultados de ensaios clínicos e meta-análises de comparações diretas entre imunobiológicos e placebo para o componente físico do desfecho SF-36 (SF-36 PCS). Ao contrário do DLQI, resultados positivos indicam aumento no escore, correspondente, também, a um aumento na qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelo paciente. EOW: *every other week* = posologia de uso

da medicação a cada quinze dias (semana sim, semana não); NA = não aplicável, pois há apenas um estudo que avalia o desfecho. TW: *twice weekly* = posologia de tomada da medicação duas vezes por semana.

Pode-se observar que todos os imunobiológicos foram superiores ao placebo nas comparações diretas, à exceção do etanercepte 25mg para o desfecho SF-36 PCS, onde o resultado de intervalo de confiança cruza a linha de nulidade (que no software RevMan é no número 1). No entanto, conforme se observa pela superposição dos intervalos de confiança, não foi possível identificar diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos entre os medicamentos, nos três desfechos avaliados, com exceção do resultado de ustequinumabe 45mg e golimumabe 50mg EOW, comparados ao placebo, no desfecho SF-36 PCS. Nesse caso, os intervalos de confiança dos dois medicamentos não se sobrepõem e, dessa forma, podemos afirmar que a diferença é estatisticamente significativa.

## 5.2 Comparação de múltiplos tratamentos

### 5.2.1 DLQI

O modelo de comparação de múltiplos tratamentos gera dois tipos de valores relacionados à eficácia dos medicamentos: a tabela de comparações par-a-par e o ranqueamento dos medicamentos. A primeira expressa o efeito global na medida de efeito diferença da média e seu intervalo de credibilidade. Vale ressaltar que o resultado negativo sinaliza uma melhoria na qualidade de vida, visto que para o desfecho DLQI o resultado “zero” é o melhor valor que pode ser obtido. A rede de evidências gerada pelo MTC encontra-se no apêndice 7.

Os resultados de comparações par-a-par (quadro 8) demonstram que o adalimumabe 80mg → 40mg é superior em termos absolutos a todos os outros medicamentos imunobiológicos. No entanto, os resultados não são estatisticamente significantes. Os resultados de ranqueamento (tabela 1) confirmam a tendência apresentada no modelo de comparações par-a-par e sugerem que o adalimumabe 40mg com dose de ataque de 80mg possui a maior probabilidade (42%) de ser o melhor tratamento, quando consideramos o desfecho DLQI. A segunda maior probabilidade é do ustequinumabe 90mg (23%), seguido do ustequinumabe 45mg (21%).

QUADRO 8 - Modelo de consistência da comparação de múltiplos tratamentos de imunobiológicos para o desfecho DLQI

Adalimumabe (80 mg → 40mg)						
-9,03 (-24,48;6,41)	Adalimumabe 40mg					
-4,09 (-16,11; 7,93)	4,94 (-11,16; 21,05)	Infliximabe 3mg/kg/semana				
-3,76 (-15,01; 7,50)	5,28 (-10,23; 20,79)	0,33 (-8,78; 9,44)	Infliximabe 5mg/kg/semana			
-10,67 (-18,52; -2,82)	-1,63 (-14,88; 11,61)	-6,58 (-15,66; 2,50)	-6,91 (-14,95; 1,13)	Placebo		
-2,66 (-15,01; 9,69)	6,37 (-9,96; 22,70)	1,43 (-11,79; 14,64)	1,10 (-11,41; 13,60)	8,01 (-1,55; 17,56)	Ustekinumabe 45mg	
-2,11 (-14,38; 10,16)	6,92 (-9,34; 23,19)	1,98 (-11,11; 15,07)	1,65 (-10,75; 14,05)	8,56 (-0,87; 17,99)	0,55 (-8,87; 9,97)	Ustekinumabe 90mg

A tabela de comparações par-a-par apresenta os resultados da comparação entre o medicamento da coluna versus o da linha. Por se tratar de uma avaliação do desfecho DLQI, os valores negativos indicam uma melhoria na qualidade de vida, avaliada pelo efeito global de diferença de médias. Entre parênteses encontram-se os resultados do intervalo de credibilidade de 95%. Por exemplo: O Adalimumabe 80mg → 40mg gera uma melhora de 9,03 pontos comparado ao Adalimumabe 40mg, com interalo de credibilidade de -24,48 a 6,41.

TABELA 1 – Ranking gerado a partir de comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho DLQI

Medicamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7
Placebo	0,51	0,40	0,07	0,02	0,00	0,00	0,00
Adalimumabe 40mg	0,37	0,25	0,11	0,09	0,06	0,06	0,05
Infliximabe 3mg/kg/semana	0,04	0,11	0,23	0,21	0,17	0,14	0,10
Infliximabe 5mg/kg/semana	0,02	0,09	0,22	0,25	0,19	0,15	0,08
Ustequinumabe 45mg	0,03	0,07	0,16	0,18	0,21	0,21	0,14
Ustequinumabe 90mg	0,02	0,06	0,13	0,16	0,20	0,23	0,21
Adalimumabe 80mg → 40mg	0,00	0,02	0,07	0,10	0,17	0,21	0,42

O ranking mostra a probabilidade de determinado medicamento ocupar cada classificação de ranqueamento gerado a partir da comparação de múltiplos tratamentos. Para o desfecho DLQI, o rank 1 sinaliza a pior resultado e o 7, o melhor.

### 5.2.2 SF - 36 MCS

Os resultados de comparações par-a-par (quadro 9) demonstram que o Infliximabe 5 mg/kg é superior a todos os outros medicamentos imunobiológicos e ao placebo. Os únicos valores estatisticamente significantes são de adalimumabe 80mg → 40mg, infliximabe 3mg/kg e infliximabe 5mg/kg versus placebo. Cabe recordar que o resultado positivo sinaliza uma melhoria na qualidade de vida para o desfecho SF-36. A rede de evidências gerada pelo MTC encontra-se no apêndice 8.

Para o componente mental do desfecho SF - 36, o ranqueamento (tabela 2) sugere que o infliximabe 5mg/kg/semana possui a maior probabilidade (34%) de ser o melhor tratamento. A segunda maior probabilidade é do infliximabe 3mg/kg/semana (28%), seguido do adalimumabe dose de ataque de 80mg e continuação com 40mg (22%).

QUADRO 9 - Modelo de consistência da comparação de múltiplos tratamentos de imunobiológicos para o desfecho SF-36 MCS

Adalimumabe (80mg → 40mg)							
2,69 (-3,09; 8,47)	Adalimumabe 40mg						
1,56 (-4,96; 8,08)	-1,13 (-8,54; 6,27)	Etanercepte 25mg TW					
-0,27 (-5,25; 4,70)	-2,97 (-9,12; 3,18)	-1,83 (-8,65; 4,98)	Infliximabe 3mg/kg/semana				
-0,87 (-4,95; 3,21)	-3,56 (-9,07; 1,95)	-2,43 (-8,62; 3,76)	-0,59 (-4,40; 3,21)	Infliximabe 5mg/kg/semana			
4,42 (1,49; 7,36)*	1,73 (-3,17; 6,63)	2,86 (-2,79; 8,51)	4,69 (0,83; 8,56)*	5,29 (2,63; 7,94)*	Placebo		
1,04 (-3,98; 6,07)	-1,65 (-8,02; 4,72)	-0,52 (-7,50; 6,46)	1,32 (-4,28; 6,91)	1,91 (-2,93; 6,75)	-3,38 (-7,44; 0,69)	Ustequinumabe 45mg	
0,62 (-4,32; 5,55)	-2,08 (-8,45; 4,30)	-0,94 (-7,94; 6,05)	0,89 (-4,69; 6,46)	1,48 (-3,32; 6,29)	-3,80 (-7,79; 0,18)	-0,43 (-4,57; 3,72)	Ustequinumabe 90mg

A tabela de comparações par-a-par apresenta os resultados da comparação entre o medicamento da coluna versus o da linha. Por se tratar de uma avaliação do desfecho SF-36, os valores positivos indicam uma melhoria na qualidade de vida, avaliada pelo efeito global de diferença de médias. Entre parênteses encontram-se os resultados do intervalo de credibilidade de 95%. Os valores sinalizados pelo “\*” são aqueles considerados estatisticamente significantes, ou seja, há diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos comparados. Por exemplo: o adalimumabe 80mg → 40mg gera uma melhora na qualidade de vida 4,42 pontos a mais que o placebo, com intervalo de credibilidade entre 1,49 e 7,36, sendo este resultado estatisticamente significativo. TW: *twice weekly* = posologia de utilização da medicação duas vezes por semana

TABELA 2 – Ranking gerado a partir comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho SF-36, componente MCS

Medicamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8
Infliximabe 5mg/kg/semana	0,34	0,27	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,00
Infliximabe 3mg/kg/semana	0,19	0,28	0,18	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01
Adalimumabe 80mg → 40mg	0,13	0,16	0,22	0,24	0,14	0,09	0,02	0,00
Ustequinumabe 90mg	0,09	0,11	0,15	0,19	0,20	0,14	0,09	0,02
Ustequinumabe 45mg	0,06	0,08	0,12	0,17	0,26	0,20	0,09	0,03
Adalimumabe 40mg	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,23	0,30	0,17
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,06	0,29	0,63
Etanercepte 25mg	0,16	0,07	0,09	0,09	0,11	0,18	0,17	0,13

O ranking mostra a probabilidade de determinado medicamento ocupar cada classificação de ranqueamento gerado a partir da comparação de múltiplos tratamentos. Para o desfecho SF-36, o rank 1 sinaliza a melhor resposta e o 8, a pior.

### 5.2.3 SF - 36 PCS

Os resultados de comparações par-a-par (quadro 10) demonstram que o etanercepte 25mg é superior a todos os outros medicamentos imunobiológicos e ao placebo. Os únicos valores estatisticamente significantes são de adalimumabe 80mg → 40mg, etanercepte 25mg, golimumabe, infliximabe 3mg/kg e infliximabe 5mg/kg versus placebo. Cabe recordar que o resultado positivo sinaliza uma melhoria na qualidade de vida para o desfecho SF-36. A rede de evidências gerada pelo MTC encontra-se no apêndice 9.

Considerando o componente físico do desfecho SF-36, o ranqueamento (tabela 3) sugere que o etanercepte 25mg duas vezes por semana possui a maior probabilidade (77%) de ser o melhor tratamento. A segunda maior probabilidade é do golimumabe (49%), seguido do infliximabe 5mg/kg/semana (30%).

QUADRO 10 – Modelo de consistência da comparação de múltiplos tratamentos de imunobiológicos para o desfecho SF-36 PCS

Adalimumabe (80mg→40mg)								
0,78 (-4,27; 5,83)	Adalimumabe 40mg							
-4,96 (-10,54; 0,61)	-5,74 (-12,53; 1,05)	Etanercepte 25mg TW						
-2,26 (-6,96; 2,44)	-3,04 (-9,27; 3,19)	2,70 (-3,81; 9,21)	Golimumabe					
-0,70 (-4,67; 3,26)	-1,48 (-6,98; 4,02)	4,26 (-1,71; 10,22)	1,56 (-3,72; 6,83)	Infliximabe 3mg/kg/semana				
-1,15 (-4,37; 2,06)	-1,93 (-6,97; 3,11)	3,81 (-1,72; 9,34)	1,11 (-3,59; 5,80)	-0,45 (-3,71; 2,81)	Infliximabe 5mg/kg/semana			
3,61 (1,29; 5,93)*	2,83 (-1,68; 7,35)	8,57 (3,52; 13,63)*	5,87 (1,75; 9,99)*	4,32 (1,08; 7,55)*	4,76 (2,53; 6,99)*	Placebo		
1,11 (-3,04; 5,25)	0,33 (-5,36; 6,02)	6,07 (-0,04; 12,18)	3,37 (-1,97; 8,70)	1,81 (-2,92; 6,54)	2,26 (-1,89; 6,41)	-2,50 (-5,96; 0,95)	Ustequinumabe 45mg	
-0,10 (-4,22; 4,03)	-0,87 (-6,55; 4,80)	4,87 (-1,24; 10,97)	2,16 (-3,12; 7,54)	0,61 (-4,14; 5,35)	1,06 (-3,06; 5,17)	-3,71 (-7,14; -0,27)	-1,20 (-4,67; 2,26)	Ustequinumabe 90mg

A tabela de comparações par-a-par apresenta os resultados da comparação entre o medicamento da coluna versus o da linha. Por se tratar de uma avaliação do desfecho SF-36, os valores positivos indicam uma melhoria na qualidade de vida, avaliada pelo efeito global de diferença de médias. Entre parênteses

encontram-se os resultados do intervalo de credibilidade de 95%. Os valores sinalizados pelo “\*” são aqueles considerados estatisticamente significantes, ou seja, há diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos comparados. Por exemplo: o adalimumabe 80mg → 40mg gera uma melhora na qualidade de vida 3,61 pontos a mais que o placebo, com intervalo de credibilidade entre 1,29 e 5,03, sendo este resultado estatisticamente significativo. TW: *twice weekly* = posologia de utilização da medicação duas vezes por semana.

TABELA 3 – Ranking gerado a partir de comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho SF-36, componente PCS

Medicamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9
Etanercepte 25mg TW	0,77	0,12	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,00	0,00
Golimumabe	0,14	0,49	0,12	0,09	0,06	0,05	0,03	0,02	0,01
Infliximabe 5mg/kg/semana	0,02	0,13	0,30	0,27	0,15	0,09	0,03	0,01	0,00
Infliximabe 3mg/kg/semana	0,02	0,10	0,20	0,23	0,19	0,12	0,08	0,04	0,01
Adalimumabe 80mg → 40mg	0,01	0,03	0,08	0,16	0,22	0,25	0,17	0,08	0,00
Ustequinumabe 90mg	0,02	0,06	0,13	0,12	0,20	0,22	0,18	0,07	0,02
Ustequinumabe 45mg	0,01	0,02	0,03	0,04	0,06	0,13	0,30	0,37	0,05
Adalimumabe 40mg	0,02	0,07	0,10	0,07	0,09	0,13	0,17	0,28	0,08
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,13	0,83

O ranking mostra a probabilidade de determinado medicamento ocupar cada classificação de ranqueamento gerado a partir da comparação de múltiplos tratamentos. Para o desfecho SF-36, o rank 1 sinaliza a melhor resposta e o 9, a pior. TW: *twice weekly* = posologia de duas vezes por semana

Os resultados obtidos para os três desfechos diferem quanto às posições ocupadas pelos medicamentos, ou seja, um biológico que possui maior probabilidade de ser o primeiro lugar no *ranking* de um dos desfechos não apresentou mesmo comportamento nos demais, como é possível verificar na tabela 4. Para o desfecho DLQI o adalimumabe 80mg → 40mg apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento. Para o componente mental (MCS) do SF-36, o melhor resultado foi observado para o Infliximabe 5mg/kg/semana, enquanto para o componente físico (PCS)

do SF-36, o Etanercepte 25mg apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento.

TABELA 4 – Posição de cada medicamento no ranking dos três desfechos avaliados nas comparações de múltiplos tratamentos

<b>Medicamento</b>	<b>Desfechos</b>		
	<b>DLQI</b>	<b>SF-36 MCS</b>	<b>SF-36 PCS</b>
Adalimumabe 80mg → 40mg	1	3	5
Ustequinumabe 90mg	2	4	6
Ustequinumabe 45mg	3	5	7
Infliximabe 5mg/kg/semana	4	1	3
Infliximabe 3mg/kg/semana	5	2	4
Adalimumabe 40mg	6	3	5
Etanercepte 25mg	NA	8	1
Golimumabe 50mg	NA	NA	2

NA: desfecho não avaliado em ensaio clínico

Ainda, dispondo de todos os resultados obtidos pelas meta-análises diretas (as quais indicam qual o medicamento apresenta o melhor resultado frente ao placebo) e indiretas (as quais geram o ranqueamento dos medicamentos com probabilidade de serem as melhores escolhas terapêuticas), podemos agrupar e comparar os resultados, visualizando o comportamento de cada medicamento, dependendo do desfecho e tipo de meta-análise estudada (Tabela 5).

TABELA 5 – Comparação dos resultados obtidos a partir de meta-análises diretas e de múltiplos tratamentos de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave

Posição	Desfechos					
	DLQI		SF-36 MCS		SF-36 PCS	
	Direta	MTC	Direta	MTC	Direta	MTC
1	USQ 90	ADA DA	IFX 5	IFX 5	GLB 50	ETA 25
2	ADA DA	USQ 90	IFX 3	IFX 3	ETA 25	GLB 50
3	IFX 3	USQ 45	USQ 90	ADA DA	IFX 5	IFX 5
4	USQ 45	IFX 5	ADA DA	USQ 90	IFX 3	IFX 3
5	IFX 5	IFX 3	ETA 25	USQ 45	USQ 90	ADA DA
6		ADA 40	USQ 45	ADA 40	ADA DA	USQ 90
7		PLCEBO		PLCEBO	USQ 45	USQ 45
8				ETA 25		ADA 40
9						PLCEBO

A tabela agrupa os resultados da avaliação dos medicamentos nas duas metodologias utilizadas. Os resultados de meta-análise direta não são dados de ranqueamento, mas na posição 1 estão os medicamentos com maior efeito global comparado ao placebo e assim sucessivamente. As posições dos medicamentos avaliados por MTC correspondem às posições probabilísticas geradas no ranqueamento. MTC: comparação de múltiplos tratamentos; ADA DA: Adalimumabe com dose de ataque de 80mg e posterior acompanhamento de 40mg; ADA 40: Adalimumabe 40mg; ETA 25: Etanercepte 25mg; GLB 50: Golimumabe 50mg; IFX 3: Infliximabe 3mg; IFX 5: Infliximabe 5mg; PLCEBO: Placebo; USQ 45: Ustequinumabe 45mg; USQ 90: Ustequinumabe 90mg.

### 5.3 Análises de sensibilidade

#### 5.3.1 Meta-análises diretas

### 5.3.1.1 DLQI

Para o desfecho DLQI, todas as meta-análises diretas realizadas apresentaram heterogeneidade alta, ou seja,  $I^2$  superior à 50%. Por tal motivo, foram realizadas análises de sensibilidade, visando verificar a influência dos estudos incluídos na meta-análise e se estes possuíam características metodológicas que justificassem os resultados discrepantes. As análises de sensibilidade dos medicamentos infliximabe e adalimumabe encontram-se na Tabela 8. Não foi possível realizar a análise de sensibilidade da meta-análise comparando ustequinumabe com placebo, pois ela é formada por apenas dois estudos.

### 5.3.1.2 SF-36 MCS

Ao avaliarmos os valores de  $I^2$  das meta-análises para o desfecho SF-36 MCS, observamos que para etanercepte, infliximabe 3mg/kg/semana e infliximabe 5mg/kg/semana o valor de  $I^2$  foi igual a zero. Para o adalimumabe 80mg → 40mg, o valor de  $I^2$  (33%) é considerado intermediário. Ou seja, para tais resultados, não há necessidade de realização de análises de sensibilidade. Os valores de  $I^2$  de ustequinumabe 45mg e 90mg não foram calculados, visto que há apenas um estudo que avalia o desfecho DLQI no tratamento com esse medicamento, em ambas as dose.

TABELA 6 – Análise de sensibilidade das meta-análises com  $I^2 > 50\%$  para o desfecho DLQI

Tratamento	Estudos que influenciaram no $I^2$	DM (95%IC) Antes da remoção	$I^2$ (%)	DM (95%IC) Após remoção	$I^2$ (%)	Características do estudo
Adalimumabe	Genovese 2007	-8.59 (-15.33 , -1.85)	98	-4.78 (-5.75 , -3.82 )	14	Após a realização de diversas combinações de análise de sensibilidade, a heterogeneidade foi considerada baixa apenas após a remoção hipotética concomitante de dois estudos da meta-análise, Genovese 2007 e Shikiar 2006. O motivo plausível está relacionado com diferenças metodológicas quando comparamos à outros estudos incluídos, visto que em Genovese não há a utilização de dose de ataque (Adalimumabe 80mg ao começo do tratamento). Tal ausência pode influenciar na resposta do paciente, o qual pode não atingir o mesmo resultado que ocorre no grupo que recebe a dose de ataque.
	Shikiar 2006					Shikiar 2006 difere dos outros estudos em seu critério de inclusão. Outros estudos incluem pacientes com BSA > 10, mas Shikiar aceita paciente com BSA > 5. Dessa forma, no estudo de Shikiar, podem ser incluídos pacientes com psoríase menos severa e mais responsiva ao tratamento, o que justifica a medida de efeito resultante.
Infliximabe	Bissonnette 2011	-8.17 (-11.78 , -4.55)	89	-9.18 (-10.67 , -7.68)	39	Bissonnette 2011 é um estudo de pacientes com psoríase palmoplantar, os quais podem responder de forma diferente ao tratamento, justificando sua influência na heterogeneidade.

### 5.3.1.3 SF-36 PCS

Ao avaliarmos os valores de  $I^2$  das meta-análises para o desfecho SF-36 PCS, observamos que para adalimumabe 80mg → 40mg o valor de  $I^2$  foi igual a zero. Para o infliximabe 5mg/kg/semana, o valor de  $I^2$  (19%) é considerado baixo. Ou seja, para tais resultados, não há necessidade de realização de análises de sensibilidade. Os valores de  $I^2$  de ustequinumabe 45mg e 90mg, infliximabe 3mg/kg/semana e golimumabe 50mg não foram calculados, visto que há apenas um estudo que avalia o desfecho SF-36 PCS no tratamento com esses medicamentos. Não foi possível realizar a análise de sensibilidade da meta-análise comparando etanercepte 25mg com placebo ( $I^2 = 80\%$ ), pois ela é formada por apenas dois estudos.

As suposições levantadas como possíveis causadas da heterogeneidade estão de acordo com os fatores sugeridos por Sutton *et al.* (sem ano) como possíveis formas nas quais ensaios clínicos incluídos em uma meta-análise e aparentemente semelhantes entre si podem diferir, gerando heterogeneidade nos resultados<sup>63</sup>. Dentre eles, os autores citaram diferenças nos critérios de inclusão e exclusão e variação no grupo controle ou nas intervenções (ex.: doses, timing e marca). Os autores ainda elencam questões inerentes à pesquisa que também podem interferir nos resultados, mas algumas delas não são publicadas em artigos e são de difícil mensuração ou avaliação em análise de heterogeneidade, tais como diferenças no estado inicial dos pacientes disponíveis; variação na qualidade do desenho e execução, com viés ou imprecisão na estimativa individual do efeito do tratamento; variação nas análises, especialmente no manejo de retiradas, abandonos e *cross-over*<sup>63</sup>.

## 5.3.2 Comparação de múltiplos tratamentos

### 5.3.2.1 DLQI

A avaliação de sensibilidade deve ser realizada a partir dos dados gerados pelo *node split*, em que o p valor nos representa a presença ou não de inconsistência na meta-análise. O resultado de *node split* para o desfecho DLQI

está representado na tabela 7 e nos mostra que os resultados das comparações dos efeitos diretos e indiretos são concordantes (todos os p valores são maiores que 0,05) e, portanto, os resultados das comparações de múltiplos tratamentos são consistentes.

TABELA 7 – Avaliação de *node split* da comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho DLQI

Medicamento	Efeito direto	Efeito indireto	p valor
Placebo w.Infliximabe 3mg/kg/week	7,41 (-3,10; 17,49)	1,19 (-15,89; 18,15)	0,49
Placebo w.Infliximabe 5mg/kg/week	6,89 (-1,47; 14,88)	1,19 (-41,55; 44,55)	0,8
Infliximabe 5mg/kg/week w.Infliximabe 3mg/kg/week	-1,23 (-11,33; 9,08)	4,69 (-12,18; 21,82)	0,51
Ustequinumabe 90_Ustekinumabe 45mg	-0,66 (-10,43;9,09)	3,67 (-39,69; 48,15)	0,84
Ustekinumabe 45mg_Placebo	-7,94 (-17,55; 1,86)	-4,44 (-48,34; 40,33)	0,88
Ustekinumabe 90mg_Placebo	-8,63 (-18,14; 1,06)	-3,24 (-47,59; 42,05)	0,82

O node split é gerado apenas para comparações que possuam dados primários de efeitos diretos (ensaios clínicos *head-to-head*, ou seja, que avaliem os efeitos dos tratamentos ativos entre si e não comparados ao placebo). O efeito indireto é calculado a partir da rede de evidência. Os resultados dos efeitos (direto e indireto) são apresentados como diferença da média e intervalo de credibilidade de 95% (CrI 95%). A avaliação de múltiplos tratamentos compara e verifica a concordância entre os valores dos efeitos diretos e indiretos, resultado que se dá a partir do resultado do p valor. Caso o p valor seja inferior à 0,05, considera-se que há inconsistência no nó, o que pode comprometer a confiabilidade da evidência.

### 5.3.2.2 SF-36 MCS

O resultado de *node split* para o desfecho SF-36 MCS está representado na tabela 8 e, assim como para o DLQI, nos mostra que os resultados das comparações dos efeitos diretos e indiretos são concordantes (todos os p valores são maiores que 0,05) e, portanto, os resultados das comparações de múltiplos tratamentos são consistentes.

TABELA 8 – Avaliação de *node split* da comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho SF-36 MCS

<b>Medicamento</b>	<b>Efeito direto</b>	<b>Efeito indireto</b>	<b>p valor</b>
Placebo w.Infliximabe 3mg/kg/week	-4,81 (-10,88; 1,38)	-4,21 (-11,59; 3,64)	0,81
Placebo w.Infliximabe 5mg/kg/week	-5,17 (-7,85; -2,24)	-0,41 (-40,16; 42,82)	0,85
Infliximabe 5mg/kg/week w.Infliximabe 3mg/kg/week	0,70 (-5,34; 6,90)	0,26 (-7,54; 7,69)	0,88
Ustekinumabe 90_Ustekinumabe 45mg	0,53 (-4,37; 5,10)	-3,90 (-44,12; 41,45)	0,86
Ustekinumabe 45mg_Placebo	3,38 (-1,30; 8,12)	4,66 (-33,01; 42,50)	0,95
Ustekinumabe 90mg_Placebo	3,88 (-0,70; 8,23)	1,25 (-40,01; 39,01)	0,93

O *node split* é gerado apenas para comparações que possuam dados primários de efeitos diretos (ensaios clínicos *head-to-head*, ou seja, que avaliem os efeitos dos tratamentos ativos entre si e não comparados ao placebo). O efeito indireto é calculado a partir da rede de evidência. Os resultados dos efeitos (direto e indireto) são apresentados como diferença da média e intervalo de credibilidade de 95% (CrI 95%). A avaliação de múltiplos tratamentos compara e verifica a concordância entre os valores dos efeitos diretos e indiretos, resultado que se dá a partir do resultado do p valor. Caso o p valor seja inferior à 0,05, considera-se que há inconsistência no nó, o que pode comprometer a confiabilidade da evidência.

### 5.3.2.3 SF-36 PCS

O resultado de *node split* para o desfecho SF-36 PCS está representado na tabela 9 e, assim como para o SF-36 MCS, nos mostra que os resultados das comparações dos efeitos diretos e indiretos são concordantes (todos os p valores são maiores que 0,05) e, portanto, os resultados das comparações de múltiplos tratamentos são consistentes.

TABELA 9 – Avaliação de *node split* da comparação de múltiplos tratamentos para o desfecho SF-36 PCS

<b>Medicamento</b>	<b>Efeito direto</b>	<b>Efeito indireto</b>	<b>p valor</b>
Placebo w.Infliximabe 3mg/kg/week	-3,99 (-8,09; 0,41)	-5,60 (-10,47; 0,02)	0,44
Placebo w.Infliximabe 5mg/kg/week	-4,69 (-7,01; -2,57)	-8,83 (-48,10; 32,40)	0,85
Infliximabe 5mg/kg/week w.Infliximabe 3mg/kg/week	-0,06 (-4,63; 4,58)	1,56 (-4,34; 7,23)	0,44
Ustequinumabe 90_Ustekinumabe 45mg	1,27 (-2,50; 4,84)	-1,09 (-42,00; 38,85)	0,92
Ustekinumabe 45mg_Placebo	2,54 (-1,19; 6,24)	8,33 (-33,62; 47,160)	0,82
Ustekinumabe 90mg_Placebo	3,78 (-0,03; 7,40)	0,11 (-47,16; 55,97)	0,86

O node split é gerado apenas para comparações que possuam dados primários de efeitos diretos (ensaios clínicos *head-to-head*, ou seja, que avaliem os efeitos dos tratamentos ativos entre si e não comparados ao placebo). O efeito indireto é calculado a partir da rede de evidência. Os resultados dos efeitos (direto e indireto) são apresentados como diferença da média e intervalo de credibilidade de 95% (CrI 95%). A avaliação de múltiplos tratamentos compara e verifica a concordância entre os valores dos efeitos diretos e indiretos, resultado que se dá a partir do resultado do p valor. Caso o p valor seja inferior à 0,05, considera-se que há inconsistência no nó, o que pode comprometer a confiabilidade da evidência.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos dos estudos incluídos nas meta-análises mostram que todos os medicamentos imunobiológicos geraram melhora nos desfechos relatados pelo paciente. Ainda, demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre as respostas de tais agentes para os três desfechos avaliados nas meta-análises diretas, à exceção do resultado de ustequinumabe 45mg e golimumabe 50mg EOW, comparados ao placebo, para o desfecho SF-36 PCS. A comparação de múltiplos tratamentos também não mostrou diferença entre os fármacos analisados para os três desfechos de qualidade de vida. Por outro lado, o resultado de ranqueamento revelou que para cada um dos três desfechos analisados (DLQI, SF-36 MCS e SF-36 PCS) as duas primeiras posições do ranking são ocupadas por diferentes imunobiológicos. Isso expõe uma diferença de perfil de eficácia entre os fármacos, de acordo com a abordagem adotada para medida da qualidade de vida relacionada à saúde.

Em termos absolutos, os resultados da meta-análise direta sugerem que o ustequinumabe 90mg/semana é o imunobiológico que produz maior mudança no DLQI escore, quando comparado ao placebo. Ele é seguido do adalimumabe e infliximabe 3mg/kg/semana. O aumento da dose do ustequinumabe para 90mg foi responsável por uma melhoria no resultado de DLQI. No entanto, o mesmo não aconteceu com o infliximabe, visto que o melhor resultado ocorreu com o uso de infliximabe 3mg/kg/semana, indicando que não há relação entre o aumento da dose e melhor resultado de qualidade de vida para este fármaco.

Revisões sistemáticas publicadas anteriormente encontraram diferentes resultados. Reich *et al.* (2008)<sup>19</sup> concluiu que o biológico com melhor resultado para o desfecho DLQI foi infliximabe, seguido de etanercepte, efalizumabe e alefacepte. No entanto, os medicamentos incluídos em tal estudo diferem dos adicionados nesta análise. Além disso, o autor utilizou uma unidade de medida diferente para o DLQI. Woolacott *et al.* (2006)<sup>21</sup> realizou uma comparação entre etanercepte e efalizumabe e os resultados foram gerados como média da porcentagem da redução do DLQI, mas em nosso estudo, extraímos dados de média da variação de

redução, sendo que tais resultados não são comparáveis. Boudreau *et al.* (2007)<sup>15</sup> não realizou meta-análise e os resultados são publicados conforme reportados nos ensaios clínicos, sendo que alguns utilizam a medida de redução de DLQI como pontos diminuídos e outros, como porcentagem de redução, e esta difere da unidade de medida utilizada neste estudo. Não foi possível encontrar estudos de revisão sistemática já publicados comparando imunobiológicos para o desfecho SF-36.

A avaliação da meta-análise direta do componente físico do desfecho SF-36 mostrou que o golimumabe apresentou em valores absolutos o maior efeito, quando comparado com o placebo, seguido do etanercepte. No entanto, o etanercepte apresentou o segundo pior resultado de mudança na média quando avaliado o componente mental do SF-36. Tal comportamento pode ser consequência das diferenças que existem entre os itens avaliados nos componentes. O escore físico está relacionado à capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral da saúde. Já o escore mental está ligado à saúde mental, aspectos emocionais, sociais e vitalidade<sup>134</sup>. Os resultados obtidos pelas meta-análises nos levam a acreditar que uma melhora no aspecto físico não leva, necessariamente, a um mesmo resultado no componente mental do SF-36 avaliado pelo paciente. O resultado do componente mental do golimumabe poderia corroborar tal suposição, porém o estudo incluído<sup>104</sup> não publicou o resultado do componente MCS. Ademais, o infliximabe foi, em ambas as doses incluídas na meta-análise direta, o imunobiológico com a maior medida de efeito quando avaliado o componente mental do SF-36 em termos absolutos. No entanto, apresentou resultado inferior ao do etanercepte e golimumabe, comparados ao placebo, quando avaliamos o componente físico (PCS), o que dá suporte à hipótese de que não há relação direta entre os resultados dos componentes físico e mental do SF-36.

Além da avaliação da mudança média ocorrida no escore do DLQI e do SF-36, uma análise complementar é a da Mínima Diferença Clínica Importante (*Minimal Clinically Important Difference - MCID*). Esta corresponde a um conceito relacionado com a “responsividade” ao tratamento e provê orientação àqueles que têm acesso a resultados de ensaios clínicos e questionam se as mudanças estatisticamente

significantes são clinicamente relevantes e importantes <sup>135</sup>. Ainda, pode ser definida como a menor diferença no escore do domínio de interesse, que o paciente percebe como benéfica e a qual pode levar os clínicos a considerar uma mudança no manejo do paciente <sup>42</sup>.

O valor da mínima diferença clínica importante para o DLQI é 5,0 <sup>19, 38</sup>. De acordo com esse dado, podemos observar que todos os imunobiológicos geraram uma redução satisfatória do DLQI e, portanto, a uma melhora clinicamente importante na qualidade de vida do paciente, quando comparados ao placebo. O valor de MCID para o componente físico do SF-36 é um valor entre 0,51 e 3,91, sendo mais bem estimado em, aproximadamente, 2,5 pontos. O valor de MCID para o componente mental está no intervalo entre 4 e 6 pontos <sup>38</sup>. Assim, todos os imunobiológicos avaliados alcançaram também uma melhora significativa para os componentes MCS e PCS, mas apenas o infliximabe, em ambas as dosagens, foi capaz de gerar um efeito satisfatório para o escore mental, considerando o resultado da mediana. Importante ressaltar que, considerando o intervalo de confiança 95%, todos os fármacos mostram resultados satisfatórios de MCID para o SF-36.

O modelo Bayesiano de comparação de múltiplos tratamentos executa simultaneamente comparações indiretas entre tratamentos que não são diretamente comparados e permite estimar comparações de todos os pares <sup>64</sup>. A vantagem desse tipo de análise é que preserva as comparações feitas dentro dos ensaios randomizados de cada estudo enquanto combina todas as comparações disponíveis entre tratamentos <sup>66</sup>. Ainda, gera valores calculados indicando qual medicamento tem maior probabilidade de ser o melhor, a partir de um ranqueamento das intervenções. Conseqüentemente, este método de análise pode prover informações muito úteis para a tomada de decisão clínica <sup>12</sup>.

Os resultados da comparação de múltiplos tratamentos acompanham a tendência daqueles obtidos nas meta-análises diretas, nas quais os medicamentos não mostraram diferenças significativas em termos de mudança média produzida para os três desfechos avaliados. Com relação ao ranqueamento, no entanto, os medicamentos que apresentaram melhores resultados nas meta-análises diretas,

quando comparados com placebo, não ocuparam a mesma posição no ranqueamento gerado a partir da comparação de múltiplos tratamentos. As únicas exceções são as duas primeiras posições do desfecho SF-36 MCS, que se mantêm com o infliximabe 5mg em primeiro lugar e o infliximabe 3mg em segundo. Esse resultado se justifica pela metodologia da comparação de múltiplos tratamentos, que pode ser considerada uma modalidade mista, visto que é gerada a partir de resultados de meta-análises diretas e indiretas. Sendo assim, a influência de outras comparações interfere no resultado global e pode alterar a posição do medicamento no ranking.

Outros estudos de revisão sistemática utilizando comparação de múltiplos tratamentos em pacientes com psoríase moderada a grave e em uso de imunobiológicos já foram publicados, porém, avaliando apenas desfechos tradicionais de eficácia e segurança. Reich *et al.* (2011), realizaram uma meta-análise visando avaliar a eficácia de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave e os desfechos avaliados foram PASI 50, 75 e 90. O ranqueamento gerado para o PASI 75 indica que o medicamento com maior probabilidade de ser o melhor para o tratamento de psoríase moderada a grave é o infliximabe 5mg/kg (93%), seguido de ustequinumabe 90mg (81%) e ustequinumabe 45mg (89%)<sup>18</sup>. Migliore *et al.* (2012) também publicaram uma comparação de múltiplos tratamentos e avaliou etanercepte, infliximabe e adalimumabe, os quais possuíam placebo como comparador comum. Este estudo, porém, incluiu pacientes com artrite psoriática e considerou como desfecho primário apenas o *American College of Rheumatology – 20 (ACR 20)*<sup>73</sup>.

No contexto de tomada de decisão, a escolha do medicamento imunobiológico para o tratamento de psoríase moderada a grave deve levar em conta diferenças na adesão, tolerabilidade e segurança de cada tratamento, além da preferência do paciente, questões de custo e acesso<sup>73</sup>. Do ponto de vista da percepção do paciente, nossos dados indicam que, dependendo do seu perfil e da importância maior ou menor que este atribui aos componentes mental, físico ou mais estritamente relacionados à manifestação da psoríase, diferentes imunobiológicos podem ser considerados como primeira escolha. O ranqueamento

mostrou que adalimumabe 80mg → 40mg, infliximabe 5mg e etanercepte 25mg possuem maior probabilidade de serem melhor escolha para a melhoria dos aspectos medidos pelo DLQI, SF-36 MCS e SF-36 PCS, respectivamente.

A partir de nossa revisão sistemática observamos que grande parte dos estudos avaliaram apenas desfechos clínicos, como o PASI. No entanto, ainda é desconhecido o impacto da melhoria do escore PASI quando consideramos o ponto de vista do paciente tratado. Em particular, ainda há poucos dados sobre a correlação entre a avaliação do paciente sobre os benefícios do tratamento e os desfechos mensurados pelo clínico, tais como PASI 50 e PASI 75 <sup>136</sup>. A avaliação de desfechos relatados pelo paciente em ensaios clínicos tem se tornado mais importante nos últimos anos, assim como agências regulatórias em diversos países os têm considerado critérios relevantes para a decisão sobre novas terapias <sup>39</sup>. O Conselho Consultivo do *National Psoriasis Foundation* (NPF) sugere, inclusive, que a definição da severidade da psoríase (atualmente classificada como leve, moderada e grave) seja baseada no impacto da doença na qualidade de vida do paciente <sup>38</sup>.

Nossa revisão sistemática mostrou a grande diversidade de desfechos relatados pelo paciente avaliados nos ensaios clínicos. Tais achados também são descritos por Otuki *et al.* (2011), que demonstraram o aumento no número de estudos que reportam desfechos relatados pelo paciente em pesquisas sobre psoríase nos últimos anos. O estudo revelou, ainda, uma grande diversidade de ferramentas de avaliação de desfechos humanísticos, deixando a escolha sobre qual instrumento deve ser utilizado para os clínicos e pesquisadores <sup>48</sup>.

Baseados em nossos resultados, podemos inferir sobre qual desfecho relatado pelo paciente é o mais indicado para ensaios clínicos de paciente com psoríase moderada a grave. O tipo de medida de qualidade de vida pode auxiliar nesta decisão. Instrumentos genéricos, como o SF-36, focam em aspectos amplos da qualidade de vida e estado de saúde e são projetados para o uso em populações gerais ou em uma ampla quantidade de condições ou doenças. Se for considerado importante comparar os resultados de ensaios clínicos com dados de outros grupos

de pacientes, incluindo pacientes com outras doenças, um instrumento genérico é mais apropriado <sup>42</sup>.

Por outro lado, instrumentos específicos para doenças são usualmente desenvolvidos visando detectar efeitos sutis da doença e relacionados ao tratamento. Eles irão conter itens que refletem questões de importância aos pacientes <sup>42</sup>. O DLQI é uma medida de qualidade de vida específica para a dermatologia, logo, nós podemos deduzir que seus resultados são mais próximos à realidade do paciente. Shikier *et al.* <sup>38</sup> concluíram que o DLQI é capaz de mensurar o impacto funcional e psicossocial da psoríase em placa moderada a grave. Ainda, esse parâmetro é substancialmente mais sensível à mudanças que um instrumento genérico, como o SF-36. A importância de se medir o DLQI no *baseline* e ao fim do tratamento é destacada pelo guia da Associação Britânica de Dermatologistas, o qual recomenda que o DLQI sirva como um indicador da necessidade de uso de imunobiológicos e da resposta adequada do tratamento <sup>38</sup>.

Entre os pontos positivos dos instrumentos disponíveis, pode-se citar que o DLQI é fácil de usar na prática clínica por causa de sua brevidade e simplicidade, o SF-36 é amplamente usado em ensaios clínicos e o Skindex 29 e Skindex 17 possuem validação transcultural. Ainda assim, alguns autores defendem a necessidade de um questionário de qualidade de vida novo, específico para dermatologia, psicometricamente aceitável e com equivalência transcultural, capaz de fornecer resultados comparativos para ensaios clínicos internacionais <sup>137</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações. O fato dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática apresentarem seus resultados de desfechos relatados pelo pacientes de forma não padronizada não nos permitiu meta-analisar todos os desfechos existentes. Ainda, devido ao pequeno número de ensaios clínicos que avaliam desfechos relatados pelo paciente, não foi possível realizar uma meta-análise com um número maior de medicamentos disponíveis no mercado internacional. A duração dos tratamentos (12 semanas em média) pode ser considerada outro fator limitante, pois fornece apenas uma visão em curto prazo dos efeitos dos imunobiológicos. Dessa forma, avaliações com maior duração, como àquelas realizadas a partir de estudos de coorte, por exemplo, se fazem

necessárias. Devido aos resultados que mostram a superioridade dos medicamentos imunobiológicos frente ao placebo, ensaios clínicos que comparem o tratamento ativo ao placebo não se fazem mais necessários. Por outro lado, há necessidade de realização de ensaios clínicos que comparem imunobiológicos entre si (comparações diretas). Por fim, devido a diferenças no custo e variabilidade de resultados de desfechos relatados pelos pacientes, é necessária a realização de análises de custo-utilidade e custo-efetividade visando determinar qual biológico é o mais indicado no tratamento de psoríase moderada a grave.

## 7 CONCLUSÃO

- A revisão sistemática apresenta dados sobre a população de pacientes com psoríase moderada a grave incluídos nos ensaios clínicos de imunobiológicos. O n obtido pelo agrupamento dos ECR foi de 6557 pacientes, sendo que 63% são homens e a idade média foi de 46,1 anos. A intervenção avaliada para a maior quantidade os desfechos avaliados pelo paciente foi o infliximabe, seguido do adalimumabe. Os outros medicamentos foram: etanercepte, golimumabe e ustekinumabe e diferentes doses foram testadas.
- As meta-análises diretas realizadas mostram evidência consistente de que todos os medicamentos imunobiológicos avaliados são superiores ao placebo quando avaliados para os desfechos SF-36 MCS, SF-36 PCS e DLQI. À exceção do etanercepte 25mg para o desfecho SF-36 PCS.
- Nenhum dos imunobiológicos analisados mostrou produzir melhoria quando comparados entre si para os analisados nas comparações de múltiplos tratamentos. Observou-se que os resultados dos componentes físico e mental do SF-36 foram diferentes para alguns medicamentos.
- A escolha terapêutica pode variar de acordo com diversos fatores e o instrumento de acompanhamento da qualidade de vida do paciente deve ser considerado, visto que o ranqueamento dos imunobiológicos varia conforme o desfecho relatado pelo paciente avaliado.

## REFERÊNCIAS

1. DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 3<sup>a</sup>. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
2. KODA-KIMBLE, M. A. *et al.* **Manual de Terapêutica Aplicada**. 7<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2005.
3. RODRIGUES, A. P.; TEIXIERA, R. M. Desvendando a psoríase. **RBAC**, v. 41, p.303 - 9, 2009.
4. SBD. **Consenso Brasileiro de Psoríase – Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia**: 172 p. 2012.
5. HELLER, M. M. *et al.* Quality-of-Life Instruments: Evaluation of the Impact of Psoriasis on Patients. . **Dermatologic Clinics**, v. 30, p.281–91, 2012.
6. DE ARRUDA, L. H. F.; DE MORAES, A. P. F. The impact of psoriasis on quality of life. . **British Journal of Dermatology.**, v. 144 (Supple. 58), p.33 - 6, 2001.
7. FINZI, A. F. *et al.* The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 15, p.320 - 4, 2001.
8. WAHL, A. *et al.* Coping and quality of life in patients with psoriasis. **Quality of Life Research**, v. 8, p.427-33, 1999.
9. ESPOSITO, M. *et al.* An Italian Study on Psoriasis and Depression. . **Clinical and Laboratory Investigations**, v. 212, p.123-7, 2006.
10. POULIN, Y. *et al.* Biologics in the Treatment of Psoriasis: Clinical and Economic Overview. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 13, p.S49 - S57 2009.
11. WANNAMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p.437 - 41, 2000.
12. JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons: An Introduction to Mixed Treatment Comparisons. . **Value in Health**, v. 11, 2008.

13. BANSBACK, N. *et al.* Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. **Dermatology**, v. 219, p.209-18, 2009.
14. BLASCO, A. J. *et al.* Efficiency of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. [Spanish]. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 100 (9), p.792-803, 2009.
15. BOUDREAU, R. *et al.* (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)). **Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness.** Ottawa, 2007
16. BRIMHALL, A. K. *et al.* Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Dermatology**, v. 159, p.274 - 85, 2008.
17. LANGLEY, R. *et al.* **Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis.** Disponível Acesso
18. REICH, A. K. *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomised controlled trials. . **British Journal of Dermatology**, v., 2011.
19. REICH, K. *et al.* Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. **Curr Med Res Opin**, v. 24, p.1237-54, 2008.
20. SCHMITT, J. *et al.* Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Dermatol**, v. 159, p.513-26, 2008.
21. WOOLACOTT, N. *et al.* Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: A systematic review. **Health Technology Assessment**, v. 10, p.iii-90, 2006.
22. BHOSLE, M. J. *et al.* Quality of life in patients with psoriasis. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 4, 2006.
23. GALADARI, I.; RIGEL, E.; LEBWOHLÀ, M. The cost of psoriasis treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 15, p.290-1, 2001.

24. LANGLEY, R. G. B.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64 (Suppl II), 2005.
25. SILVA, K. D. S.; SILVA, E. A. T. D. Psoríase e sua relação com aspectos psicológicos, stress e eventos da vida. **Estudos de Psicologia**, v. 24, p.257-66, 2007.
26. KRUEGER, J. G.; BOWCOK, A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. . **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64 (Suppl II), p.ii30-ii6, 2005.
27. ROMAGOSA, M. B.; BRUZÓN, M. P. Elementos más importantes en la patogenia de la psoriasis most important elements in the psoriasis pathogeny. **MEDISAN**, v. 13, 2009.
28. VALDIVIA-BLONDET, L. Patogenia de la Psoriasis. **Dermatología Peruana**, v. 18, 2008.
29. NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. Psoriasis. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, p.496-509, 2009.
30. MROWIETZ, U. *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. . **Archives for Dermatological Research**, v. 303, p.1-10, 2011.
31. WELLS, B. G. *et al.* **Pharmacotherapy Handbook**. ed: The McGraw-Hill Companies, 2006.
32. ARRUDA, L.; YPIRANGA, S.; MARTINS, G. A. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: imunomoduladores biológicos. **An bras Dermatol**, v. 79, p.393-408, 2004.
33. DRIESSEN, R. **Effects and side effects of biological treatment for severe psoriasis in daily practice**. f. -, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, 2010.
34. WEGER, W. Current status and new development in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. . **British Journal of Pharmacology**, v. 160, 2010.
35. SINGRI, P.; WEST, D. P.; GORDON, K. B. Biologic Therapy for Psoriasis. . **Archives of Dermatology**, v. 138, p.657-63, 2002.

36. PAPP, K. A. Potential Future Therapies for Psoriasis. . **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v., 2005.
37. CADTH. Adalimumab, Alefacept, Efalizumab, Etanercept, and Infliximab for Severe Psoriasis Vulgaris in Adults: Budget Impact Analysis and Review of Comparative Clinical- and Cost-Effectiveness. **Technology Report**, v., 2007.
38. SHIKIAR, R. *et al.* The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 4, 2006.
39. SCHÄFER, I. *et al.* Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. . **European Journal of Dermatology**, v. 20, p.62-7, 2010.
40. DE KORTE, J. *et al.* Quality of Life in Patients with Psoriasis: A Systematic Literature Review. . **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 9, p.140 –7, 2004.
41. VALDERAS, J. M.; ALONSO, J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. **Quality of Life Research**, v. 17, p.1125-35, 2008.
42. FAYERS, P. M.; MACHIN, D. **Quality of Life**. 2. ed. Chichester: Editora Wiley, 2008.
43. VALDERAS, J. M. *et al.* The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. **Quality of Life Research**, v. 17, p.179-93, 2008.
44. ACQUADRO, C. *et al.* Incorporating the Patient's Perspective into Drug Development and Communication: An Ad Hoc Task Force Report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group Meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. **Value in Health**, v. 6, p.522-31, 2003.
45. HAHN, H. B. *et al.* Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, p.44-8, 2001.
46. VALDERAS, J. M.; ALONSO, J.; GUYATT, G. H. Measuring patient-reported outcomes: moving from clinical trials into clinical practice. **Medical Journalists Association**, v. 189, 2008.
47. LEWIS, V. J.; FINLAY, A. Y. A critical review of quality-of-life scales for psoriasis. **Dermatologic Clinics**, v. 23, p.707 – 16, 2005.

48. OTUKI, M. F. *et al.* Patient-reported outcomes in psoriasis research and practice. **British Journal of Dermatology**, v. 165, p.1359-66, 2011.
49. SILQUEIRA, S. M. D. F. **O Questionário Genérico Sf-36 Como Instrumento De Mensuração Da Qualidade De Vida Relacionada A Saúde De Pacientes Hipertensos**. f. - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.
50. MARTINS, G. A.; ARRUDA, L.; MUGNAINI, A. S. B. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, p.521 - 35, 2004.
51. FINLAY, A. *et al.* Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 123, p.751-6, 1990.
52. FERNANDES, B. C. G. **Qualidade de Vida nos Doentes com Psoríase-Criação da Versão Portuguesa do Psoriasis Disability Index**. f. - FEUC, Coimbra, Coimbra, 2010.
53. FINLAY, A. Y. **Psoriasis Disability Index (PDI) Different Language Versions**. Disponível em:<<http://www.dermatology.org.uk/quality/pdi/quality-pdi-languages.html>> Acesso em:29/01/2013.
54. FINLAY, A. Y. **Psoriasis Disability Index (PDI) Instructions for Use and Scoring**. Disponível em:<<http://www.dermatology.org.uk/quality/pdi/quality-pdi-info.html>> Acesso em:20/01/2013.
55. WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Condução terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p.237-41, 2000.
56. GUAUDARD, A. M. Y. S. Medicina Baseada em Evidência, uma reflexão. **Com. Ciências Saúde**, v. 19, p.297-398, 2008.
57. CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Comunicação Científica**, v. 34, p.428-31, 2007.
58. OXFORD. **Levels of Evidence**. Disponível em:<<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>> Acesso em:27/07/2012.
59. SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, p.83 - 9, 2007.

60. LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. **Systematic Reviews and Meta-Analysis**. ed. New York: Oxford University Press, 2008.
61. SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. . **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, p.83-9, 2007.
62. RIERA, R.; ABREU, M. M. D.; CICONELLI, R. M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 4, p.8-11, 2006.
63. SUTTON, A. J. *et al.* **Methods for Meta-Analysis in Medical Research**. ed. Chichester: Wiley Series in Probability and Statistics.
64. SCHMITZ, S. *et al.* A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., 2011.
65. CALDWELL, D. M.; WELTON, N. J.; E., A. A. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. . **Journal of Clinical Epidemiology**., v., 2009.
66. COOPER, N. J. *et al.* Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatment in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. . **Statistics in Medicine**, v. 28, p.1861 - 81, 2009.
67. DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. . **Statistics in Medicine**, v. 29, p.932-44, 2010.
68. HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 5.1.0**. OXFORD: Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook> 2011.
69. SANTOS, F. R. **Definindo a pergunta e desenvolvendo critérios para a inclusão de estudos**. Centro Cochrane do Brasil.
70. LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **British Medical Journal**, v. 399, p.B2700, 2009.
71. JADAD, A. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, p.1-12, 1996.

72. VALKENHOEF, G. V. *et al.* ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v., 2012.
73. MIGLIORE, A. *et al.* Indirect comparison of etanercept, infliximab and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. . **Clinical Rheumatology**, v. 31, 2012.
74. ASAHINA, A. *et al.* Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. **Journal of Dermatology**, v. 37, p.299–310, 2010.
75. GENOVESE, M. C. *et al.* Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. . **The Journal of Rheumatology**, v. 34, p.1040-50, 2007.
76. KIMBALL, A. B. *et al.* The effect of adalimumab on improving work productivity among moderate to severe psoriasis patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, p.AB180, 2009.
77. MENTER, A. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, 2010.
78. MENTER, A. *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, 2008.
79. REICH, K. *et al.* 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. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, p.1011-8, 2010.
80. REVICKI, D. A. *et al.* Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 18, p.341–50, 2007.
81. SAURAT, J.-H. *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). **British Journal of Dermatology**, v. 158, p.558-66, 2007.
82. SHIKIAR, R. *et al.* Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 18, p.25-31, 2007.

83. FELDMAN, S. R.; MENTER, A.; KOO, J. Y. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 150, p.317-26, 2004.
84. GORDON, K. B. *et al.* Treatment of Psoriasis With Alefacept. **Archives for Dermatological Research**, v. 139, p.1563-70, 2003.
85. KRUEGER, G. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 17 (Suppl 2), p.17-24, 2003.
86. KRUEGER, G. G. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, p.821-33, 2002.
87. MEASE, P. J.; GLADMAN, D. D.; KEYSTONE, E. C. Alefacept in Combination With Methotrexate for the Treatment of Psoriatic Arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, p.1638-45, 2006.
88. DUBERTRET, L. *et al.* Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 155, p.170-81, 2006.
89. GORDON, K. B. *et al.* Efalizumab for Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, p.3073-81, 2003.
90. ORTONNE, J.-P. *et al.* Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo-controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139]. **British Medical Journal**, v. 5, 2005.
91. PAPP, K. A. *et al.* Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: A phase IIIb, randomized, controlled trial **International Journal of Dermatology**, v. 45, p.605-14, 2006.
92. STERRY, W. *et al.* **Efalizumab for Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results of the International, Randomized, Controlled Phase III Clinical Experience Raptiva (CLEAR) Trial.**
93. GOTTLIEB, A. B. *et al.* A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. **Archives for Dermatological Research**, v. 139, p.1627-32, 2003.

94. KERKHOF, P. C. M. V. D. *et al.* Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. **British Journal of Dermatology**, v. 159, p.1177-85, 2008.
95. KRUEGER, G. G. *et al.* Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. **British Journal of Dermatology**, v. 153, p.1192–9, 2005.
96. MEASE, P. J. *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. **Lancet**, v. 356, p.385-90, 2000.
97. MEASE, P. J. *et al.* Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis - Safety, Efficacy, and Effect on Disease Progression. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, p.2264–72, 2004.
98. MEASE, P. J. *et al.* Patient-reported Outcomes in a Randomized Trial of Etanercept in Psoriatic Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 37, p.1221-7, 2010.
99. PALLER, A. S. *et al.* Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, p.762-8, 2010.
100. PALLER, A. S. *et al.* Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, p.241-51, 2008.
101. PAPP, K. A. *et al.* A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. **British Journal of Dermatology**, v. 152, p.1304–12, 2005.
102. REICH, K. *et al.* Once-Weekly Administration of Etanercept 50 mg Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. **Dermatology**, v. 219, p.239-49, 2009.
103. TYRING, S. *et al.* Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. **Lancet**, v. 367, p.29-35, 2006.
104. KAVANAUGH, A. *et al.* Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor alfa Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. . **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, p.976–86, 2009.

105. ANTONI, C. *et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, p.1150–7, 2005.
106. ANTONI, C. E. *et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). **The Journal of Rheumatology**, v. 35, 2008.
107. ANTONI, C. E. *et al.* Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, p.1227-35, 2005.
108. BISSONNETTE, R. *et al.* Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., 2011.
109. FELDMAN, S. R. *et al.* Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 159, p.704–10, 2008.
110. GLADMAN, D. *et al.* Infliximab therapy improves health-related quality of life in Patients with psoriatic arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, p.P2769, 2005.
111. GOTTLIEB, A. B. *et al.* Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, 2004.
112. HEIJDE, D. V. D. *et al.* Infliximab Inhibits Progression of Radiographic Damage in Patients With Active Psoriatic Arthritis Through One Year of Treatment. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, p.2698–707, 2007.
113. KAVANAUGH, A. *et al.* Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, p.417-77, 2006.
114. KAVANAUGH, A. *et al.* Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, p.2254-9, 2006.
115. KAVANAUGH, A. *et al.* The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, p.1038-43, 2006.

116. KAVANAUGH, A. *et al.* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, p.498–505, 2007.
117. MENTER, A. *et al.* A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, p.31.e1-e15, 2007.
118. MENTER, A. *et al.* Infliximab therapy improves patient productivity among those with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, p.AB178, 2007.
119. REICH, K. *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. **Lancet**, v. 366, p.1367–74, 2005.
120. REICH, K. *et al.* Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 154, p.1161–8, 2006.
121. REICH, K. *et al.* Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. **European Journal of Dermatology**, v. 17, p.381-6, 2007.
122. RITCHLIN, C. Efficacy and safety of infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 2, 2006.
123. TORII, H.; NAKAGAWA, H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. **Journal of Dermatological Science**, v. 59, p.40-9, 2010.
124. GOTTLIEB, A. *et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Lancet**, v. 373, 2009.
125. LANGLEY, R. G. *et al.* Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, p.457-65, 2010.
126. LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. **British Journal of Dermatology**, v. 162, p.137–46, 2010.

127. LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab Reduces Itch, Bodily Pain, And Fatigue In Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis. **Value in Health**, v., p.A138, 2009.
128. LEONARDI, C. L. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). **Lancet**, v. 371, 2008.
129. PAPP, K. A. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). **Lancet**, v. 371, 2008.
130. SCHENKEL, B. *et al.* Ustekinumab is associated with significant improvements in overall health-related quality of life in moderate-to-severe Psoriasis patients. **Value in Health**, v. 12, p.A528, 2009.
131. HENSELER, T.; SCHMITT-RAU, K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 47, p.1019 - 23, 2008.
132. BRUNASSO, A. M. G. *et al.* Different response rates between palmoplantar involvement and diffuse plaque psoriasis in patients treated with infliximab. **European Journal of Dermatology**, v. 22, p.133 - 5, 2012.
133. LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. **British Journal of Dermatology**, v. 162, p.137–46, 2009.
134. CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. O SF - 36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. . **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 33, p.127-33, 2008.
135. WARE, J. E. SF-36 Health Survey Update. **Spine**, v. 25, p.3130-9, 2000.
136. SCHENKEL, B. *et al.* Ustekinumab is associated with significant improvements in overall health-related quality of life in moderate-to-severe Psoriasis patients. . **Value in Health**, v. 12, p.A528, 2009.
137. BRONSARD, V. *et al.* What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. . **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24 (Suppl. 2), p.17–22, 2010.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane	#1 (psoriasis):ti,ab,kw #2 ((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use):ti,ab,kw #3 (NOME DO IMUNOBIOLOGICO):ti,ab,kw #4 (review):pt #1 AND #2 AND #3 AND NOT #4
EMBASE	(clinical trial or random* or random allocation) and psoriasis and NOME DO IMUNOBIOLOGICO
IPA	((clinical AND trial) OR random* OR random allocation) and psoriasis and NOME DO IMUNOBIOLOGICO
LILACS	Pesquisa via formulário iAH: psoriase or psoriasis and NOME DO IMUNOBIOLOGICO [Palavras]
Medline	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]), AND psoriasis AND NOME DO IMUNOBIOLOGICO not review [pt]
Scopus	TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND psoriasis AND NOME DO IMUNOBIOLOGICO
Scielo	((clinical trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND Psoriasis
Web of Science	TS=((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND Psoriasis AND NOME DO IMUNOBIOLOGICO)
Science direct	TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND psoriasis AND NOME DO IMUNOBIOLOGICO

## APÊNDICE 2 – Motivos de exclusão de estudos após leitura na íntegra

<b>Estudo</b>	<b>Motivo</b>
Atteno 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Bagel 2011	Resumo ou breve comunicado
Barker 2008	Não atende aos critérios de inclusão
Caro 2003	Resumo ou breve comunicado
Crowley 2011	Resumo ou breve comunicado
Elewski 2004	Resumo ou breve comunicado
Ellis 2003	Resumo ou breve comunicado
Feldman 2004a	Resumo ou breve comunicado
Finlay 2003	Resumo ou breve comunicado
Fleischer 2007	Resumo ou breve comunicado
Freundlich 2009	Não atende aos critérios de inclusão
Gladman 2007	Resumo ou breve comunicado
Goedkoop 2004	Resumo ou breve comunicado
Gordon 2006	Não atende aos critérios de inclusão
Gordon 2008	Não atende aos critérios de inclusão
Gordon 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Gordon 2011	Não atende aos critérios de inclusão
Gottlieb 2004a	Resumo ou breve comunicado
Gottlieb 2005	Resumo ou breve comunicado
Gottlieb 2005a	Resumo ou breve comunicado
Gottlieb 2006	Não atende aos critérios de inclusão
Gottlieb 2011	Resumo ou breve comunicado
Hamilton 2008	Não atende aos critérios de inclusão
Hu 2011	Não atende aos critérios de inclusão
Igarashi 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Jung 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Kaur 2008	Não atende aos critérios de inclusão
Kavanaugh 2010	Resumo ou breve comunicado
Kimbal 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Kimbal 2010 a	Não atende aos critérios de inclusão
Kirby 2002	Não atende aos critérios de inclusão
Krueger 2006	Resumo ou breve comunicado
Krueger 2006a	Não atende aos critérios de inclusão
Krueger 2010	Resumo ou breve comunicado
Langley 2005	Resumo ou breve comunicado
Langley 2011	Resumo ou breve comunicado
Langley 2011a	Não atende aos critérios de inclusão
Lebwohl 2010a	Resumo ou breve comunicado
Lebwohl 2010b	Não atende aos critérios de inclusão
Leonardi 2007	Resumo ou breve comunicado
Martínez-Abundis/2007	Não atende aos critérios de inclusão
Mazzocchi/2010	Não atende aos critérios de inclusão
Mease/2006	Não atende aos critérios de inclusão
Meililli/2005	Resumo ou breve comunicado
Menter/2006	Não atende aos critérios de inclusão

<b>Estudo</b>	<b>Motivo</b>
Menter/2007a	Resumo ou breve comunicado
Menter/2010b	Resumo ou breve comunicado
Menter/2011	Resumo ou breve comunicado
Nash 2006	Resumo ou breve comunicado
Papp 2004	Resumo ou breve comunicado
Papp 2006	Não atende aos critérios de inclusão
Papp 2008a	Resumo ou breve comunicado
Papp 2011	Resumo ou breve comunicado
Papp 2011a	Resumo ou breve comunicado
Papp 2011b	Resumo ou breve comunicado
Reddy 2010	Resumo ou breve comunicado
Reich 2008a	Resumo ou breve comunicado
Reich 2011	Resumo ou breve comunicado
Reich 2011a	Resumo ou breve comunicado
Reich 2011b	Resumo ou breve comunicado
Rinald 2005	Não atende aos critérios de inclusão
Sofen 2011	Resumo ou breve comunicado
Spadaro 2008	Resumo ou breve comunicado
Sterry 2006	Não atende aos critérios de inclusão
Stone 2004	Resumo ou breve comunicado
Strober 2010	Resumo ou breve comunicado
Strober 2011	Resumo ou breve comunicado
Strohal 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Thaci 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Toth 2008	Não atende aos critérios de inclusão
Tyring 2007	Não atende aos critérios de inclusão
Tyring 2009	Não atende aos critérios de inclusão
Tyring 2011	Resumo ou breve comunicado
Van Kuijk 2010	Não atende aos critérios de inclusão
Varma 2008	Não atende aos critérios de inclusão
White 2009	Não atende aos critérios de inclusão
Wu 2008	Resumo ou breve comunicado
Youn 2010	Resumo ou breve comunicado
Youn 2010a	Resumo ou breve comunicado
Zhou 2010	Não atende aos critérios de inclusão

APÊNDICE 3 – Lista de todos os desfechos avaliados nos ensaios clínicos incluídos na

revisão sistemática

<b>Variáveis discretas</b>	
DLQI improvement at least 5 points	HADS - A of $\leq 8$ in baseline to less than 8 at week 12
DLQI 0	HADS - Anxiety Mild (8-10) % of patients
DLQI 21-30	HADS - Anxiety Moderate (11-14) % of patients
DLQI Summary Index	HADS - Anxiety Normal (0-7) % of patients
DLQI %	HADS - Anxiety Severe (15-21) % of patients
Itching scale - alteração de $\geq 0,8$ desvios padrões	HADS - D of $\leq 8$ in baseline to less than 8 at week 12
BDI improvement (% of patients with baseline moderate-to-severe)	HADS - Depression Mild (8-10) % of patients
DLQI 0 (week 24)	HADS - Depression Moderate (11-14) % of patients
DLQI 0-1	HADS - Depression Normal (0-7) % of patients
DLQI 11-20	HADS - Depression Severe (15-21) % of patients
DLQI 2-5	HAM-D Improvement (% of patients with baseline Moderate-to-severe)
DLQI 6-10	HAQ - melhora de 100%
DLQI Summary Index - alterações $\geq 0,8$ desvios padrões	HAQ meaningful reduction
DLQI Summary Index - PASI $\geq 75$	HAQ-DI Score 0
FACIT - F Responders	itching scale - PASI $\geq 75$
PSA Frequency - alterações $\geq 0.8$ desvios padrões	itching scale - PASI 50 – 74
PSA Frequency - PASI 50 - 74	Leukonychia
PSA Frequency- PASI $\geq 75$	Pain assessment - melhora de 100%
PSA Symptom - alterações $\geq 0.8$ desvios padrões	Pitting
PSA Symptom - PASI $\geq 75$	PtGA cleared or minimal
PSA Symptom - PASI 50 - 74	PtGA Good (0)
PtGA 1	PtGA melhora de 100%
PtGA 2	PtGA Severe (5)
PtGA 3	PtGA severe or moderate
PtGA 4	SF - 36 PCS Improvement at least 5 points
Productivity score	SF-36 MCS Improvement at least 5 points

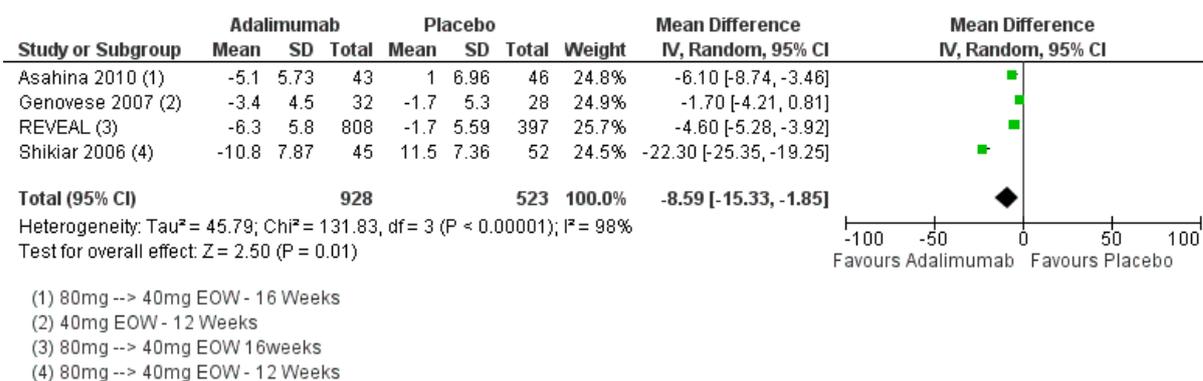
### Variáveis contínuas

DLQI - score – mean	PSA severity subscales - bothered by water
DLQI Component - Work and School	PSA severity subscales - burning or stinging
DLQI Daily Activities	PSA severity subscales – hurt
DLQI Leisure	PSA severity subscales – irritated
DLQI Personal Relationship	PSA severity subscales – itched
DLQI Symptoms/Feeling	PSA severity subscales – scaling
DLQI Treatment	PSA severity subscales – sensitive
SF-36 bodily pain	PSA severity subscales - skin condition bleed
SF-36 social function	PSA symptom
DLQI - median change from baseline	Psoriasis nail in both hands decrease
HAQ – DI	Reduction in impairment related to missed hour (%)
SF-36 general health	Reduction in impairment while working (%)
SF-36 mental health	SF-36 - RE - Accomplished less than one would like
SF-36 physical functional	SF-36 - RE - Cut down spend on work or other activities
SF-36 role emotional – Mean	SF-36 - RE - Didn't do work or other activities
SF-36 role physical – Mean	SF-36 - RE - Impact of Emotional Problems work or daily activities
SF-36 vitality	SF-36 - RE - Limited in the kind of work or other activities
HAQ	SF-36 - RE - Proporção de pacientes que achou que a condição física impactou no trabalho.
Pain Assessment	SF-36 - RP - -Accomplished less than one would like
CLQI Improvement (mean)	SF-36 - RP - Cut Down Spend on work or other activities
Global Disease assessment – patient	SF-36 - RP - Had Difficulty performing work
DLQI Summary Index	SF-36 - RP - -Impact of Physical Problems work or daily activities
EQ-5D VAS Score (improvement from baseline)	SF-36 - RP - Limited in the kind of work or other activities
FACIT - F Score	SF-36 - RP - Proporção de pacientes que achou que a condição física impactou no trabalho
Itching Visual Scale (VAS - points)	SF-36 high need cohort point
PSA frequency	SF-36 role emotional - Mean improvement (valor diferente do mean)
PSA severity improvement	SF-36 role emotional – Median
Psoriasis related Pruritus assessment	SF-36 role physical - Mean improvement (valor diferente do mean)
PtGA of Disease activity	SF-36 role physical – Median
SF-36 score physical component (units)	SF-36 score mental component (units)
Anxiety in patients at week 0 (baseline) and week 12(final) - %	Total Working Productivity impairment
Depression in patients at week 0 (baseline) and week 12(final) - %	Work Days Missed (mean reduction)

<b>Variáveis contínuas</b>	
DLQI (points)	VAS for plaque psoriasis and psoriatic asthritis pain
DLQI Bodily Pain	Vitality VAS improvement
DLQI General Health	WLQ - Mental Interpersonal
DLQI High Need Cohorts (points)	WLQ - Output Demands
DLQI Mental Health	Percenting VAS Productivity median
DLQI Physical Function	PGpA - Patient´ Global Psoriasis Assessment (points)
DLQI Role Emotional	PGpA - Patient´ Global Psoriasis Assessment High Need Cohorts (points)
DLQI Role Physical	PGS - patients global score
DLQI - score – median	Productivity score (mean change)
DLQI Social Functioning	Pruritus
DLQI Vitality	PSA frequency (points)
Duration of morning stiffness	PSA frequency (points) High Need
EQ-5D Score	PSA frequency improvement
EQ-5D Utility Score	PSA severity (points)
HADS-A	PSA severity (points) High Need
HADS-D	WLQ - Time Management
HAQ - median change from baseline	WLQ (Work Limitation Questionary) – Physical
improvement DLQI mean $\pm$ SD	pain score improvement
improvement DLQI (%)	PASI Score Improvemente (mean)
Improvement in annual earning loss (\$)	Patients global assessment of disease activity
itch scale	Patients with overall DLQI $\leq$ 1
itching VAS	Pain Score (VAS) – mean
Itching Visual Scale (VAS - points) High Need Cohorts	

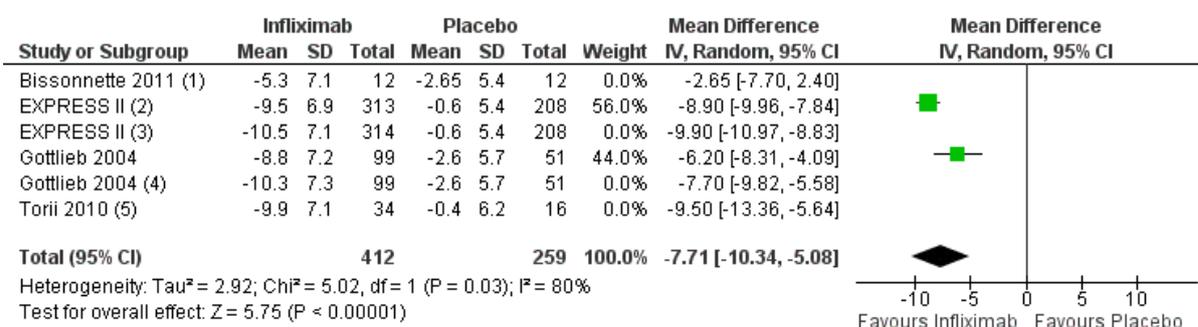
## APÊNDICE 4 – Meta-análises diretas de imunobiológicos para o desfecho DLQI

### APÊNDICE 4.1 – Meta-análise direta do medicamento adalimumabe para o desfecho DLQI



A meta-análise direta do Adalimumabe para o desfecho DLQI inclui quatro ensaios clínicos, com diferentes doses e posologias, sendo que cada estudo é apresentado em uma linha da tabela (Asahina, Genovese, REVEAL e Shikiar). O resultado da meta-análise direta é dividido em colunas contento a média, o desvio padrão e o “n total” dos pacientes incluídos em cada ensaio para o Adalimumabe e placebo. Ainda, é gerado o valor do peso do estudo na análise, o efeito global diferença da média e o intervalo de confiança de 95%. O resultado final da meta-análise é representado pelo gráfico de floresta. As linhas representam o intervalo de confiança dos resultados dos estudos; os quadrados verdes têm seus tamanhos proporcionais ao peso do estudo no efeito global; e o losango preto é o resultado da meta-análise e representa o efeito global mediano obtido. O gráfico é dividido por uma linha vertical no valor zero, que separa o lado esquerdo do direito. Resultados presentes no lado esquerdo indicam superioridade da intervenção (adalimumabe) frente o placebo. Caso os resultados se concentrem no lado direito, significaria que há um favorecimento do placebo. A linha vertical no zero é denominada linha de nulidade. Caso o intervalo de confiança do estudo cruze ou encoste nessa linha, significa que não há diferença estatisticamente significativa entre a utilização do tratamento ativo e do placebo. O resultado final da meta-análise é transcrito como “Total (95% CI)” e apresenta a somatória das populações incluídas pelos estudos, no braço adalimumabe e no placebo, além do efeito global da meta-análise. Por fim, são gerados resultados relacionados à heterogeneidade, como o I<sup>2</sup>. Na meta-análise para o adalimumabe foram incluídos 928 pacientes no braço intervenção e 523 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de -8,59, com intervalo de confiança de -15,33 a -1,85, com I<sup>2</sup> de 98%. Tal resultado favorece o adalimumabe, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. EOW: *every other week* = posologia de uso do medicamento a cada quinze dias (tradução livre = semana sim, semana não). *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 4.2 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 3mg/kg/semana para o desfecho DLQI



(1) 5mg/kg - 14 weeks (Valores de SD Imputados de EXPRESS II e Torri 2010)

(2) 3mg/kg/Week - 10 Weeks

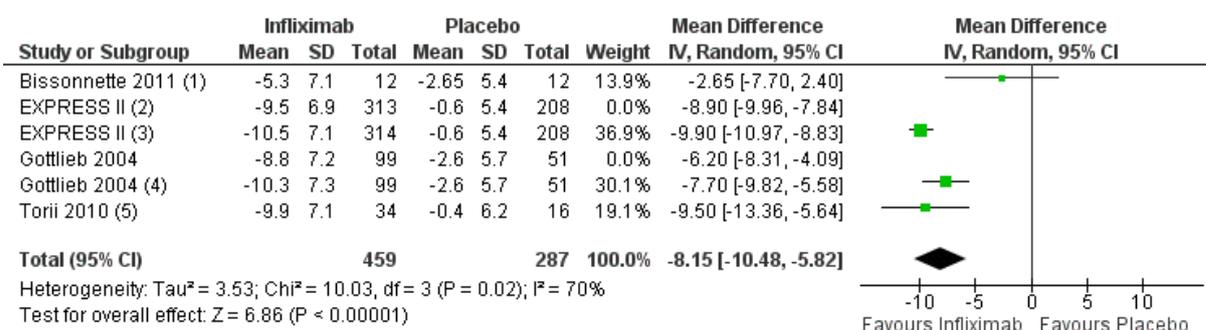
(3) 5mg/kg/Week - 10 Weeks

(4) 5mg/kg/Week - 10 Weeks

(5) 5mg/kg/Week - 10 Weeks

Na meta-análise para o infliximabe 3mg/kg/semana foram incluídos 412 pacientes no braço intervenção e 259 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de -7,71, com intervalo de confiança de -10,34 a -5,08, com I<sup>2</sup> de 80%. Tal resultado favorece o infliximabe 3mg/kg/semana, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

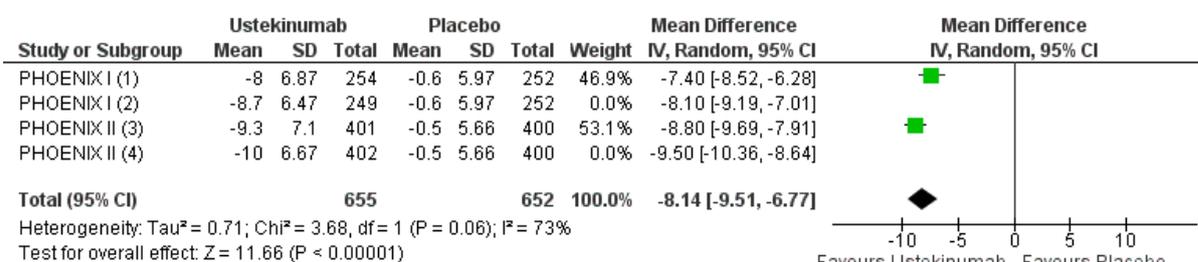
### APÊNDICE 4.3 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 5mg/kg/semana para o desfecho DLQI



- (1) 5mg/kg - 14 weeks (Valores de SD Imputados de EXPRESS II e Torri 2010)  
 (2) 3mg/kg/Week - 10 Weeks  
 (3) 5mg/kg/Week - 10 Weeks  
 (4) 5mg/kg/Week - 10 Weeks  
 (5) 5mg/kg/Week - 10 Weeks

Na meta-análise para o infliximabe 5mg/kg/semana foram incluídos 459 pacientes no braço intervenção e 287 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de -8,15, com intervalo de confiança de -10,48 a -5,82, com I<sup>2</sup> de 70%. Tal resultado favorece o infliximabe 5mg/kg/semana, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

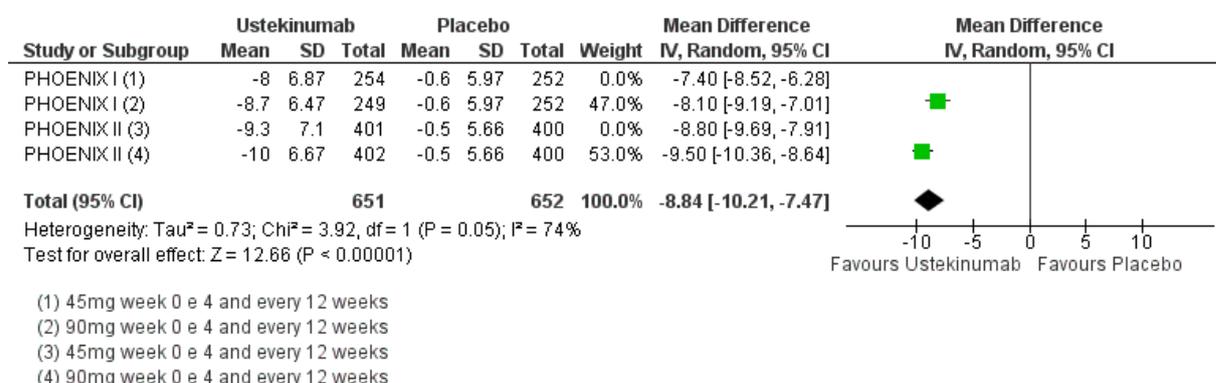
## APÊNDICE 4.4 – Meta-análise direta do medicamento ustequinumabe 45mg para o desfecho DLQI



- (1) 45mg week 0 e 4 and every 12 weeks  
 (2) 90mg week 0 e 4 and every 12 weeks  
 (3) 45mg week 0 e 4 and every 12 weeks  
 (4) 90mg week 0 e 4 and every 12 weeks

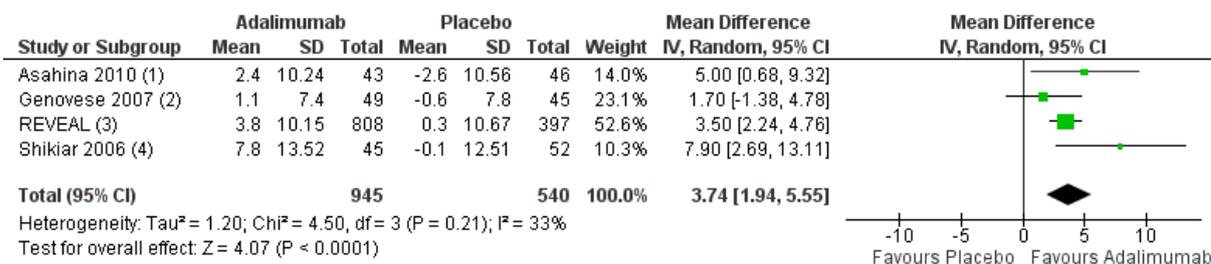
Na meta-análise para o ustequinumabe 45mg foram incluídos 655 pacientes no braço intervenção e 652 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de -8,14, com intervalo de confiança de -10,36 a -6,77, com I<sup>2</sup> de 73%. Tal resultado favorece o ustequinumabe 45mg, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 4.5 – Meta-análise direta do medicamento ustequinumabe 90mg para o desfecho DLQI



Na meta-análise para o ustequinumabe 90mg foram incluídos 651 pacientes no braço intervenção e 652 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de -8,84, com intervalo de confiança de -10,21 a -7,47, com I<sup>2</sup> de 74%. Tal resultado favorece o ustequinumabe 45mg, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 5.1 – Meta-análise direta do medicamento adalimumabe para o desfecho SF-36 MCS



(1) 80mg --> 40mg EOW - 16 Weeks

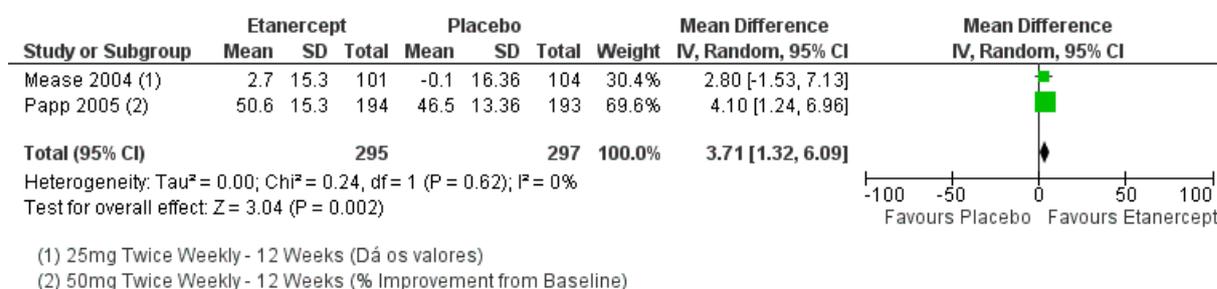
(2) 40mg EOW - 12 Weeks

(3) 80mg --> 40mg EOW 16weeks

(4) 80mg --> 40mg EOW - 12 Weeks

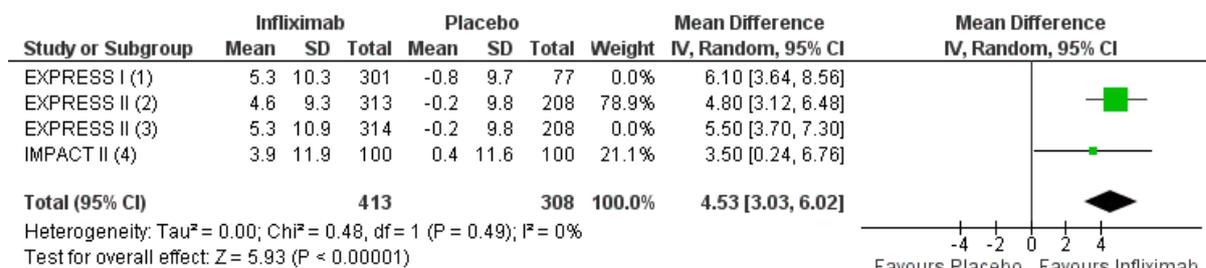
Na meta-análise para o adalimumabe foram incluídos 945 pacientes no braço intervenção e 540 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 3,74, com intervalo de confiança de 1,94 a 5,55, com I<sup>2</sup> de 33%. Tal resultado favorece o adalimumabe e a heterogeneidade é considerada moderada, o que significa que não há necessidade de realizar análises de sensibilidade. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 5.2 – Meta-análise direta do medicamento etanercepte 25mg para o desfecho SF-36 MCS



Na meta-análise para o etanercepte 25mg foram incluídos 295 pacientes no braço intervenção e 297 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 3,71, com intervalo de confiança de 1,32 a 6,09, com I<sup>2</sup> de 0%. Tal resultado favorece o etanercepte 25mg e a heterogeneidade é nula, o que significa que não há necessidade de realizar análises de sensibilidade. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. *SD: standard deviation* = desvio padrão.

### APÊNDICE 5.3 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 3mg/kg/semana para o desfecho SF-36 MCS



(1) 5mg/kg - week 24

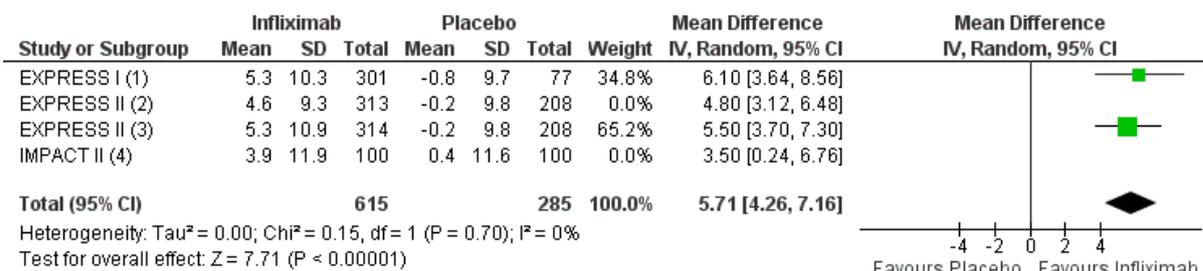
(2) 3mg/kg/Week - 10 Weeks

(3) 5mg/kg - week 24

(4) 3mg/kg e 5mg/kg - week 2

Na meta-análise para o infliximabe 3mg/kg/semana foram incluídos 413 pacientes no braço intervenção e 308 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 4,53, com intervalo de confiança de 3,03 a 6,02, com I<sup>2</sup> de 0%. Tal resultado favorece o infliximabe 3mg/kg/semana e a heterogeneidade é nula, o que significa que não há necessidade de realizar análises de sensibilidade. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 5.4 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 5mg/kg/semana para o desfecho SF-36 MCS



(1) 5mg/kg - week 24

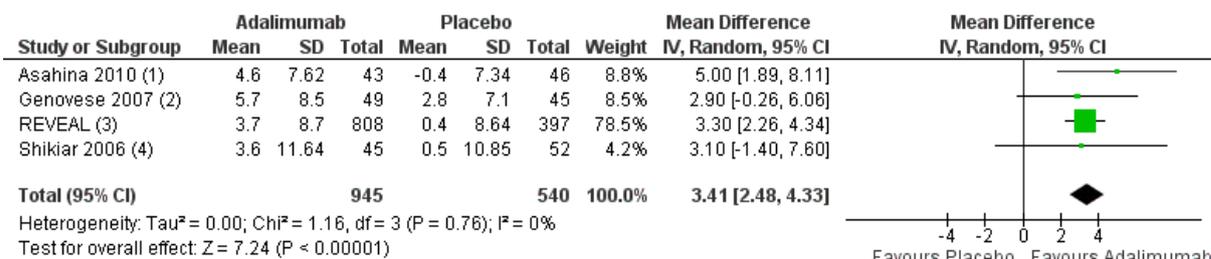
(2) 3mg/kg/Week - 10 Weeks

(3) 5mg/kg - week 24

(4) 3mg/kg e 5mg/kg - week 2

Na meta-análise para o infliximabe 3mg/kg/semana foram incluídos 615 pacientes no braço intervenção e 285 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 5,71, com intervalo de confiança de 4,26 a 7,16, com I<sup>2</sup> de 0%. Tal resultado favorece o infliximabe 5mg/kg/semana e a heterogeneidade é nula, o que significa que não há necessidade de realizar análises de sensibilidade. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

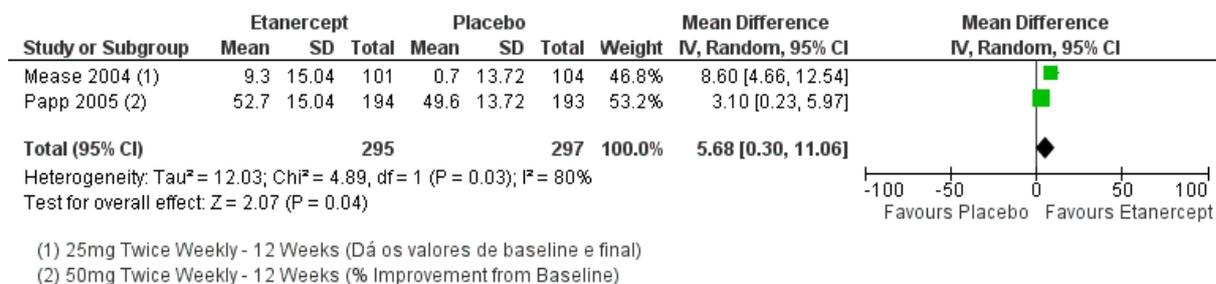
## APÊNDICE 6.1 – Meta-análise direta do medicamento adalimumabe para o desfecho SF-36 PCS



- (1) 80mg --> 40mg EOW - 16 Weeks  
 (2) 40mg EOW - 12 Weeks  
 (3) 80mg --> 40mg EOW 16weeks  
 (4) 80mg --> 40mg EOW - 12 Weeks

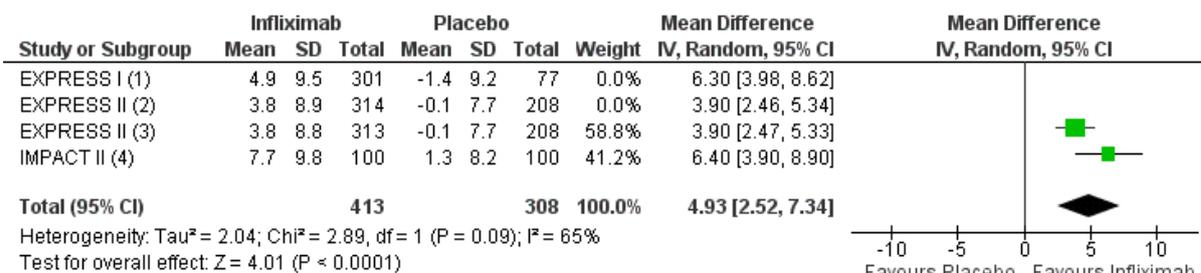
Na meta-análise para o adalimumabe foram incluídos 945 pacientes no braço intervenção e 540 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 3,41, com intervalo de confiança de 2,48 a 4,33, com I<sup>2</sup> de 0%. Tal resultado favorece o adalimumabe e a heterogeneidade é nula, o que significa que não há necessidade de realizar análises de sensibilidade. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 6.2 – Meta-análise direta do medicamento etanercepte 25mg para o desfecho SF-36 PCS



Na meta-análise para o etanercepte 25mg foram incluídos 295 pacientes no braço intervenção e 297 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 5,68, com intervalo de confiança de 0,30 a 11,06, com I<sup>2</sup> de 80%. Tal resultado favorece o etanercepte 25mg, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

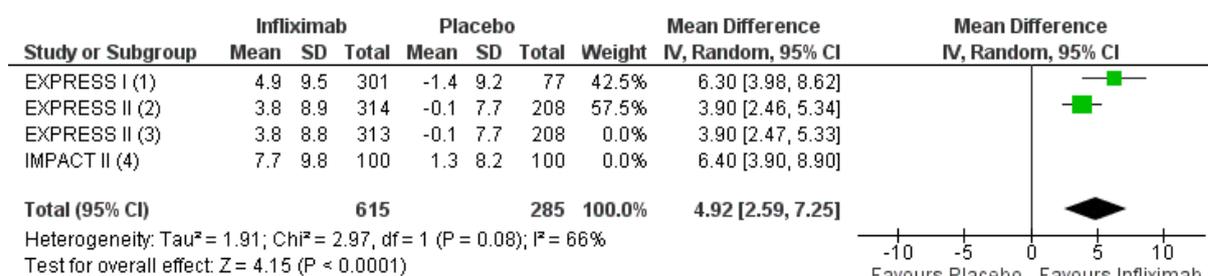
### APÊNDICE 6.3 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 3mg/kg/semana para o desfecho SF-36 PCS



- (1) 5mg/kg - week 24  
 (2) 5mg/kg - week 24  
 (3) 3mg/kg/Week - 10 Weeks  
 (4) 3mg/kg e 5mg/kg - week 24

Na meta-análise para o infliximabe 3mg/kg/semana foram incluídos 413 pacientes no braço intervenção e 308 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 4,93, com intervalo de confiança de 2,52 a 7,34, com I<sup>2</sup> de 65%. Tal resultado favorece o infliximabe 3mg/kg/semana, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

## APÊNDICE 6.4 – Meta-análise direta do medicamento infliximabe 5mg/kg/semana para o desfecho SF-36 PCS



(1) 5mg/kg - week 24

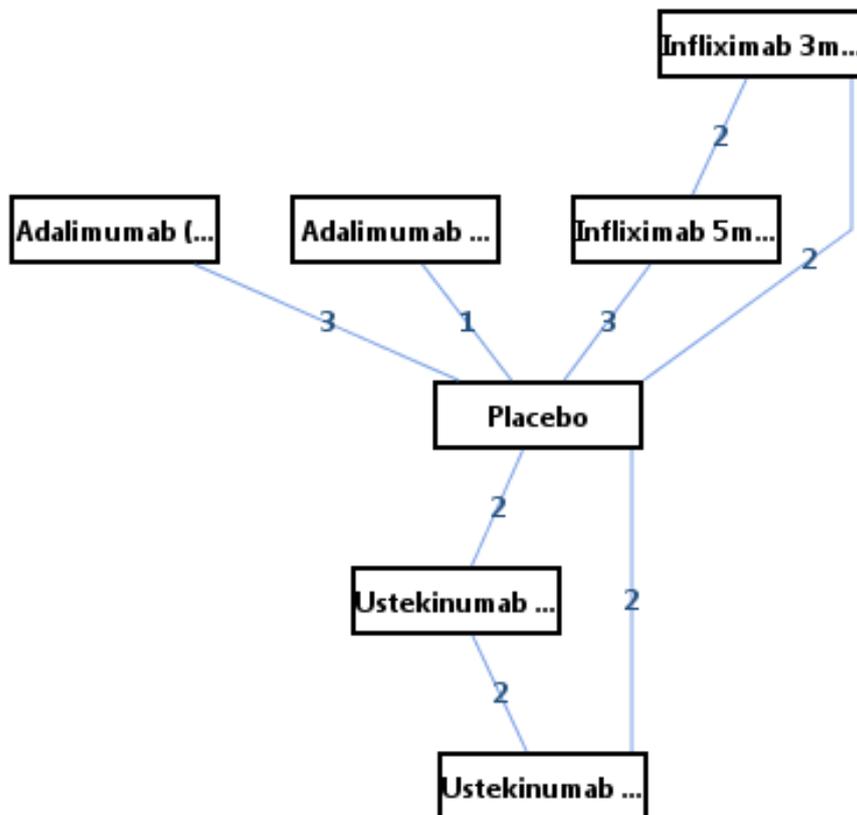
(2) 5mg/kg - week 24

(3) 3mg/kg/Week - 10 Weeks

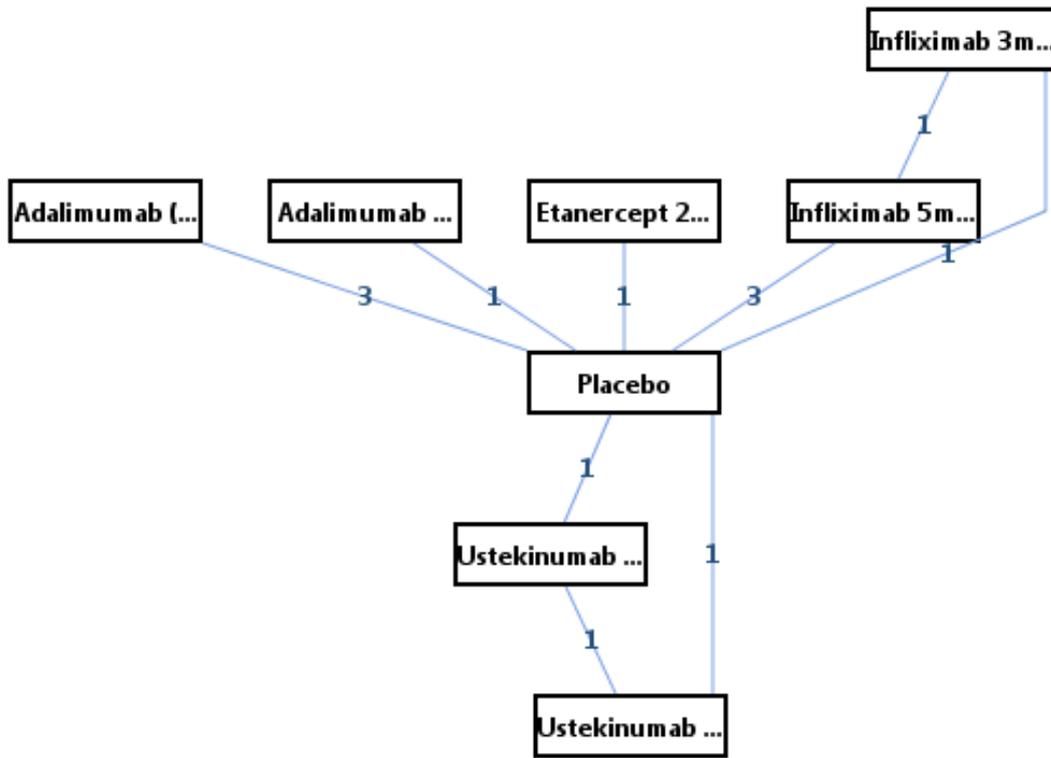
(4) 3mg/kg e 5mg/kg - week 24

Na meta-análise para o infliximabe 5mg/kg/semana foram incluídos 615 pacientes no braço intervenção e 285 no braço placebo. Ainda, o resultado do efeito global foi de 4,92, com intervalo de confiança de 2,59 a 7,25, com I<sup>2</sup> de 66%. Tal resultado favorece o infliximabe 5mg/kg/semana, porém, devido à alta heterogeneidade, foram necessárias análises de sensibilidade a fim de identificar quais estudos são responsáveis pelo resultado. CI: *confidence interval* = intervalo de confiança. *Mean difference* = diferença de médias. SD: *standard deviation* = desvio padrão.

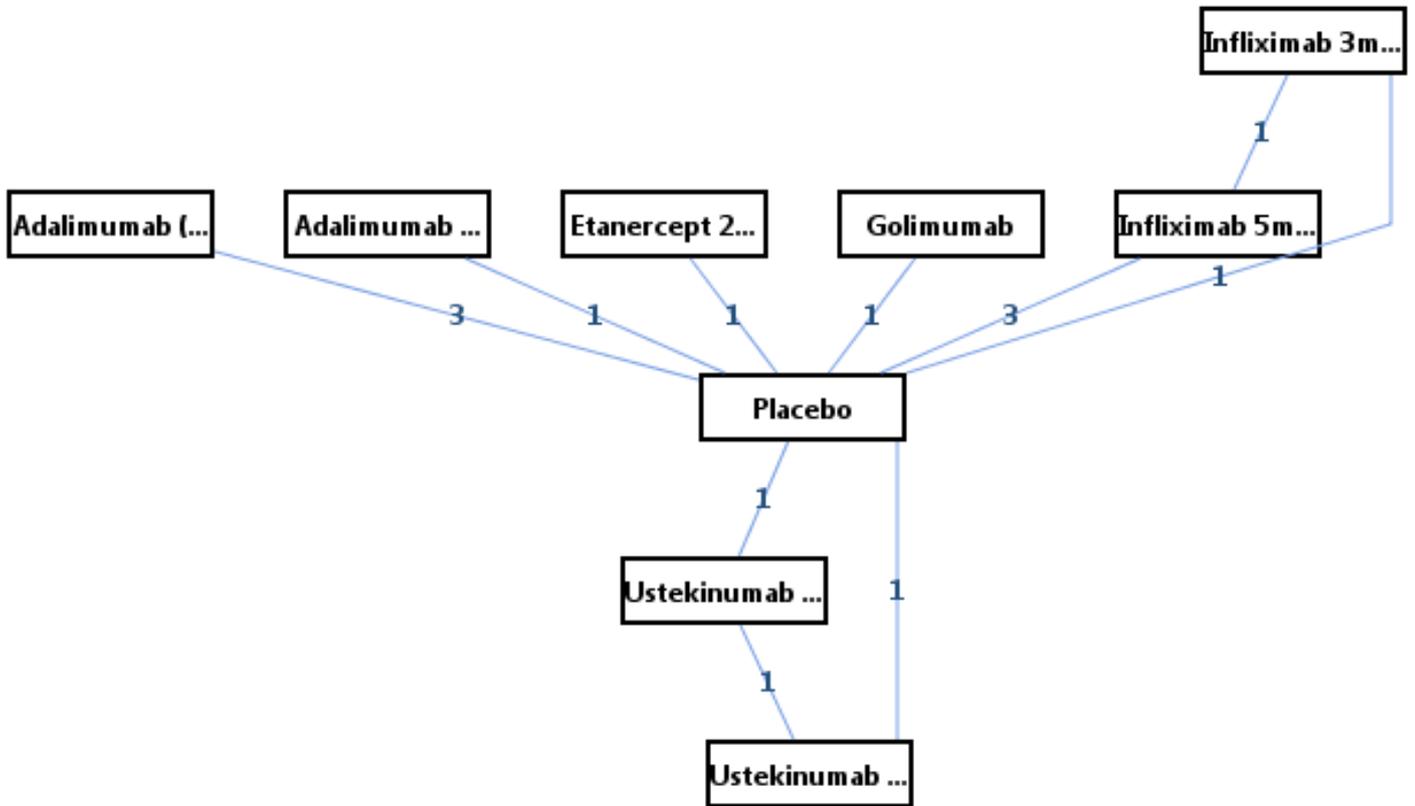
APÊNDICE 7 – Rede de evidência gera a partir da comparação de múltiplos tratamentos, para o desfecho DLQI



APÊNDICE 8 – Rede de evidência gera a partir da comparação de múltiplos tratamentos, para o desfecho SF-36 MCS



APÊNDICE 9 – Rede de evidência gera a partir da comparação de múltiplos tratamentos, para o desfecho SF-36 PCS



## ANEXOS

ANEXO 1 – Reprodução do questionário SF-36 validado para a língua portuguesa (Brasil) <sup>49</sup>

SF-36 PESQUISA EM SAÚDE	ESCORE
-------------------------	--------

**Instruções:** Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

(circule uma)

1. Em geral, você diria que sua saúde é:
- |                  |    |
|------------------|----|
| Excelente .....  | .1 |
| Muito boa .....  | .2 |
| Boa .....        | .3 |
| Ruim.....        | .4 |
| Muito ruim ..... | .5 |

2. Comparando a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

- |   |    |
|---|----|
| Muito melhor agora do que há um ano .....   | .1 |
| Um pouco melhor agora do que há um ano..... | .2 |
| Quase a mesma coisa de há um ano .....      | .3 |
| Um pouco pior agora do que há um ano.....   | .4 |

Muito pior agora do que há um ano .....5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
A. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
B. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa	1	2	3
C. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D. Subir vários lances de escada	1	2	3
E. Subir um lance de escada	1	2	3
F. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G. Andar mais de um quilometro	1	2	3
H. Andar vários quarteirões	1	2	3
I. Andar um quarteirão	1	2	3
J. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como **conseqüência de sua saúde física?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
A. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao	1	2

	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
seu trabalho ou a outras atividades?		
B. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em suas atividades?	1	2
D. Teve dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, (como consequência se algum problema emocional) como sentir-se deprimido e ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
A. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas **4 semanas**, De que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma.....	1
Ligeiramente.....	2
Moderadamente .....	3
Bastante .....	4
Grave .....	5
Muito grave.....	6

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

(circule uma)

- Nenhuma..... 1
- Muito leve ..... 2
- Leve ..... 3
- Moderada ..... 4
- Grave ..... 5
- Muito grave..... 6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanta dor no corpo interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

- De maneira alguma ..... 1
- Um pouco ..... 2
- Moderadamente ..... 3
- Bastante ..... 4
- Extremamente ..... 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas.

(circule um numero para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo e tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
E. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

- Todo o tempo ..... 1
- A maior parte do tempo ..... 2
- Alguma parte do tempo ..... 3
- Uma pequena parte do tempo ..... 4
- Nenhuma parte do tempo ..... 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número para cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
A. Eu costumo adoecer mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
C. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

### Cálculo do Raw Scale (0 a 100)

	Questão	Limites	Score Range
Capacidade Funcional	3 (a+b+c+d+e+f+g+h+i+j)	10,3	20
Aspectos Físicos	4 ( a+b+c+d)	4,8	4
Dor	7+8	2,12	10
Estado Geral de Saúde	1+11	5,25	20
Vitalidade	9 (a+e+g+i)	4,24	20
Aspectos Sociais	6+10	2,10	8
Aspecto Emocional	5 (a+b+c)	3,6	3
Saúde Mental	9 (b+c+d+f+h)	5,30	25

### Raw Scale

Ex: Item = [ Valor obtido – Valor mais baixo ] x 100

Variação

Ex: Capacidade funcional = 21

Ex: 21-10 x 100 = 55

Valor mais baixo = 10

20

Variação = 20

Obs. A questão nº 2 não entra no cálculo dos domínios

Dados Perdidos: se responder mais de 50% = substituir o valor pela média

ANEXO 2 – Reprodução do questionário DLQI validado para a língua portuguesa (Brasil) <sup>50</sup>

**ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI)**

**Nome do Hospital:**  
**Nome do Paciente:**  
**Diagnóstico:**

**Data:**  
**Endereço:**  
**Escore DLQI:**

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida **NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA.**

Marque com um **X** a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

Sim  Não  Não relevante

Caso sua resposta seja **NÃO**, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

Muito  Um pouco  Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?

MUITÍSSIMO  Muito  Um pouco  Nada  Não relevante

**Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas.**

**Muito**

**obrigado!**

ANEXO 3 – Reprodução do questionário PDI® para a língua portuguesa (Brasil) <sup>53</sup>

## ÍNDICE DE INCAPACIDADE CAUSADA PELA PSORÍASE

Obrigado por sua ajuda ao responder este questionário.

Por favor, marque com um “X” a melhor resposta para cada pergunta

### **Todas as perguntas referem-se às ÚLTIMAS 4 SEMANAS**

#### ATIVIDADES DIÁRIAS:

1. Quanto a sua psoríase interferiu na realização de suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO       MUITO       UM POUCO       NADA

2. Com que frequência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas por causa da sua psoríase?

MUITÍSSIMO       MUITO       UM POUCO       NADA

3. Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais frequentemente do que faria?

MUITÍSSIMO       MUITO       UM POUCO       NADA

4. Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabelereiro ou barbeiro?

MUITÍSSIMO       MUITO       UM POUCO       NADA

5. A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

MUITÍSSIMO       MUITO       UM POUCO       NADA

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

6. Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula nas últimas quatro semanas?

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

7. Quanto a sua psoríase o(a) impediu de realizar alguma atividade no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) mudar de emprego).

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

6. Quanto a sua psoríase fez com que **deixasse** de realizar suas atividades diárias normais nas últimas quatro semanas?

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

7. Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária nas últimas quatro semanas?

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) a mudar de emprego).

- Muitíssimo       Muito       Um pouco       Nada

**RELACIONAMENTOS PESSOAIS:**

9. Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

10. Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro(a), amigos mais próximos ou parentes?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

**LAZER:**

11. Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

12. Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

13. Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

14. Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

15. Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

- MUITÍSSIMO       Muito       Um pouco       Nada

Por favor, cheque se você respondeu todas as questões. Obrigada por sua ajuda.

© Psoriasis Disability Index. A Y Finlay, S E Kelly 1985