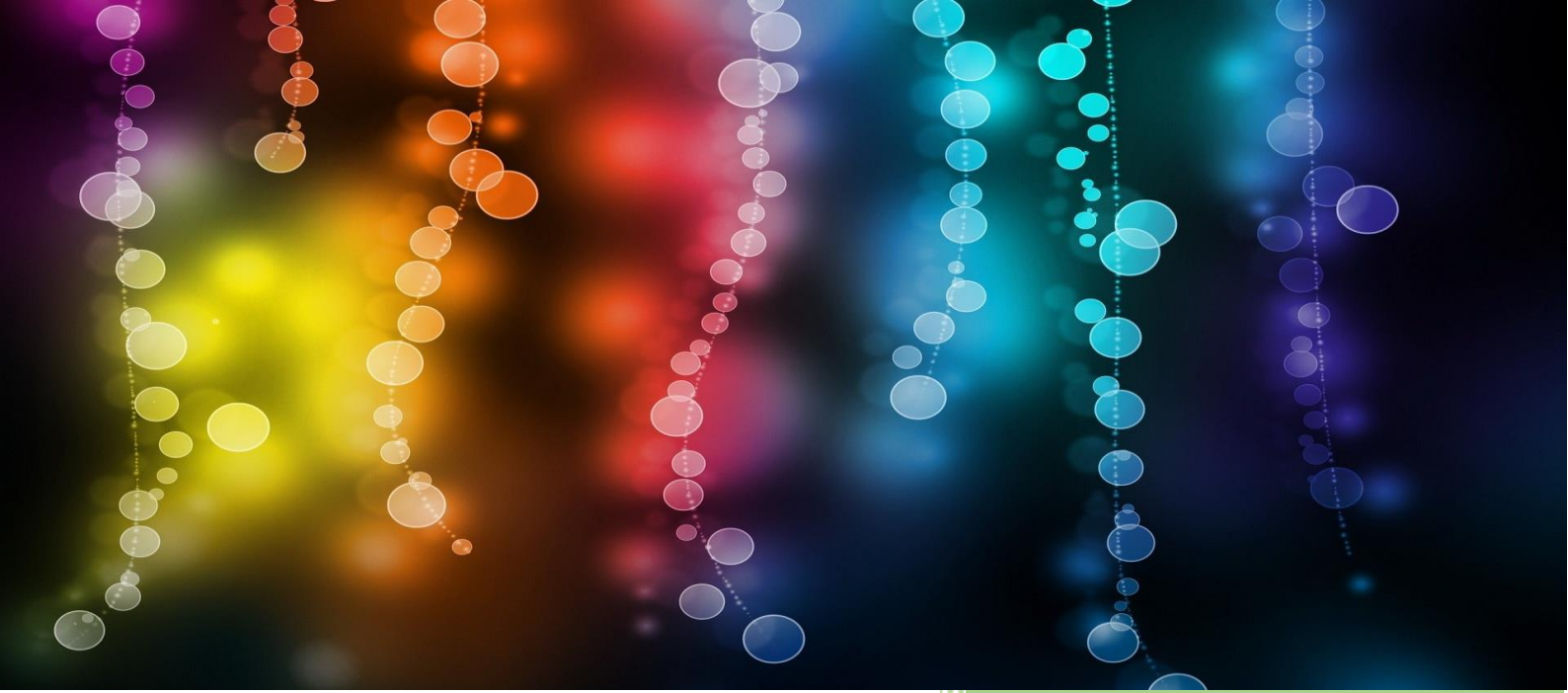


## PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE





## **PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE**

*Autores: Marcelo Arnone, Letícia Medeiros, Wanderley Marques Bernardo*

*Diagramação: Ana Paula Trevisan*

## TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICOS

### **Descrição do método de coleta de evidência:**

Diretriz foi elaborada a partir da construção de questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento com drogas imunobiológicas para psoríase em placa, moderada a grave. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação

científica (Medline/Pubmed, Lilacs/Scielo, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaio Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em [www.cebm.net](http://www.cebm.net)), incluindo a evidência disponível de maior força.

**Sumário dos graus de recomendação e força de evidência:**

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**Conflito de interesse:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

**Objetivo:**

Disseminar as principais recomendações quanto ao tratamento com drogas imunobiológicas para psoríase em placa, moderada a grave, sua eficácia e segurança.

**Introdução:**

Os agentes imunobiológicos são proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão

ou citocinas humanas recombinantes. Sua ação a de bloquear, neutralizar ou antagonizar alvos específicos do processo inflamatório.

**Em quais condições está indicado o tratamento com imunobiológicos?**

**Estratégia de busca:**

Psoriasis AND (etanercept OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel OR Receptors, Tumor Necrosis Factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR Remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR

Humira OR ustekinumab OR Stelar OR immunobiological therapy) AND random\* = 529

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos não relacionados ao PICO (473); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (6).

**Seleção: 36**

As indicações para o uso de imunobiológicos em pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com escore PASI



acima de 10 a 12 ou comprometimento da área de superfície corporal acima de 10% são:

- A não resposta ao tratamento clássico ou a não melhora do PASI acima de 50 após 6 meses de tratamento<sup>1</sup>(B).
- Pacientes com falha de resposta ao tratamento, ou contraindicações, ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente<sup>2-37</sup>(A).

Alguns grupos de pacientes com psoríase em placa, moderada a grave, não foram estudados para o tratamento com imunobiológicos<sup>2-37</sup>(A).

- Pacientes com infecções associadas ou uso de antibióticos na última semana antes do início do estudo;
- Pacientes com outras afecções de pele associadas, além de psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular;
- Pacientes com disfunção hematológica, renal e/ou hepática;
- Pacientes com história de câncer de qualquer etiologia nos últimos 5 anos;
- Tratamento com PUVA nas últimas 4 semanas, ou corticoides tópicos, análogos de vitamina A ou D, ditranol ou fototerapia com UVB nas

últimas 2 semanas; ou uso de qualquer imunobiológico ou anticorpo anti-TNF em qualquer momento antes do início do estudo;

- Gestantes ou pacientes com intenções de gravidez.

### **Recomendações:**

As indicações para o uso de drogas imunobiológicos em pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com escore PASI acima de 10 ou comprometimento da área de superfície corporal acima de 10% são: a não resposta ao tratamento sistêmico ou fototerapia, a

não melhora do PASI acima de 50 após 6 meses de tratamento, contraindicações, ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente.

**Qual a eficácia e qual o risco do etanercept no tratamento da psoríase?**

**Estratégia de busca:**

Psoriasis AND (etanercept OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel) AND

random\* = 245

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (3); estudos não relacionados ao PICO (232); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

**Seleção: 9**

**Bagel J, et al. 2012<sup>2</sup>(A).**

**Inclusão:** 121 pacientes acima de 18 anos de idade, com psoríase moderada a grave, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal ou mais

de 30% do couro cabeludo. **Exclusão:** pacientes portadores de psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular, problemas médicos significantes, história de tuberculose ou história de câncer nos últimos 5 anos antes do início do estudo, uso de tratamento tópico ou sistêmico para psoríase nos últimos 28 dias, tratamento com imunobiológicos nos últimos 3 meses, uso de inibidores de interleucina (IL) 12/ IL-23 nos últimos 6 meses antes do início do estudo.

**Intervenção:** 59 pacientes em uso de etanercept, subcutâneo, 50mg duas vezes na semana por uma semana, seguido de 50mg uma vez na semana até completar 12 semanas. **Comparação:** 62 pacientes em uso de placebo,

subcutâneo, duas vezes na semana por uma semana, seguido de uma vez na semana até completar 12 semanas. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do etanercept em pacientes com psoríase em placa moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 a 24 semanas. **Perdas:** 19% de perdas, sendo 13 pacientes no grupo da intervenção e 10 pacientes no grupo da comparação. A principal razão para perda do seguimento foram os efeitos adversos, mais frequente no grupo do etanercept. **Resultados:** A proporção de pacientes que obtiveram respostas com PASI 50/75/90 ao término de 12 semanas de seguimento foram significativamente maiores no grupo da intervenção, em uso

do etanercept, (redução de 78%, NNT=2, para PASI 50,  $p<0,001$ ; redução de 54%, NNT=2, para PASI 75,  $p<0,001$ ; redução de 23%, NNT=5, para PASI 90,  $p<0,001$ ). Na avaliação de 24 semanas, a proporção de pacientes que atingiram PASI 50/75/90 foram semelhantes nos grupos da intervenção e comparação. Apresentaram efeitos adversos nas primeiras 12 semanas de seguimento, 54,2% dos pacientes em uso do etanercept e 54,8% dos pacientes em uso de placebo, sem descrição de mortes ou efeitos graves. Os mais comumente descritos foram infecção no sítio da aplicação, artralgia e cefaleia.



**Strober BE, et al. 2011<sup>3</sup>(A), Gottlieb AB, et al. 2011<sup>4</sup>(A).**

**Inclusão:** 350 pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico clínico de psoríase em placa por mais de 6 meses, estáveis nos últimos 2 meses, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal, com avaliação global realizada pelos médicos (PGA) no mínimo moderada ( $\geq 3$ ) e PASI  $\geq 12$ .

**Exclusão:** pacientes que receberam terapia sistêmica com anti-interleucinas 12/IL-23, incluindo briakinumabe; pacientes em uso prévio de etanercept ou hipersensibilidade conhecida a esta droga; pacientes em tratamento tópico, sistêmico ou fototerapia. **Intervenção:** os pacientes foram divididos em três

diferentes grupos, sendo grupo A 139 pacientes tratados com briakinumabe 200mg, subcutâneo, nas semanas 0 e 4, seguidos de 100mg na semana 8; grupo B 139 pacientes tratados com etanercept 50mg, subcutâneo, duas vezes na semana, com 3 a 4 dias de intervalo, por 12 semanas. **Comparação:** e 72 pacientes do grupo C em uso de placebo. **Desfecho:** comparação quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade do uso do briakinumabe e do etanercept no tratamento da psoríase em placa, através da avaliação global dos médicos (PGA) e da área de psoríase e índice de gravidade (PASI). **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 7,4% de perdas. **Resultados:** dos pacientes

tratados com briakinumabe, 72,7% atingiram PGA 0/1 na semana 12 de avaliação, comparado com 29,5% dos pacientes tratados com etanercept e 4,2% dos pacientes em uso de placebo ( $p < 0,001$  nas duas comparações). Dos pacientes tratados com briakinumabe, 80,6% atingiram resposta de PASI 75 na semana 12, comparado com 39,6% dos pacientes em uso do etanercept e 6,9% dos pacientes em uso do placebo ( $p < 0,001$  nas duas comparações). Eventos adversos sérios foram reportados em 2 pacientes (1,4%) dos pacientes do grupo A, um paciente do grupo B (0,7%) e dois pacientes (2,8%) do grupo C.

**Van de Kerkhof PCM, et al. 2008<sup>5</sup>(A).**

**Inclusão:** 142 pacientes portadores de psoríase em placa moderada a grave, envolvendo mais de 10% da superfície corporal, com escore PASI de no mínimo 10, estáveis, com falha de resposta, ou contraindicações, ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente. **Exclusão:** pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular ou outro tipo de condição de pele que interfira na avaliação do estudo. Quadros de infecções graves no último mês e índice de massa corporal acima de 38kg/m<sup>2</sup> também foram excluídos. Pacientes que já

receberam etanercept, anticorpo para TNF, ou outros inibidores de TNF, a qualquer momento; alefacept, efalizumab, agentes anti-CD4, ou proteína de fusão da interleucina-2 diferia nos últimos 6 meses anteriores do início do estudo; fototerapia com ultravioleta A ou B, terapia sistêmica da psoríase (metotrexato, ciclosporina, acitretina ou fumaratos) ou uso de corticosteroides orais ou parenterais no mês anterior; tratamentos tópicos com corticosteroides ou vitamina A e D, ditranol ou inibidores da calcineurina (pimecrolimus ou tacrolimus) nas duas últimas duas semanas. **Intervenção:** 96 pacientes em uso de etanercept 50mg uma vez por semana. **Comparação:** 46 pacientes em uso de

placebo uma vez por semana. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do etanercept para o tratamento de psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 11% de perdas, sendo 10 pacientes no grupo do placebo e 6 pacientes no grupo da intervenção. **Resultados:** 36 pacientes (37,5%) do grupo do etanercept e 1 paciente (2,2%) do grupo do placebo apresentaram resposta de PASI 75 ao término de 12 semanas ( $p < 0,0001$ ) e acima de PASI 90 em 13 pacientes do grupo da intervenção (13,5%) e 1 (2,2%) no grupo da comparação ( $p < 0,05$ ). A porcentagem média da melhora do PASI em relação ao início do tratamento foi de 55,4% para o grupo da intervenção e

de 9,4% de piora para o grupo da comparação ( $p < 0,0001$ ). A diferença de clareamento das lesões pelo PGA foi de 34,2% para o grupo que realizou etanercept (38,5% vs. 4,3%,  $p < 0,0001$ ). E a diferença média para a melhora da qualidade de vida pelo escore DLQI foi de 49,2% para o grupo do etanercept ( $p < 0,0001$ ). Os efeitos adversos relatados com diferença significativa entre os grupos, com maior número no grupo da intervenção, foram enxaqueca ( $p = 0,04$ ) e síndrome influenza-like ( $p = 0,03$ ). Os demais sinais e sintomas não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

**Krueger GG, et al. 2005<sup>6</sup>(A).**

**Inclusão:** 583 pacientes portadores de psoríase em placa, com envolvimento de mais de 10% da superfície corporal, com PASI de no mínimo 10, que receberam no mínimo um tratamento prévio com fototerapia ou terapia sistêmica.

**Exclusão:** pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular, ou outra condição de pele que interfira na avaliação; pacientes com quadros infecciosos nas últimas 4 semanas; pacientes que receberam antibiótico na última semana, análogos da vitamina A e D, ditranol ou fototerapia com ultravioleta nas últimas 2 semanas, ou tratamento sistêmico ou PUVA nas últimas 4 semanas.



**Intervenção:** os pacientes foram alocados para 2 grupos de intervenção, 196 pacientes para o uso de etanercept 50mg por semana e 194 pacientes para o uso de etanercept 50 mg duas vezes na semana. **Comparação:** 193 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia do uso de etanercept uma ou duas vezes na semana. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** sem descrição de perdas. **Resultados:** houve diferença estatisticamente significativa para o uso do etanercept em comparação com o placebo, tanto com o uso de uma vez na semana (46%,  $p < 0,0001$ , NNT= 3) como para duas vezes na semana (51%,

$p < 0,0001$ , NNT=2) para a intervenção, quanto a avaliação da qualidade de vida pelo DLQI, ao término de 12 semanas

**Feldman ST, et al. 2005<sup>7</sup>(A).**

**Inclusão:** pacientes com psoríase em placa com envolvimento de mais de 10% da superfície corporal, com escore de PASI acima de 10, já tendo recebido fototerapia ou tratamento sistêmico para psoríase anteriormente. **Intervenção:** os pacientes foram alocados para o uso de etanercept 25mg por semana (n=160), 50mg por semana (n=162) ou 50mg duas vezes por semana (n=164).

**Comparação:** uso de placebo (n=166). **Desfecho:** avaliação da eficácia do etanercept em diferentes doses quanto a qualidade de vida pelo escore DLQI.

**Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** sem descrição de perdas.

**Resultados:** houve melhora significativa quanto à qualidade de vida, baseado na importância clínica mínima de 5 pontos pelo escore DLQI, nos pacientes que fizeram uso do etanercept em todas as diferentes doses em relação ao placebo, melhora em 22% para etanercept 25mg uma vez na semana, em 26% com 50mg uma vez na semana, em 35% com 50mg duas vezes na semana ( $p < 0,0001$  em todos os grupos, com NNT= 5, NNT=4 e NNT=3 respectivamente). Para o

escore de 5 a 14 pontos no DLQI houve melhora significativa tanto para o uso do etanercept 50mg uma ou duas vezes na semana ( $p < 0,05$ ).

**Papp KA, et al. 2005<sup>8</sup>(A).**

**Inclusão:** 611 pacientes maiores de 18 anos de idade com psoríase em placa, moderada a grave, com envolvimento de mais de 10% do total da superfície corporal e PASI maior que 10. Todos os pacientes já receberam pelo menos um tratamento como fototerapia ou terapia sistêmica para psoríase. Apresentavam função hematológica, renal e hepática dentro dos parâmetros normais.

**Exclusão:** pacientes que fizeram uso de antibióticos uma semana antes do início do estudo ou que tivessem apresentado infecção grave nas últimas quatro semanas; outras afecções de pele; psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular. Pacientes que receberam tratamento sistêmico ou PUVA nas últimas quatro semanas; uso de corticoides, análogos da vitamina A ou D, ditranol ou fototerapia nas últimas duas semanas antes do início do estudo; uso de etanercept ou anticorpo anti-TNF em qualquer momento. **Intervenção:** um grupo de 194 pacientes em uso do etanercept 50mg duas vezes na semana e outro grupo de 196 pacientes em uso do etanercept 25mg duas vezes na

semana. **Comparação:** 193 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do etanercept em duas diferentes apresentações, no tratamento da psoríase em placa. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 8,5% de perdas sendo, 28 pacientes que não receberam nenhuma dose de medicação, 15 pacientes no grupo que fez uso de placebo, 5 pacientes no grupo do etanercept 25mg duas vezes na semana e 4 pacientes no grupo do etanercept 50mg duas vezes na semana. **Resultados:** houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de etanercept em relação ao placebo quanto a redução para PASI 75, sendo de 43% para etanercept 50mg duas vezes na semana e de

29% para etanercept 25mg duas vezes na semana ( $p < 0,0001$ , NNT=3 e NNT=4, respectivamente). Também houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) para PASI 50 (68% para 50mg, NNT= 2 e 55% para 25mg, NNT=2) e PASI 90 (20% para 50mg, NNT=2 e 10% para 25mg, NNT=10); e para a avaliação global do médico quanto ao clareamento das lesões (53% para 50mg, NNT=2 e 35% para 25mg, NNT=3,  $p < 0,0001$ ). Os eventos adversos relatados nas primeiras 12 semanas de avaliação foram reação no local da injeção, infecção respiratória, cefaleia, síndrome influenza-like, e todos sem diferença entre os grupos da intervenção e comparação.

**Gottlieb AB, et al. 2003<sup>9</sup>(A).**

**Inclusão:** 112 pacientes maiores de 18 anos de idade com psoríase em placa, estáveis, com envolvimento de mais de 10% de superfície corporal. Todos os pacientes já realizaram ao menos um tratamento sistêmico para psoríase ou fototerapia. Os tratamentos com PUVA ou tratamento sistêmico não devem ter sido realizados nas últimas quatro semanas antes do início do estudo; a fototerapia com UVB, o uso de corticoides tópicos, análogos das vitaminas A e D ou antralina não devem ter sido realizados nas últimas duas semanas.



**Exclusão:** pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular, ou outras afecções de pele que interfiram na avaliação da medicação. **Intervenção:** 57 pacientes em uso de 25mg de etanercept. **Comparação:** 55 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do etanercept em pacientes com psoríase em placa. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 16,9% de perdas sendo, 15 pacientes do grupo do placebo e 4 pacientes dos pacientes em tratamento com etanercept. **Resultados:** na avaliação para PASI 75 houve melhora significativa quanto ao uso do etanercept em 28% (IC95% 16% a 40%,  $p < 0,001$ , NNT=4). A porcentagem de pacientes que relataram eventos

adversos foi semelhante nos grupos da intervenção e da comparação, sendo a mais frequente a reação no local na injeção.

**Leonard GL, et al. 2003<sup>10</sup>(A).**

**Inclusão:** 652 pacientes maiores de 18 anos de idade com psoríase em placa, com envolvimento de mais de 10% do corpo, com PASI de no mínimo 10, que receberam pelo menos um tratamento sistêmico ou fototerapia. **Exclusão:** pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustulosa, ou outra afecção de pele que possa interferir na avaliação; pacientes que receberam etanercept ou

anticorpo anti-TNF anteriormente; pacientes que receberam anticorpos anti-CD4 ou proteína de fusão da interleucina-2- toxina diftérica nos últimos 6 meses; PUVA, corticoide sistêmico, ou tratamento sistêmico para psoríase nas últimas quatro semanas; fototerapia com UVB, corticoides tópicos, análogos de vitamina A ou D, ou antralina nas últimas duas semanas; pacientes em uso de antibióticos na última semana antes do início do estudo. **Intervenção:** 160 pacientes em uso de baixa dose de etanercept (25mg uma vez na semana), 162 pacientes em uso de dose intermediária de etanercept (25mg duas vezes na semana) e 164 pacientes em alta dose de etanercept (50mg duas vezes na

semana). **Comparação:** 166 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança de diferentes doses do etanercept no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** sem descrição de perdas na semana 12 de avaliação. **Resultados:** na avaliação do final da 12ª semana houve melhora significativa do tratamento quanto a avaliação para todas as doses do etanercept para PASI 50 (27%, 44% e 60% respectivamente,  $p < 0,001$ ), e para PASI 75 (10%, 30% e 45% respectivamente,  $p < 0,001$ ); para PASI 90 houve melhora significativa para as doses intermediária e alta dose do etanercept (11% e 21% respectivamente,

$p < 0,001$ ). Também houve melhora significativa no clareamento total ou quase total das lesões ao término de 12 semanas com todas as diferentes doses de etanercept (18%, 29% e 44%,  $p < 0,001$ ). Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram reação no local da injeção, cefaleia e infecção respiratória, sem diferença entre os grupos.

### **Recomendações:**

O tratamento com etanercept para psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 12 semanas, após a não resposta de outro tratamento

sistêmico para psoríase ou fototerapia, foi eficaz com a melhora do escore PASI para  $\geq 75$  e seguro com eventos adversos leves a moderados, principalmente de reações no local das injeções, para as doses de 25mg uma vez por semana, 25mg duas vezes na semana ou 50 mg duas vezes na semana, tendo as melhores respostas com doses mais altas de etanercept.

## Qual a eficácia e qual o risco do infliximabe no tratamento da psoríase?

### Estratégia de busca:

Psoriasis AND (infliximab OR Remicade OR MAb cA2) AND random\* = **166**

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (2); estudos não relacionados ao PICO (155); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

**Seleção:** 7

**Feldman SR, et al. 2008<sup>11</sup>(A) e Feldman SR, et al. 2005<sup>12</sup>(A).**

**Inclusão:** 835 pacientes com psoríase em placa, moderada a grave, que são candidatos à realização de fototerapia ou terapia sistêmica, com PASI de no mínimo 12 ou envolvimento de ao menos 10% da superfície corporal; sem história de infecção grave, doença linfoproliferativas, ou tuberculose em atividade. **Intervenção:** 627 pacientes em uso de infliximabe 3mg/kg ou 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. **Comparação:** 208 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da qualidade de vida dos pacientes portadores de psoríase



em placa, com o uso do infliximabe. **Tempo de seguimento:** 10 semanas.

**Resultados:** na 10<sup>a</sup> semana, os pacientes em uso do infliximabe 3 e 5mg/kg apresentaram significativa melhora quanto aos escores de DLQI em relação ao uso do placebo (8,9 e 9,9 respectivamente,  $p < 0,001$ ).

**Reich K, et al. 2006<sup>13</sup>(A) e Reich K, et al. 2005<sup>14</sup>(A).**

**Inclusão:** 378 pacientes adultos, candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica, diagnosticados com psoríase em placa, moderada a grave, nos últimos 6 meses, com PASI maior que 12 e no mínimo 10% de comprometimento da superfície

corporal. **Exclusão:** pacientes com tratamento prévio com inibidores da TNF- $\alpha$ , ou com história ou risco de infecções graves, doença linfoproliferativas, ou tuberculose latente ou em atividade. **Intervenção:** 301 pacientes em uso de infliximabe intravenoso 5mg/kg, nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas até a semana 46. **Comparação:** 77 pacientes em uso de placebo nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22, e então realizado cross over para o uso de infliximabe. **Desfecho:** avaliação da eficácia com o uso do score PASI e do impacto do uso do infliximabe na melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 10 semanas - avaliação antes da realização do

cross over. **Perdas:** sem descrição de perdas na avaliação antes do cross over.

**Resultados:** houve uma melhora significativa do PASI na 10<sup>a</sup> semana de avaliação nos pacientes em uso do infliximabe, para o PASI 75 de 79,6% (NNT=2,  $p<0,001$ ) e para o PASI 90 de 55,8% (NNT=2,  $p<0,001$ ). Quanto ao escore DLQI também houve significativa melhora para o uso de infliximabe de 9,9,  $p<0,001$ ).

**Gottlieb AB, et al. 2004<sup>15</sup>(A).**

**Inclusão:** 249 pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa nos últimos 6 meses, com tratamento prévio com PUVA ou outro tratamento sistêmico para psoríase. Todos os pacientes apresentavam PASI acima de 12 ou as placas de psoríase cobriam uma superfície corporal acima de 10%. **Exclusão:** pacientes com psoríase de outras formas que não em placa; história de infecção crônica ou infecção oportunista; grave infecção nos dois últimos meses, tuberculose latente ou em atividade, gestação ou planejamento de gravidez, história de doença linfoproliferativas, ou história de câncer nos últimos cinco anos. **Intervenção:** 99 pacientes em uso de infliximabe

intravenoso, 3mg/kg e 99 pacientes em uso de infliximabe 5mg/kg, tratados nas semanas 0, 2 e 6. **Comparação:** 51 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do infliximabe no tratamento de indução de pacientes com psoríase em placa moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 10 semanas para avaliação do tratamento de indução. **Perdas:** não há descrição das perdas na 10ª semana de avaliação, após o tratamento de indução. **Resultados:** após o tratamento de indução com infliximabe houve melhora significativa do PASI para o escore acima de 50 (62,2% para o uso de 3mg/kg e de 75,4% para o uso de 5mg/kg, NNT= 2 para os dois grupos,

$p < 0,001$ ), acima de 75 (65,8% para o uso de 3mg/kg e de 82% para o uso de 5mg/kg, NNT= 2 para os dois grupos,  $p < 0,001$ ) e para o escore acima de 90 (45,5% para o uso de 3mg/kg e de 55,6% para o uso de 5mg/kg, NNT=3 e NNT=2 respectivamente,  $p < 0,001$ ). Também houve clareamento significativo pela avaliação global do médico tanto para o grupo que realizou 3mg/kg (61,9%, NNT=2,  $p < 0,001$ ) quanto para o grupo que realizou 5mg/kg (80,1%, NNT=2,  $p < 0,001$ ). Quanto à segurança do uso do infliximabe, mais de 70% dos pacientes dos grupos da intervenção e mais de 60% dos pacientes do grupo da

comparação apresentaram eventos adversos, sendo a maioria leves a moderado, e o de maior frequência foram as reações no local da infusão.

**Gottlieb AB, et al. 2003<sup>16</sup>(A) e Chaudhari U, et al. 2001<sup>17</sup>(A).**

**Inclusão:** 33 pacientes de 21 a 69 anos de idade, com psoríase em placa moderada a grave, com envolvimento de mais de 5% da superfície corporal.

**Intervenção:** 11 pacientes em uso de infliximabe 5mg/kg e 11 pacientes em uso de infliximabe 10mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6. **Comparação:** 11 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação dos benefícios clínicos e tolerabilidade do

infiximabe em psoríase em placa. **Tempo de seguimento:** 10 semanas. **Perdas:** 9% de perdas, sendo um paciente em cada grupo de comparação. **Resultados:** houve melhora significativa para PASI 75 com o uso do infiximabe na semana 10 (63,6% para o uso de 5mg/kg e 54,5% para o uso de 10mg/kg, ambos com NNT=2,  $p<0,05$ ). A média de porcentagem de melhora do PASI foi significativa ( $p<0,0003$ ) para o uso do infiximabe, nas duas diferentes doses, a partir da segunda semana de tratamento. Os eventos adversos relatados foram todos leves a moderados.



**Recomendações:**

O tratamento de indução com infliximabe na psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 10 semanas, foi eficaz com a melhora do escore PASI para  $\geq 75$  e melhora na qualidade de vida pelo escore DLQI, além de ser seguro, com relato de poucos eventos adversos leves a moderados, principalmente de reações no local das infusões, para as doses de 3mg/kg, 5mg/kg ou 10mg/kg, nas semanas 0,2 e 6.

## Qual a eficácia e qual o risco do adalimumabe no tratamento da psoríase?

### Estratégia de busca:

Psoriasis AND (adalimumab OR Humira) AND random\* = **155**

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (4); estudos não relacionados ao PICO (140); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (2).

**Seleção: 9**

Reich K, et al. 2010<sup>18</sup>(A) e Saraut JH, et al. 2008<sup>19</sup>(A) e Revicki D, et al. 2008<sup>20</sup>(A).

**Inclusão:** pacientes maiores de 18 anos de idade, portadores de psoríase moderada a grave, com 10% ou mais de comprometimento da superfície corporal e escore PASI acima de 10. Todos os pacientes apresentavam psoríase em placa por no mínimo 1 ano e estabilidade das lesões por no mínimo 2 meses. O período sem outros tratamentos foi de 2 semanas para tratamento tópico e

fototerapia, e 12 semanas para tratamento biológico. **Exclusão:** pacientes com história de doenças ou anormalidades hematológicas, renais, hepática ou laboratoriais; história de doenças desmielinizantes, câncer, outras doenças linfoproliferativas ou pacientes imunocomprometidos. **Intervenção:** os pacientes foram randomizados para 3 grupos: 108 pacientes para adalimumabe (ADA), subcutâneo, 80mg na semana 0, seguido por 40 mg por semana pelas 15 semanas seguintes, e 110 pacientes para metotrexate (MTX) oral 7,5 a 25mg por semana por 16 semanas. **Comparação:** 53 pacientes para o uso de placebo. **Desfecho:** avaliação do risco benefício do uso do ADA e do MTX em psoríase,

avaliados pela porcentagem de pacientes que apresentaram melhora do PASI 75 e descrição dos efeitos adversos. **Tempo de seguimento:** 16 semanas. **Perdas:** 5,5% dos pacientes. **Resultados:** Após 16 semanas de seguimento, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram PASI 75, em comparação com 35,5% para o grupo de pacientes tratados com metotrexate e 18,9% para o grupo tratado com placebo, ou seja melhora em 60,7% para o ADA (NNT=2,  $p<0,001$ ) e de 16,6% para MTX (NNT=6,  $p<0,05$ ). Houve melhora estatisticamente significativa na melhora completa das lesões (PASI 100) nos pacientes tratados com ADA (16,7%) em relação aos pacientes tratados com metotrexato (7,3%) ou

em pacientes tratados com placebo (1,9%). Quanto aos eventos adversos, 73,8% dos pacientes do grupo do ADA, 81,8% do grupo do MTX, e 79,2% do grupo do placebo apresentaram pelo menos um efeito adverso. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para quadros infecciosos, eventos adversos moderados a graves e eventos adversos relacionados às drogas. Os eventos adversos que levaram à interrupção do estudo foram maiores no grupo do metotrexate, principalmente devido eventos relacionados à disfunção hepática. Não houve relatos de tuberculose ou mortes durante o estudo.

**Menter A, et al. 2010<sup>21</sup> e 2008<sup>22</sup>(A) e Revicki DA, et al. 2007<sup>23</sup>(A).**

**Inclusão:** 1212 pacientes maiores de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, diagnosticados a no mínimo 6 meses, com comprometimento de ao menos 10% da superfície corporal ou escore de PASI acima de 12. Os pacientes receberam fototerapia com UVB ou tratamento tópico há mais de 2 semanas e há mais de 4 semanas para o tratamento anterior com PUVA ou tratamento sistêmico não biológico, 6 semanas para o uso de efalizumabe e 12 semanas para qualquer outro tratamento biológico. **Exclusão:**

exposição a tratamentos com anti-TNF, outras doenças de pele ou infecções que podem interferir na avaliação do tratamento em estudo, quadros alérgicos a adalimumabe ou a seus constituintes, uso de corticoide oral ou injetável, tuberculose não tratada, história de sintomas neurológicos sugestivos de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou história de câncer ou doença linfoproliferativas. **Intervenção:** 814 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0, seguido de adalimumabe 40mg a cada semana, da semana 1 a 15. **Comparação:** 398 pacientes em uso de placebo da semana 0 a semana 15. **Desfecho:** determinar a eficácia e segurança do uso do adalimumabe em



pacientes portadores de psoríase moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 16 semanas. **Perdas:** 6% de perdas, sendo 31 pacientes no grupo da intervenção e 43 pacientes no grupo do placebo. **Resultados:** houve melhora significativa para PASI  $\geq 75$  com diferença de 64% para o uso do adalimumabe ( $p < 0,001$ , NNT=2). Também houve diferença significativa para o PASI 90% e 100% na 16ª semana de 43% (NNT=3) e 19% (NNT=6) respectivamente ( $p < 0,001$  para as duas comparações). Quanto à qualidade de vida, também houve melhora significativa para o escore DLQI para o grupo da intervenção a partir da quarta semana de tratamento. Os eventos adversos foram significativamente maiores

nos pacientes em uso do ADA, principalmente as infecções do trato respiratório superior ( $p=0,01$ ).

**Asahina A, et al. 2009<sup>24</sup>(A).**

**Inclusão:** 169 pacientes acima de 20 anos de idade portadores de psoríase em placa, moderada a grave, diagnosticados há mais de 6 meses, estáveis por mais de 2 meses, recrutados de 42 locais do Japão. O comprometimento de superfície corpórea foi maior que 10% ou o PASI acima de 12 para todos os pacientes.

**Exclusão:** pacientes tratados anteriormente com anti-TNF, com outras doenças

de pele ou infecções de pele, ou diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma ou artrite reumatoide; doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, câncer, linfoma, leucemia, tuberculose ou doença linfoproliferativas também foram excluídas. Pacientes com positividade para anticorpo anti-HIV, doenças infecciosas em atividade, doenças imunossupressoras, anormalidades hematológicas, hepáticas ou renais.

**Intervenção:** grupo 1 com 38 pacientes em uso de adalimumabe 40mg por semana, grupo 2 com 43 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0 e 40mg por semana a partir da semana 2, grupo 3 com 42 pacientes em uso de

adalimumabe 80mg por semana. **Comparação:** grupo 4 com pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do adalimumabe. **Tempo de seguimento:** 16 semanas. **Perdas:** 13% dos pacientes. **Resultados:** houve diferença significativa para o uso do ADA em todas as diferentes doses para PASI 75 (57,9% para o grupo 1, 62,8% para o grupo 2 e 81% para o grupo 3, e 4,3% para o grupo placebo, NNT=2 para todos os grupos), além de melhora significativa para o clareamento avaliado pelo PGA. Reações no local da injeção e alterações hepáticas foram os eventos adversos mais relatados no grupo da intervenção.

**Revicki D, et al. 2008<sup>25</sup>(A).**

**Inclusão:** 1205 pacientes portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal, PASI acima de 12 e PGA de no mínimo doença moderada. **Intervenção:** 808 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0 seguido de 40mg da semana 1 à semana 15.

**Comparação:** 397 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação do impacto da adalimumabe na saúde relacionado à qualidade de vida em pacientes com psoríase moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 16 semanas. **Perdas:** sem

descrição de perdas nesta fase de avaliação. **Resultados:** na semana 16 os pacientes que receberam adalimumabe apresentaram melhora e aumento significativo do escore PCS (resumo dos componentes físicos), sem melhora em relação ao escore MCS (resumo dos componentes mentais).

**Gordon KB, et al. 2006<sup>26</sup>(A).**

**Inclusão:** 148 pacientes com idade acima de 18 anos, com psoríase em placa, de diagnóstico de no mínimo um ano, com envolvimento de mais de 5% de

superfície corporal. Os pacientes estavam sem tratamento tópico e fototerapia para psoríase há mais de 2 semanas, para tratamento sistêmico não imunobiológico há mais de 4 semanas e há mais de 12 semanas para outros tratamentos biológicos. **Exclusão:** pacientes com tuberculose latente ou em atividade, pacientes com sintomas de doenças neurológicas, história de câncer ou doenças linfoproliferativas, e mulheres com intenção de gravidez. **Intervenção:** grupo 1 com 46 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0, seguido de 40mg por semana a partir da semana 1, grupo 2 com 50 pacientes em uso de adalimumabe 80mg nas semanas 0 e 1, seguido de 40mg

por semana a partir da semana 2. **Comparação:** 52 pacientes receberam placebo a partir da semana 0. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do adalimumabe em pacientes com psoríase moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas de seguimento.

**Perdas:** 8 pacientes não deram seguimento ao estudo principalmente devido a eventos adversos. **Resultados:** na semana 12, houve uma diferença significativa de 49% para o grupo 1 em relação ao placebo (NNT=2,  $p<0,001$ ) e de 76% para o grupo 2 (NNT=2,  $p<0,001$ ) quanto a melhora para PASI acima de 75. Os eventos



adversos foram todos moderados a graves e tiveram frequência semelhante em todos os grupos.

**Recomendações:**

O tratamento com adalimumabe na psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 12 a 16 semanas, foi eficaz com a melhora do escore PASI para  $\geq 75$  e melhora na qualidade de vida pelo escore DLQI, nas doses de 40mg por semana, 80mg na semana 0 seguido de 40 mg, e 80 mg por semana, além de ser seguro, com relato de poucos eventos adversos leves a

moderados.

**Qual a eficácia e qual o risco do ustequinumabe no tratamento da psoríase?**

**Estratégia de busca:**

Psoriasis AND (ustekinumab OR Stelar) AND random\* = **100**

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (5); estudos não relacionados ao PICO (82); artigos em outras

línguas que não português, inglês ou espanhol (2).

**Seleção: 11**

**Kimball AB, et al. 2013<sup>27</sup>(A), Kimball AB, et al. 2012<sup>28</sup>(A), Lebwohl M, et al. 2009<sup>29</sup>(A), Leonardi C, et al. 2008<sup>30</sup>(A).**

**Inclusão:** 766 pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa há mais de 6 meses, candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica, com PASI inicial maior que 12 ou comprometimento de mais de 10% da superfície corporal. **Intervenção:** grupo 1 com 255 pacientes em uso de ustequinumabe

(UST) 45mg nas semanas 0, 4 e 12, grupo 2 com 256 pacientes em uso de UST 90mg nas semanas 0, 4 e 12. **Comparação:** grupo 3 com 255 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, e que a partir da semana 12 foram randomizados para receber 445 ou 90mg de UST (estudo crossover). **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do ustequinumabe no tratamento da psoríase em placa moderada a grave. **Tempo de seguimento:** apenas do período de 12 semanas, antes do crossover. **Perdas:** 24 pacientes descontinuaram o seguimento até a semana 12 de avaliação. **Resultados:** houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo quanto a resposta do acima de PASI 75 e quanto ao

PGA escores 0 ou 1 na 12<sup>a</sup> semana de avaliação. Quanto ao escore DLQI houve um aumento significativo de pacientes que normalizaram o escore ( $\leq 1$ ) em comparação com placebo (47,2% para o uso de 45mg, NNT=2 e 46,4% para o uso de 90mg de UST, NNT=2,  $p<0,001$ ) na 12<sup>a</sup> semana, além de melhora clínica significativa (aumento de no mínimo cinco pontos) no escore físico SF-36 (7,5% para 45mg NNT=14, 18,1% para 90mg NNT=6,  $p<0,001$ ) e no escore mental SF-36 (10,7% para 45mg, NNT=10, 16,5% para 90mg, NNT= 6,  $p<0,001$ ).

**Reich K, et al. 2011<sup>31</sup>(A), Guenther L, et al. 2011<sup>32</sup>(A), Langley RG, et al. 2010<sup>33</sup>(A), Papp KA, et al. 2008<sup>34</sup>(A)**

**Inclusão:** 1230 pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa, moderada a grave, há mais de 6 meses, candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica, com PASI inicial maior que 12 ou comprometimento de mais de 10% da superfície corporal. **Intervenção:** grupo 1 com 409 pacientes em uso de UST 45mg nas semanas 0, 4 e 12, grupo 2 com 411 pacientes em uso de UST 90mg nas semanas 0, 4 e 12. **Comparação:** grupo 3 com 410 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, e que a partir da

semana 12 foram randomizados para receber 445 ou 90mg de UST (estudo crossover). **Desfecho:** avaliação da eficácia e da qualidade de vida e produtividade no trabalho dos pacientes em uso do uestequimumabe no tratamento da psoríase em placa moderada a grave. **Tempo de seguimento:** apenas do período de 12 semanas, antes do crossover. **Perdas:** não há descrição de perdas nesta fase do tratamento. **Resultados:** Na avaliação do PASI, houve melhora significativa na avaliação para PASI 50%, PASI 75%, PASI 90% e PASI 100% para o uso de UST 45mg (73%, NNT=2, 63%, NNT=2, 41,6%, NNT=3 e 18,1%, NNT=6, respectivamente) e para o uso de UST 90mg (78,7%, NNT=2,

72%, NNT=2, 50,2%, NNT=2, 18,2%, NNT=6). Também houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo quanto à escala analógica visual de produtividade na semana 12 de avaliação (melhora de 72,6% para o uso de 45mg e de 71,4% para o uso de 90 mg do UST,  $p<0,001$ ). Quanto ao escore DLQI também houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo (-9,13 vs. -0,53, respectivamente,  $p<0,001$ ), com diferença de 48,9% para o uso de UST 45mg (NNT=2,  $p<0,001$ ) e de 54,6% (NNT=2,  $p<0,001$ ).



**Nakagawa H, et al. 2012<sup>35</sup>(A) e Igarashi A, et al. 2011<sup>36</sup>(A).**

**Inclusão:** 158 pacientes maiores de 20 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, diagnosticados nos últimos 6 meses, com no mínimo 10% de comprometimento da superfície corporal ou PASI de 12 ou mais, além de serem elegíveis para realização de fototerapia ou terapia sistêmica.

**Intervenção:** grupo 1 com 64 pacientes em uso de UST 45mg, grupo 2 com 62 pacientes em uso de UST 90mg por semana. **Comparação:** grupo 3 com 32 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, seguido de crossover na semana 12. **Desfecho:** avaliação da eficácia e da qualidade de vida do tratamento com

UST para psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 8 pacientes (5%) descontinuaram o seguimento antes do término de 12 semanas. **Resultados:** Houve melhora significativa no escore PASI 50%, 75% e 90% para os pacientes que fizeram uso do UST tanto para o uso de 45mg (69,9%, NNT=2, 52,9%, NNT=2, 29,6%, NNT=4, respectivamente,  $p < 0,001$  em todos os casos) como para o uso de 90mg (71%, NNT=2, 61,2%, NNT=2, 40,3%, NNT=3, respectivamente,  $p < 0,0001$  para todos os casos). Os pacientes tratados com 45mg e 90mg de UST também apresentaram melhora significativa na média dos escores de DLQI (7,7 e 7,1, respectivamente,

$p < 0,001$ ), com melhora de 58,1% para 45mg (NNT=2,  $p=0,0001$ ) e de 54,1%, para 90mg (NNT=2,  $p=0,0006$ ).

**Tsai TF, et al. 2011<sup>37</sup>(A).**

**Inclusão:** 159 pacientes maiores de 20 anos de idade, com psoríase em placa, moderada a grave, com PASI de no mínimo 12 e comprometimento da superfície corporal de no mínimo 10%. Todos os pacientes são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia. **Exclusão:** pacientes que receberam tratamento biológico para psoríase nos últimos 3 meses, tratamento sistêmico

ou fototerapia nas últimas 4 semanas, ou tratamento tópico para psoríase nas últimas 2 semanas foram excluídos do estudo. Pacientes com tuberculose latente ou teste de PPD positivo, paciente com história de infecção crônica ou recorrente, ou história de câncer foram excluídos. **Intervenção:** 61 pacientes em uso de UST 45mg por semana. **Comparação:** 60 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança de pacientes tailandeses e coreanos quanto ao uso de UST em psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas, antes do início do crossover. **Perdas:** 9 pacientes (7,4%) até a avaliação da 12ª semana de seguimento. **Resultados:** na

semana 12, a proporção de pacientes que atingiram PASI 75% foi de 62,2% a mais no grupo que realizou UST 45mg por semana (NNT=2,  $p<0,001$ ); pelo PGA, o clareamento apresentou uma diferença de 62,2% para os pacientes em uso de UST (NNT=2,  $p<0,001$ ); e a mediana da melhora na qualidade de vida pelo escore DLQI foi de -11 ( $p<0,001$ ) também em benefício do uso do UST.

### **Recomendações:**

Os estudos realizados na avaliação da eficácia e segurança do ustequinumabe para psoríase em placa, moderada a grave, mostram melhora para o escore

PASI acima de 75 e na qualidade de vida pelo escore DLQI, além de eventos adversos leves a moderados, em análise de um período de 12 semanas. Após este período, todos os estudos realizam crossover e não foram considerados na análise

**Existe diferença de segurança e eficácia entre os tratamentos imunobiológicos?**

**Estratégia de busca:**

Psoriasis AND (etanercept OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel OR Receptors, Tumor Necrosis Factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR Remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR Humira OR ustekinumab OR Stelar OR immunobiological therapy) AND random\* = 529

**Principais motivos de exclusão:** estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos não relacionados ao PICO (470); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (6).

**Seleção:** 39

**Griffiths CEM, et al. 2010<sup>38</sup>(A).**

**Inclusão:** 903 pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa, moderada a grave, há mais de seis meses, que são candidatos à fototerapia ou tratamento sistêmico, com escore PASI de 12 ou mais, com PGA de no mínimo 3, em escala de 0 a 5, com envolvimento de no mínimo 10% da superfície corporal. **Exclusão:** pacientes com psoríase pustular, gutata ou eritrodérmica, infecções graves recentes ou história de doença infecciosa, doença maligna conhecida (exceto câncer de pele basocelular ou de células



escamosas ou câncer cervical in situ sem evidência de recorrência por mais de 5 anos). Os pacientes não podem ter recebido tratamento sistêmico ou fototerapia nas últimas 4 semanas, tratamento tópico nas 2 últimas semanas ou agentes biológicos nos últimos 3 meses. **Intervenção e Comparação:** os pacientes foram alocados para 3 grupos: grupo 1 com 347 pacientes em uso de etanercept 50mg, duas vezes na semana, grupo 2 com 209 pacientes em uso de ustequinumabe (UST) 45mg nas semanas 0 e 4, e grupo 3 com 347 pacientes em uso de ustequinumabe 90mg nas semanas 0 e 4. **Desfecho:** avaliação da eficácia e segurança do uso do etanercept e ustequinumabe em doze semanas. **Tempo de**

**seguimento:** 12 semanas. **Perdas:** 24 pacientes (2,6%) descontinuaram o seguimento até a semana 12. **Resultados:** houve melhora significativa para PASI 75 para o uso do UST 45mg em relação ao etanercept em 10,7% (IC95% 2,4 a 19, p=0,001, NNT=10) e para o uso do UST 90mg em relação ao etanercept em 17% (IC95% 10 a 24, p<0,001, NNT=6). Para PASI 90 o benefício foi de 13,3% para UST 45mg em relação ao etanercept (IC95% 5,8 a 20,7, p<0,001, NNT=8) e de 21,6% para o uso do UST 90mg em relação ao etanercept (IC95% 14,6 a 28,5, p<0,001, NNT=5). Na avaliação pelo escore PGA quanto ao clareamento das lesões o benefício foi de 16,1% para UST 45mg em relação ao etanercept (IC95%

7,6 a 24,2,  $p < 0,001$ , NNT=7) e de 21,6% para o uso do UST 90mg em relação ao etanercept (IC95% 14,4 a 28,6,  $p < 0,001$ , NNT=5). Os eventos adversos foram relatados em 70% dos pacientes em uso do etanercept, 66% dos pacientes em uso do UST 45mg e em 69,2% dos pacientes em uso do UST 90mg.

**Strober BE, et al. 2011<sup>39</sup>(A).**

**Inclusão:** 350 pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa há pelo menos 6 meses, estável há mais de 2 meses, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal,  $PGA \geq 3$  e  $PASI \geq 12$ .

**Exclusão:** tratamento anterior com anti-interleucina 12/23p40, incluindo briaquinumabe, tratamento anterior com etanercept, pacientes que estão em tratamento com corticoide sistêmico, fototerapia ou terapias sistêmicas para psoríase. **Intervenção:** 139 pacientes em uso de 200mg de briaquinumabe nas semanas 0 e 4 e 100mg na semana 8, 139 pacientes em uso de 50mg de etanercept, duas vezes na semana por 11 semanas. **Comparação:** 72 pacientes em uso de placebo. **Desfecho:** avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do briaquinumabe comparado com o etanercept e com o placebo no tratamento para psoríase em placa, moderada a grave. **Tempo de seguimento:** 12 semanas.

**Perdas:** 7,4% dos pacientes, sendo 9 pacientes por eventos adversos (2,5%).

**Resultados:** Na avaliação análise pelo PGA o benefício foi de 42,7% para o briaquinumabe em relação ao etanercept ( $p < 0,001$ , NNT=3) e de 68,5% para o uso do briaquinumabe em relação ao placebo ( $p < 0,001$ , NNT=2). Para o PASI acima de 75 a resposta em 12 semanas foi de 41% para o briaquinumabe em relação ao etanercept ( $p < 0,001$ , NNT=3) e de 73,7% em relação ao placebo ( $p < 0,001$ , NNT=2). Eventos adversos graves foram relatados em 1,4% dos pacientes do grupo do briaquinumabe, em 0,7% dos pacientes do grupo do etanercept e em 2,8% dos pacientes do grupo do placebo.

Na ausência de ensaios clínicos “head to head” para comparar todas as diferentes drogas imunobiológicas no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, para avaliar e comparar os diferentes tratamentos biológicos realizou-se as tabelas 1, 2, 3 e 4 de cada droga separadamente e a tabela 5 com todas as drogas, e o valor estimado do benefício pelo número necessário para tratar (NNT) para atingir o PASI 50, PASI 75 e PASI 90, além da análise do clareamento pelo PGA e do escore DLQI, apesar de não haver possibilidade de comparar os NNT dos diferentes estudos.

**Tabela 1- Avaliação do etanercept expresso pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).**

<b>Autor</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>PASI 50 (NNT)</b>	<b>PASI 75 (NNT)</b>	<b>PASI 90 (NNT)</b>	<b>PGA (NNT)</b>	<b>DLQI (NNT)</b>
Bagel J <sup>2</sup>	50mg/sem.	12 sem	2	2	5		
Strober BE <sup>3</sup>	50mg/sem.	12 sem		3		4	
Van de	50mg/sem.	12 sem		3	9	3	2

Kerkhof <sup>5</sup>							
Krueger GG <sup>6</sup>	50mg/sem.	12 sem		3			
Feldman ST <sup>7</sup>	50mg/sem.	12 sem			10		4
Pappa KA <sup>8</sup>	50mg/sem.	12 sem	2	4		3	
Gottlieb AB <sup>9</sup>	25mg/sem.	12 sem		4			
Leonard GL <sup>10</sup>	50mg/sem.	12 sem	3	4	5	3	

**Tabela 2- Avaliação do infliximabe expresso pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).**



<b>Autor</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>PASI 50 (NNT)</b>	<b>PASI 75 (NNT)</b>	<b>PASI 90 (NNT)</b>	<b>PGA (NNT)</b>	<b>DLQI (NNT)</b>
Feldman SR <sup>11</sup>	5mg/kg	10 sem					
Reich K <sup>13</sup>	5mg/kg	10 sem		2	2		
Gottlieb AB <sup>15</sup>	.	12 sem		3	9	3	2
Chaudhari U <sup>17</sup>	5mg/sem.	12 sem		3			

**Tabela 3- Avaliação do adalimumabe expresso pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).**

<b>Autor</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>PASI 50 (NNT)</b>	<b>PASI 75 (NNT)</b>	<b>PASI 90 (NNT)</b>	<b>PGA (NNT)</b>	<b>DLQI (NNT)</b>
Reich K <sup>18</sup>	80mg + 40mg	16 sem	2	2			
Meiter A <sup>21</sup>	80mg + 40mg	16 sem		2	3		
Asahina A <sup>24</sup>	80mg + 40mg	16 sem		2			



Kimball AB <sup>27</sup>	45mg/ 90mg	12 sem					2 / 2
Reich K <sup>31</sup>	45mg/ 90mg	12 sem	2 / 2	2 / 2	3 / 2		2 / 2
Nakagawa H <sup>35</sup>	45mg/ 90mg	12 sem	2 / 2	2 / 2	4 / 3		2 / 2
Tsai TF <sup>37</sup>	45mg	12 sem		2		2	

**Tabela 5- Avaliação de todas as drogas imunobiológicas em relação ao placebo expressas pelo benefício estimado por meio do Número Necessário para Tratar (NNT).**

<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>PASI 50 (NNT)</b>	<b>PASI 75 (NNT)</b>	<b>PASI 90 (NNT)</b>	<b>PGA (NNT)</b>	<b>DLQI (NNT)</b>
Etanercept	50mg/sem	12 sem	2	2	5	3	2
Infliximabe	5mg/kg	12 sem		2	2	3	2
Adalimumabe	80mg +	16 sem	2	2	3		

	40mg						
Ustekinumabe	45mg/ 90mg	12 sem	2 / 2	2 / 2	3 / 2	2 / -	2 / 2

### Recomendações:

Na avaliação das diferentes drogas imunobiológicas o ustekinumabe, tanto da dose de 45mg quanto 90mg, apresentou maior benefício em relação ao etanercept 50mg, duas vezes na semana, para os escores PASI 75, PASI 90 e

PGA na avaliação de 12 semanas e o briaquinumabe também mostrou ser mais eficaz que o etanercept no seguimento de 12 semanas.

Como não há estudos comparativos “head to head” entre todos os diferentes tratamentos imunobiológicos para o tratamento de psoríase em placa, moderada a grave, de acordo com os NNT (número necessário para tratar) adquiridos dos estudos de cada droga em comparação com o placebo, não há diferença entre os diferentes imunobiológicos.

## **Referências**

1. Micali G, Wilsmann-Theis D, Mallbris L, Gallo G, Marino V, Brault Y, Germain JM. Etanercept Reduces Symptoms and Severity of Psoriasis After Cessation of Cyclosporine Therapy: Results of the SCORE Study. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar 25. PubMed PMID: 24682319.
2. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):86-92. PubMed PMID: 22014541.



3. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):661-8. PubMed PMID: 21574984.
4. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):652-60. PubMed PMID: 21574983.

5. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. 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. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1177-85. PubMed PMID: 18673365.
6. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with

- etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1192-9.
7. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005.
  8. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis:

- safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12. PubMed PMID: 15948997.
9. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632. PubMed PMID: 14676082.
  10. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as

- monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2014-22. PubMed PMID: 14627786.
11. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):704-10. PubMed PMID: 18627375.
12. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in

- significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):954-60. PubMed PMID: 15888152.
13. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1161-8. PubMed PMID: 16704649.

14. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74. PubMed PMID: 16226614.
15. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):534-42. PubMed PMID: 15389187.
16. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):829-35. PubMed PMID: 12789171.
17. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type



- psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1842-7. PubMed PMID: 11410193.
18. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1011-8. PubMed PMID: 20933301.
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators.

- Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047523.
20. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque

- psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047521.
21. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):448-56. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.040. Epub 2010 Jun 3. PubMed PMID: 20605254.
22. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J*

- Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):106-15. Epub 2007 Oct 23. PubMed PMID: 17936411.
23. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):341-50. PubMed PMID: 18058494.
24. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M; Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe

- chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010 Apr;37(4):299-310. PubMed PMID: 20507398.
25. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 2;6:75. PubMed PMID: 18831744.

26. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606. Epub 2006 Aug 10. PubMed PMID: 17010738.
27. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB; PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis

- treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Dec;27(12):1535-45. PubMed PMID: 23279003.
28. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):861-72. PubMed PMID: 22356258.
29. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with

- moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):137-46. PubMed PMID: 19903183.
30. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. 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*. 2008 May 17;371(9625):1665-74. PubMed PMID: 18486739.



31. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat.* 2011 Dec;22(6):337-47. PubMed PMID: 21034290.
32. Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two

- phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul;25(7):851-7. PubMed PMID: 21521375.
33. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):457-65. PubMed PMID: 20462664.

34. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators. 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*. 2008 May 17;371(9625):1675-84. PubMed PMID: 18486740.
35. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A; Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque

- psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol.* 2012 Sep;39(9):761-9. PubMed PMID: 22409383.
36. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):242-52. PubMed PMID: 21955098.

37. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI; PEARL Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):154-63. PubMed PMID: 21741220.
38. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and

- etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28. PubMed PMID: 20071701.
39. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):661-8. PubMed PMID: 21574984.

