



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA
EM SAÚDE**

ROSSANA FISCHER VERAS MASCENA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO APREMILAST NO
TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Campina Grande - PB

2021

ROSSANA FISCHER VERAS MASCENA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO APREMILAST NO TRATAMENTO DA
PSORÍASE MODERADA A GRAVE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento aos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Renata de Souza Coelho Soares
Co-orientador: Prof. Dr. Ramon Targino Firmino

Campina Grande – PB

2021

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M395e Mascena, Rossana Fischer Veras.
Eficácia e segurança do Apremilast no tratamento de psoríase moderada a grave [manuscrito] : uma revisão sistemática e metanálise / Rossana Fischer Veras Mascena. - 2021.
58 p.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2021.
"Orientação : Profa. Dra. Renata de Souza Coelho Soares, Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Apremilast. 2. Dermatologia. 3. Ensaio clínico. 4. Psoríase. I. Título
21. ed. CDD 600

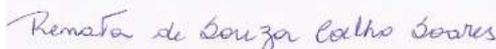
ROSSANA FISCHER VERAS MASCENA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO APREMILAST NO TRATAMENTO
DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

Dissertação aprovada em: 27/05/2021

BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Renata de Souza Coelho Soares
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Carina Ferreira Pinheiro
Universidade de São Paulo (USP)

AGRADECIMENTOS

Dedico esse trabalho à primeira pessoa que me mostrou a importância do estudo, minha mãe. Mamy, obrigada por tomar minha lição na infância, por incentivar minhas escolhas e por dar o suporte emocional e financeiro necessários para esse projeto de longo prazo que foi a medicina. Simplesmente, não seria possível sem você!

Ao meu esposo Guilherme, dedico essa conquista ao mesmo tempo que inicio meus agradecimentos. Amor, você está em cada linha desse trabalho, desde o início me ensinado como fazer um projeto de pesquisa, insistindo que não há outro caminho para medicina que não aquele baseado em evidências científicas e me mostrando os passos e as pessoas para que eu conseguisse chegar até aqui. Obrigada por sua paciência, por seus ensinamentos, por sua ataraxia, por seu amor.

Luísa e Júlia, minhas filhas, obrigada por ficarem do lado de fora da porta quando necessário, mesmo sem entender o porquê. Vocês são a luz da minha vida.

Felipe, Suzy e Henrique, meus irmãos amados, compartilho com vocês minha alegria!

Agradeço imensamente a Ramon Targino, que não apenas me ensinou muito sobre revisão sistemática, como fez com que eu me apaixonasse pelo método. Sua ajuda foi fundamental em todas as etapas. Agradeço especialmente por me ajudar no meu primeiro e emocionante *forest plot*!

A Nathalie Almeida, que mesmo estando assoberbada de atividades no internato de medicina, aceitou prontamente o desafio de ser revisora comigo. Querida, você nos enche de orgulho e já é uma excelente médica. Muitíssimo obrigada por sua ajuda.

Agradeço a minha orientadora, Renata Coelho, pela parceria ao longo desses mais de 2 anos e por não ter tido medo de encarar o desafio de começar nossa revisão sistemática.

Finalmente, aos professores do Nutes, que durante várias sextas-feiras e sábados nos deram um pouco do seu tempo e todo o conhecimento para que pudéssemos dar início ao processo de construção desse título.

RESUMO

Psoríase é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, na qual fatores genéticos e ambientais interagem, determinando o aparecimento de placas eritematoescamosas na pele. Para doença mais extensa, diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis, contudo, a maioria tem seu uso limitado pelo desfavorável perfil de efeitos adversos. Terapia com agentes biológicos traz resultados positivos a curto e longo prazo, mas são medicações de alto custo e a via de administração subcutânea pode reduzir sua aceitação por parte de alguns pacientes. Existe uma demanda não atendida por medicações de uso oral e que tenham boa tolerabilidade. O objetivo desse estudo foi avaliar, através de uma revisão sistemática, a eficácia e a segurança do apremilast, um novo agente oral, aprovado para o tratamento de portadores de psoríase moderada a grave. A estratégia de busca incluiu os termos *psoriasis*, *apremilast* e *phosphodiesterase 4 inhibitor*, nas bases eletrônicas de dados MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science e LILACS. Foram pesquisados também registros de estudos e protocolos, literatura cinzenta, anais de eventos científicos e banco de dados de teses e dissertações (CAPES), além de busca manual através da verificação da lista de referências dos artigos incluídos. Não houve restrição quanto ao ano ou idioma da publicação. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam o apremilast com placebo, com qualquer medicação sistêmica convencional ou com biológicos. Dois pesquisadores independentes participaram da seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação do risco de viés e da certeza da evidência. Foram selecionados inicialmente 1442 estudos por título e resumo, e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 43 foram incluídos para texto completo. Dez estudos foram incluídos na revisão, nove comparando o apremilast ao placebo, e apenas um comparando-o diretamente ao metotrexate. Oito estudos foram incluídos na metanálise para os principais desfechos de eficácia. Um total de 3034 pacientes foram incluídos, sendo 64,6% homens e 35,4% mulheres, com idade média de 47,1 anos. Para o desfecho primário de eficácia, que foi a obtenção do PASI 75 (*Psoriasis Area Severity Index*) em 16 semanas, o apremilast foi mais eficaz que placebo (RR=4,60;95%IC:3,43-6,18), com uma moderada certeza da evidência. Para os demais desfechos de eficácia, o apremilast também mostrou superioridade, com a certeza da evidência variando de muito baixa a moderada. Os efeitos adversos (EA) foram relatados como leves ou moderados pela maioria dos participantes e as taxas

de descontinuação por EA foi baixa (placebo = 4,3%; apremilast = 5,8%). A presente revisão concluiu que o apremilast pode ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de portadores de psoríase moderada a grave, contudo, estudos que comparem o apremilast diretamente com outras medicações e que avaliem a sua relação custo-efetividade são necessários e podem contribuir para uma melhor tomada de decisão na prática clínica.

Palavras-chave: Apremilast. Dermatologia. Ensaio clínico. Psoríase.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, which genetic and environmental factors interact, determining the emergence of erythematous, scaly patches on the skin. For more extensive cases, several therapeutic modalities are available, however, most of them have their use limited by the unfavorable profile of adverse effects. Therapy with biological agents brings positive results in the short and long term, but the medications are costly, and the subcutaneous route of administration can reduce their acceptance by some patients. There is an unmet demand for oral medications that have good tolerability. The aim of this study was to evaluate, through a systematic review, the efficacy and safety of apremilast, a new oral agent, approved for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis. The search strategy included the terms psoriasis, apremilast and phosphodiesterase 4 inhibitor, in the electronic databases MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science e Lilacs. Records of studies and protocols, gray literature, annals of scientific events and a database of theses and dissertations (CAPES) were also searched, as well as a manual search by checking the reference list of the included articles. There was no restriction on the year or language of the publication. Randomized clinical trials that compared apremilast with placebo, with any conventional systemic medication or with biologicals were included. Two independent researchers participated in the selection of the studies, data extraction, assessment of the risk of bias and the certainty of the evidence. One thousand four hundred forty-two studies were initially selected by title and abstract, and after applying the eligibility criteria, 43 were included for the full text. Of these, thirty-three studies were excluded and ten included in the review, nine comparing apremilast to placebo, and only one comparing it directly to methotrexate. Eight studies were included in the meta-analysis for the main efficacy outcomes. A total of 3034 patients were included, 64.6% men and 35.4% women, with a mean age of 47.1 years. For the primary efficacy endpoint, which was obtaining the PASI 75 (Psoriasis Area Severity Index) in 16 weeks, apremilast was more effective than placebo (RR = 4.60; 95% CI: 3.43-6.18), with a moderate certainty of the evidence. For the other efficacy outcomes, apremilast also showed superiority, with the certainty of the evidence ranging from very low to moderate. Adverse effects (AE) were reported as mild or moderate by most participants and the rates of discontinuation due to AE was low (placebo = 4.3%; apremilast = 5.8%). The present review concluded that apremilast can be an effective and safe alternative for the treatment of patients with

moderate to severe psoriasis, however, studies that compare apremilast directly with other medications and that evaluate its cost-effectiveness are necessary and may contribute to better decision-making in clinical practice.

Keywords: Apremilast. Clinical trial. Dermatology. Psoriasis.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AMB – Associação Médica Brasileira
AMP – Adenosina Monofosfato
AMPc – Adenosina Monofosfato cíclico
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde
BSA – Body Surface Area
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CENTRAL – The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CFM – Conselho Federal de Medicina
EA – Efeitos Adversos
ECR – Ensaio Clínico Randomizado
EUA – Estados Unidos da América
FDA – Food and Drug Administration
GRADE – Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HIV – Human Immunodeficiency Virus
IL – Interleukins
INF – Interferon
LILACS – Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
MHC – Major Histocompatibility Complex
MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index
NK – Natural Killers
OR – Odds Ratio (Razão de Chance)
PASI – Psoriasis Area and Severity Index
PDE 4 – Phosphodiesterase 4
PGA – Physician Global Assessment
PPPGA – Psoriasis Palmoplantar Physician Global Assessment
PROSPERO – International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
PsA – Psoríase Artropática
PUVA – Psoraleno + Ultravioleta

RoB – Risk of Bias

RR – Risco Relativo

RS – Revisão Sistemática

ScPGA – Scalp Physician Global Assessment

SUS – Sistema Único de Saúde

TNF – Tumor Necrosis Factor

UV – Ultravioleta

VAS – Visual Analogue Scale

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 MÉTODOS	19
3.1 Protocolo	19
3.2 Critérios de elegibilidade	19
3.3. Estratégia de busca	19
3.4 Seleção dos estudos e extração dos dados	20
3.5 Avaliação do risco de viés.....	20
3.6 Desfechos	21
3.7 Síntese dos dados e análise estatística.....	22
3.8 Avaliação da certeza da evidência.....	22
4 RESULTADOS	25
4.1 Seleção dos estudos	25
4.2 Características dos estudos incluídos	25
4.3. Risco de viés dos estudos incluídos	27
4.4 Análise qualitativa	28
4.5 Metanálise	29
4.6 Certeza da evidência	33
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO	39
7 DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	49

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e imunomediada que afeta mais de 125 milhões de pessoas em todo o mundo, podendo surgir em qualquer idade e acometendo igualmente ambos os sexos (MICHALEK; LORING; JOHN, 2017; WORLD HEALTH, 2016). Sua prevalência varia em função da região geográfica, idade e etnia. No Brasil, dados recentes da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) estimam a prevalência em 1,31%, com tendência a aumento nas faixas etárias mais elevadas: 0,58% em indivíduos com menos de 30 anos; 1,39% na faixa etária de 30 a 60 anos; e 2,29% em indivíduos com mais de 60 anos (ARMSTRONG; READ, 2020; CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

A etiologia permanece desconhecida, mas sabe-se que há uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Múltiplos genes de susceptibilidade à psoríase já foram identificados, a maioria deles envolvidos na regulação imunológica (CARGILL et al., 2007; GARCIA et al., 2008; HASEGAWA et al., 2016; SAGOO et al., 2004). Diversos fatores ambientais e comportamentais são implicados no desencadeamento ou agravamento da doença, entre eles infecções, medicações, tabagismo, etilismo e estresse emocional (ALPALHÃO; BORGES-COSTA; FILIPE, 2019; GAZEL et al., 2020; KAMIYA et al., 2019; LEWIS et al., 2019).

Acredita-se que uma resposta imune exagerada a esses estímulos resultaria em um desequilíbrio na produção de mediadores pró e anti-inflamatórios, secretados por células dendríticas, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos, células NK (*Natural Killers*) e pelos queratinócitos da pele. Na psoríase, há predomínio de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, 17, 21, 22 e 23, IFN- γ e TNF- α) que agem nas células teciduais, principalmente queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. A inflamação sustentada leva à hiperproliferação de queratinócitos, diferenciação anormal da epiderme e angiogênese (CHIMENTI et al., 2015; COIMBRA et al., 2012; RENTON, 2014), achados patológicos que refletem os aspectos clínicos observados nas lesões cutâneas.

A forma clínica mais comum, a psoríase vulgar ou em placas, caracteriza-se por lesões eritematoescamosas, localizadas sobretudo nas superfícies extensoras dos membros, couro cabeludo e região lombossacra. Pode haver comprometimento de

unhas e articulações que surgem, geralmente, após alguns anos de doença cutânea. O prurido está presente em 60-90% dos casos e costuma vir associado com grande estresse emocional, estigmatização e prejuízo na qualidade de vida (SZEPIETOWSKI; REICH, 2016).

Já está bem estabelecida a associação entre psoríase e outras comorbidades, entre elas doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade, além de depressão, ansiedade, distúrbios do sono e até ideações suicidas. Acredita-se que a produção de TNF- α e outros mediadores inflamatórios de maneira crônica seja a base para todos esses distúrbios (AMANAT; SALEHI; REZAEI, 2018; DAVIDOVICI et al., 2010; PUIG, 2018).

Diversos instrumentos são utilizados para mensurar a gravidade da doença, assim como a resposta terapêutica. Apesar de algumas limitações, o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) é o mais validado e reprodutível (PAUL et al., 2010; PUZENAT et al., 2010), combinando características clínicas das lesões com a área corporal acometida. Outros métodos incluem o BSA (*Body Surface Area*) e o sPGA (*static Physician Global Assessment*) (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020). Para uma avaliação mais completa e acurada da severidade da doença, dermatologistas têm enfatizado cada vez mais a importância da funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. Quantificar esses aspectos pode ser mais difícil e ferramentas como o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) têm se mostrado úteis na prática clínica (MATTEI; COREY; KIMBALL, 2014; STROBER et al., 2019).

A escolha da modalidade terapêutica depende da gravidade da doença, da presença de comorbidades e da preferência do paciente. Doença leve, na maioria das vezes, responde satisfatoriamente ao tratamento tópico (ITO et al., 2016; KIM; JEROME; YEUNG, 2017). Em casos de doença extensa, não responsiva ou associada a comorbidades, fototerapia e terapia sistêmica devem ser consideradas (MORITA, 2018; ZHANG; WU, 2018).

Diversos *guidelines* têm sido elaborados nos Estados Unidos, na Europa e também no Brasil, com o objetivo de auxiliar dermatologistas na prática clínica (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020; MENTER et al., 2020; NAST et al., 2015). As opções incluem as chamadas terapias sistêmicas convencionais (acitretina, metotrexate, ciclosporina) e terapia com agentes biológicos. As primeiras já estão consagradas pelo uso, mas apresentam um perfil de efeitos adversos significativos (KAUSHIK; LEBWOHL, 2019; MAZA et al., 2011; MONTAUDIÉ et al., 2011). Os

biológicos são altamente eficazes a curto e longo prazo, com uma tolerabilidade aceitável, contudo, o alto custo limita seu uso, principalmente em países em desenvolvimento (EGEBERG et al., 2018; GISONDI et al., 2019; LOCKWOOD; PRENS; KIMBALL, 2017; REICH et al., 2019).

O apremilast é um novo agente oral, inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE-4), enzima intracelular que modula a resposta inflamatória e, na pele, é expressa principalmente nos queratinócitos, neutrófilos, células de Langerhans e linfócitos T. Essa enzima atua degradando o mensageiro AMPc (adenosina monofosfato cíclico) em AMP (adenosina monofosfato), que por sua vez estimula a produção de mediadores pró-inflamatórios e inibe os anti-inflamatórios. Ao bloquear essa degradação, o apremilast reverte o padrão, levando a uma importante redução das citocinas pró-inflamatórias (GOODERHAM; PAPP, 2015; PINCELLI et al., 2018; VUJIC et al., 2018). Em estudos recentes, o apremilast tem se mostrado eficaz no tratamento da psoríase vulgar moderada a grave, ungueal e artropática, com raros efeitos adversos graves e sem a necessidade de monitorização laboratorial regular, observada nas terapias sistêmicas disponíveis (MEASE et al., 2014; PAPP et al., 2015a; RICH et al., 2016; STROBER et al., 2018). Contudo, sua superioridade em relação às outras medicações não está estabelecida.

Gestores de saúde de todo o mundo enfrentam difíceis escolhas no que diz respeito ao extenso arsenal de intervenções, ampliado ano a ano com novos medicamentos, equipamentos e procedimentos médicos. Esses, juntamente com os sistemas de organização e suporte aos cuidados em saúde, constituem as chamadas tecnologias em saúde (LIAROPOULOS, 1997). Com essa preocupação, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) surge como uma estratégia para apoiar a tomada de decisão baseada em evidências científicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). No Brasil, os principais atores envolvidos são a ANVISA, que regulamenta a entrada da tecnologia no mercado, permitindo seu registro e comercialização, a Secretaria de Atenção em Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS), que incorpora dados epidemiológicos da população a ser beneficiada, avalia os custos e a infraestrutura necessária, e entidades como a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM) que colaboram com a elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas sobre os principais problemas de saúde da população (PICON, P.D.; BETRAME, 2009). Um dos maiores desafios da ATS é selecionar, interpretar e sintetizar as evidências. Como um dos métodos mais utilizados com esse propósito,

a revisão sistemática, ao analisar criticamente ensaios clínicos independentes, permite confirmar informações, solucionar controvérsias, aumentar o poder estatístico e levantar novas hipóteses para futuras pesquisas (BUEHLER et al., 2012).

Nesse contexto de prática clínica baseada em evidência científica, esse estudo tem por objetivo avaliar, através de uma revisão sistemática, se o apremilast pode ser uma alternativa eficaz e segura, com vistas a ser incorporado ao arsenal terapêutico normatizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS), para o tratamento de psoríase moderada a grave.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar as evidências quanto à eficácia e a segurança do apremilast no tratamento de pacientes adultos portadores de psoríase moderada a grave, a partir de uma revisão sistemática.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar nos estudos incluídos a proporção de participantes que obtiveram o PASI 75, ou seja, uma melhora de 75% nos escores em relação à linha de base.
- Quantificar a proporção de participantes dos estudos incluídos nessa revisão que alcançaram os seguintes desfechos secundários: obtenção do PASI 90, obtenção de escores 0 ou 1 (ou redução de 2 pontos ou mais) na sPGA (*static Physician Global Assessment*), ScPGA (*Scalp Physician Global Assessment*) e PPPGA (*Palmoplantar Physician Global Assessment*), obtenção de uma melhora de 50% ou mais no escore NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) em relação à linha de base e redução ≥ 5 pontos no escore DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) em pacientes que tinham o DLQI basal maior que 5.
- Aferir a redução média nos escores BSA (*Body Surface Area*) e do prurido utilizando a VAS (*Visual Analog Scale*).
- Verificar a proporção de participantes que apresentaram pelo menos um efeito adverso (EA), além de identificar os mais comumente relatados, assinalando se houve descontinuação da medicação por EA ou morte.

3. MÉTODOS

3.1. Protocolo e registro

Um protocolo dessa revisão sistemática foi elaborado *a priori* e registrado no PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero) sob o número #CRD42020214050.

Essa revisão foi descrita seguindo as normas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) (PAGE et al., 2021)

3.2. Critérios de elegibilidade

A questão norteadora da pesquisa, formulada com base nos componentes do acrônimo PICO (P = população; I = intervenção; C = controle; O = outcomes ou desfechos) foi: o apremilast pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento de pacientes portadores de psoríase moderada a grave? Sendo P, pacientes adultos portadores de psoríase moderada a grave; I, o apremilast; C, placebo, medicação sistêmica convencional ou biológicos; O, eficácia no clareamento das lesões cutâneas e segurança da medicação, no que se refere à apresentação dos efeitos adversos pelos pacientes.

Foram incluídos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que compararam o apremilast com placebo, alguma medicação sistêmica convencional (acitretina, metotrexato, ciclosporina) ou biológico. Os estudos envolviam pacientes com 18 anos ou mais, portadores de psoríase em placas moderada a grave. Foram excluídos estudos que avaliaram o apremilast apenas em portadores de artrite psoriática ou em outras formas de psoríase (gutata, pustulosa, eritrodérmica) e estudos que tiveram como objetivo avaliar apenas a relação custo-efetividade da medicação.

Não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) por se tratar de um estudo conduzido com dados secundários de domínio público, sem identificação dos participantes da pesquisa.

3.3. Estratégia de Busca

A estratégia de busca incluiu a utilização de descritores e termos livres relacionados ao domínio estudado e está descrita no Apêndice 1. As bases eletrônicas de dados utilizadas foram: MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, Embase e Web

of Science. Foram pesquisados também registros de estudos e protocolos (<http://www.clinicaltrials.gov>; app.who.int/trialsearch; www.ensaiosclínicos.gov.br), literatura cinzenta (<https://opengrey.eu>), complementada por anais de eventos científicos e banco de dados de teses e dissertações da CAPES, além de busca manual através da verificação da lista de referências dos artigos incluídos. Não houve restrição quanto ao ano ou idioma da publicação.

3.4. Seleção dos artigos e extração de dados

Dois revisores independentes (RFVM, NAS) avaliaram títulos e resumos de estudos potencialmente relevantes, baseados nos critérios de elegibilidade. Inicialmente foi realizado um estudo piloto para calibração entre os revisores, com parte dos estudos selecionados, obtendo-se grau de concordância satisfatório (81%). Os investigadores foram treinados por um profissional especialista em estudos de revisão sistemática (RTF) e realizaram cursos em instituições de referência na área, possibilitando uma melhor avaliação crítica dos artigos selecionados.

Em seguida, os estudos elegíveis foram obtidos para análise do texto completo pelos mesmos revisores, também em conformidade com os critérios de elegibilidade. Discordância entre os revisores foram resolvidas por consenso e discussão com um terceiro revisor (RTF).

Para auxiliar no processo de seleção dos artigos foi utilizada a ferramenta Rayyan (OUZZANI et al., 2016).

Uma planilha do Excel foi desenvolvida para extração e inserção dos seguintes dados: país (países) onde o estudo foi realizado; número, gênero e idade média dos participantes de cada grupo; tempo médio de doença (psoríase em placas); presença de comorbidades; severidade da doença mensurada através do PASI, PGA, BSA e DLQI basais; posologia das medicações utilizadas (da intervenção e do controle); duração do seguimento; declaração de conflito de interesse por parte os autores, além dos desfechos definidos e as medidas de estimativas relatadas.

3.5. Avaliação do Risco de viés

O risco de viés dos estudos primários foi avaliado de forma independente por dois revisores (RFVM, RTF), utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0*.

Os seguintes domínios foram considerados: processo de randomização, desvios de intervenções pretendidas, dados perdidos, mensuração dos desfechos, seleção dos resultados relatados e risco geral de viés (STERNE et al., 2019).

3.6. Desfechos

3.6.1. Desfecho primário

- Número de pacientes que obtiveram PASI 75, ou seja, redução $\geq 75\%$ no escore PASI em relação à linha de base. O PASI 75 é o índice mais amplamente usado para avaliar a gravidade da psoríase, levando em consideração a área acometida pela doença, o eritema, a descamação e a espessura das placas. Para quantificar a resposta ao tratamento, as melhoras são expressas em 50%, 75% e 90% em relação à linha de base, ou seja, obtenção de PASI 50, 75 e 90, respectivamente (PUZENAT et al., 2010; SCHÄFER et al., 2010).

3.6.2. Desfechos secundários

- Número de pacientes que obtiveram PASI 90 (redução $\geq 90\%$ no escore PASI em relação à linha de base).

- BSA: redução média no escore BSA. A avaliação do escore BSA pode ser feita considerando a regra da “palma da mão”, onde a palma do paciente equivale a 1% de acometimento da superfície corporal. É considerado mais falho que o PASI, pois paciente e médico podem superestimar a melhora e não avalia a intensidade das lesões (“CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020”, 2020).

- sPGA: número de pacientes que obtiveram escore 0 ou 1 com redução ≥ 2 pontos em relação à linha de base, sendo que a pontuação vai de 0=sem lesão; 1=quase sem lesão; 2=leve; 3=leve a moderado; 4=moderado; 5=moderado a grave; a 6=grave. É um método simples de avaliação, leva em consideração a intensidade de cada lesão, mas não a área corporal total acometida. Pode ser feita de forma dinâmica, em relação à linha de base, ou estática, avaliando apenas o momento, a sPGA (SPULS et al., 2010).

- DLQI: número de pacientes que obtiveram redução ≥ 5 pontos no escore DLQI em pacientes que tinham o DLQI basal maior que 5. O DLQI se baseia em um simples questionário sobre o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes acometidos; escores variam de zero a 30, sendo os maiores valores associados a maior prejuízo na qualidade de vida (FINLAY, 2005; FINLAY; KHAN, 1994).

- Redução média do prurido mensurado através da escala VAS (*Visual Analog Scale*); a escala varia de 0 a 100 mm, com os maiores escores correspondendo ao pior prurido (PEDERSEN et al., 2017).

- ScPGA (*Scalp Physician Global Assessment*): número de pacientes que obtiveram escore 0 ou 1, sendo 0=sem lesão; 1=doença mínima; 2= leve; 3=moderada; e 4=grave (ALSENAID et al., 2020).

- NAPSÍ (*Nail Psoriasis Severity Index*) 50: números de pacientes que obtiveram melhora $\geq 50\%$ no escore NAPSÍ em relação à linha de base (RICH; SCHER, 2003).

- PPPGA (*Palmoplantar Psoriasis Physician's Global Assessment*): número de pacientes que obtiveram escore 0 ou 1, sendo 0=sem lesão; 1=quase sem lesão; 2=doença leve; 3=moderada; 4=grave (LEONARDI et al., 2011).

- Efeitos adversos: número de pacientes que relataram ao menos 1 efeito adverso, seja leve, moderado ou grave.

3.7. Síntese dos dados e análise estatística

O software Review Manager 5.4 (*Nordic Cochrane Center and the Cochrane Collaboration*, Copenhagen, Denmark) foi utilizado para realização da meta-análise. Foram calculados riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, visto que os estudos relataram os desfechos a partir do número de eventos em cada grupo. A heterogeneidade foi avaliada a partir da estatística I^2 . Modelos de efeitos randômicos foram adotados para todas as análises (BORENSTEIN MH, L.V.; HIGGINS, J.P.T.; ROTHSTEIN, 2009). Para o desfecho segurança, os dados foram analisados de forma narrativa.

3.8. Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada de forma independente pelos mesmos revisores (RFVM, RTF) através da abordagem *Grades of Recommendations*,

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (GUYATT et al., 2009). Para cada desfecho, os seguintes domínios foram avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Para cada domínio, a certeza pode ser rebaixada em um ou dois níveis e classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa. A ferramenta GRADEpro (gradepr.org) foi empregada para produzir a tabela de sumário de evidências.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos estudos

A busca eletrônica inicial encontrou 1593 estudos (PubMed=385; Embase=728; Cochrane=78; Web of Science=249; ClinicalTrials=73; WHO/ICTRP=78; demais bases=zero); 324 eram duplicados e foram removidos. Dos 1269 selecionados para leitura dos títulos e resumos, 1226 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 43 foram selecionados para análise do texto completo. Desses, foram removidos 33 cujas razões estão descritas no Fluxograma Prisma (Apêndice 2). Dez estudos foram incluídos na síntese qualitativa dessa revisão (BISSONNETTE et al., 2018; OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b, 2013; PAUL et al., 2015; RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020; REICH et al., 2018; STROBER et al., 2017; VAN VOORHEES et al., 2020). Por apresentar tempo de seguimento diferentes, dois desses estudos não puderam ser combinados para análise quantitativa (metanálise) (PAPP et al., 2013; RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020).

4.2. Características dos estudos incluídos

Foram incluídos 3034 pacientes e estudos com tamanhos amostrais variando de 40 a 844 pacientes, sendo 64,6% de homens e 35,4% de mulheres. A idade média geral observada foi 47,1 anos. Em 9 (BISSONNETTE et al., 2018; OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b, 2013; PAUL et al., 2015; RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020; REICH et al., 2018; VAN VOORHEES et al., 2020) dos 10 estudos, os pacientes apresentavam PASI \geq 12 e/ou BSA \geq 10 (moderada a grave) e em um estudo (STROBER et al., 2017), o BSA entre 5 e 10% e/ou sPGA de exatamente 3 (moderada); a média geral do PASI na linha de base foi 18,6 e o tempo médio de doença foi de 15,8 anos. Em relação à presença de comorbidades, a obesidade foi a mais frequentemente encontrada; apenas em um estudo (OHTSUKI et al., 2017) o IMC médio estava dentro da normalidade e a média do IMC nos demais foi de 30,8 (obesidade grau I). Dos 10 estudos incluídos, 08 compararam o apremilast com placebo (BISSONNETTE et al., 2018; OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b, 2013; PAUL et al., 2015; STROBER et al., 2017; VAN VOORHEES et al., 2020), um

com placebo e etanercept, indiretamente (REICH et al., 2018) e um com metotrexate (RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020). Em relação a posologia, a maioria utilizou a dose de 30 mg duas vezes ao dia; 2 estudos avaliaram a dose de 20 mg duas vezes ao dia (OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012), sendo que um deles comparou com a dose de 20 mg 1 vez ao dia (PAPP et al., 2013); um estudo incluiu também a dose de 10 mg duas vezes ao dia (PAPP et al., 2012). No que diz respeito a segurança, os 10 estudos avaliaram o perfil de efeitos adversos das medicações envolvidas. Todos os estudos incluídos nessa revisão se limitaram a fase de indução (ou fase ativa), que foi de 16 semanas em 08 estudos (BISSONNETTE et al., 2018; OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b; PAUL et al., 2015; REICH et al., 2018; STROBER et al., 2017; VAN VOORHEES et al., 2020) e de 12 semanas em 02 estudos (PAPP et al., 2013)(RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020).

A resposta clínica para o desfecho primário (PASI 75) dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 1.

Autor	Ano de publicação	Tamanho amostral	Intervenção	Comparador	Tempo de seguimento	PASI 75 n (%)
Papp et al	2012	352	Apremilast 10 mg 2x ao dia; 20 mg 2x ao dia e 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo= 5 (6%); apremilast 10 mg= 10 (11%); apremilast 20 mg= 25 (29%); apremilast 30 mg= 36 (41%)
Papp et al	2013	259	Apremilast 20 mg 1x ao dia; 20 mg 2x ao dia	Placebo	12 semanas	Placebo= 9 (10,3%); apremilast 20 mg 1x= 9 (10,3%); apremilast 20 mg 2x= 21 (24,4%)
Papp et al (ESTEEM 1)	2015	844	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo=15 (5,3%); apremilast = 186 (33,1%)
Paul et al (ESTEEM 2)	2015	411	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo= 8 (5,8%); apremilast = 70 (28,8%)

Ohtsuki et al	2017	254	Apremilast 20 mg 2x ao dia; 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo= 6 (7,1%); apremilast 20 mg = 20 (23,5%); apremilast 30 mg= 24 (28,2%)
Reich et al (LIBERATE)	2017	250	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo= 10 (11,9%); apremilast= 33 (39,8%) *
Strober et al (UNVEIL)	2017	221	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	Placebo= 6 (8,2%); apremilast = 32 (21,6%)
Bissonete et al	2017	100	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	**
Rathipriyadharshini et al	2020	40	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Metotrexate	12 semanas	***
Van Voorhees et al	2020	303	Apremilast 30 mg 2x ao dia	Placebo	16 semanas	**

* Nesse estudo, um 3º grupo usou etanercept, mas a comparação direta foi feita apenas com placebo e não com o apremilast.

**Nesses estudos, o PASI 75 não foi incluído como desfecho.

***Os autores não informaram o número de pacientes que obtiveram o PASI 75, apenas que 92,64% dos pacientes que receberam o apremilast melhoraram seus escores de PASI em relação à linha de base, comparado a 88,26% do grupo que recebeu metotrexate.

Quadro 1- Resposta clínica para o PASI

4.3. Risco de viés nos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés identificou um estudo com baixo risco de viés (BISSONNETTE et al., 2018), 08 com alguma preocupação (OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b, 2013; PAUL et al., 2015; REICH et al., 2018; STROBER et al., 2017; VAN VOORHEES et al., 2020) e um estudo com alto risco de viés (RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020). O principal problema observado nos estudos que mostraram alguma preocupação foi a não informação no que diz respeito a ocultação da sequência de alocação (domínio processo de randomização; pergunta sinalizadora 1.2) e no cegamento dos avaliadores quanto à intervenção recebida pelos participantes (domínio mensuração dos desfechos; pergunta sinalizadora 4.3). O estudo considerado de alto risco foi um ensaio randomizado aberto, no qual participantes e pesquisadores estavam conscientes de qual medicação comparadora

foi utilizada (domínio processo de randomização; pergunta sinalizadora 1.2), não foi informado se houve desvio da intervenção pretendida no início do estudo (domínio desvio da intervenção pretendida; perguntas sinalizadora 2.1 e 2.2), o método de aferição do desfecho não era apropriado (domínio medida do desfecho; pergunta sinalizadora 4.1) e apresentou alguma preocupação ao não informar como foi feito o estabelecimento dos relatos a serem selecionados (domínio seleção dos resultados relatados; pergunta sinalizadora 5.1). O resumo desses resultados encontra-se no Apêndice 3.

4.4. Análise Qualitativa

Todos os estudos relataram dados relacionados à segurança do apremilast; 08 relataram o número de pacientes que apresentou ao menos um efeito adverso (leve, moderado ou grave). Em termos gerais, a menor proporção foi de 50,4% (OHTSUKI et al., 2017) e a maior de 72,4% (PAPP et al., 2012), com uma média de 62,7%. Os efeitos mais comumente relatados foram náuseas, vômitos, diarreia e cefaleia. As taxas de descontinuação por efeitos adversos foram baixas (placebo = 4,3%; apremilast = 5,8%). A certeza da evidência, analisada narrativamente, foi considerada moderada, sendo rebaixada apenas um nível por viés de publicação.

Cinco estudos mostraram redução média nos escores BSA em relação à linha de base mais significativa com o Apremilast 30 mg duas vezes ao dia quando comparado ao placebo (OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b; REICH et al., 2018; VAN VOORHEES et al., 2020). Para esse desfecho a certeza da evidência foi considerada moderada, rebaixada em um nível por viés de publicação. Com a posologia 20 mg duas vezes ao dia, dois estudos avaliaram esse desfecho (OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2013), mantendo a superioridade do Apremilast em relação ao placebo, contudo a certeza da evidência foi considerada baixa, sendo rebaixada em um nível por imprecisão e um nível por viés de publicação (Apêndices 6 e 7).

Em relação ao prurido mensurado através da VAS, seis estudos mostraram uma maior redução média nos escores com o Apremilast 30 mg duas vezes ao dia do que com o placebo (OHTSUKI et al., 2017; PAPP et al., 2012, 2015b; PAUL et al., 2015; REICH et al., 2018; STROBER et al., 2017), com a certeza da evidência classificada como moderada, rebaixada apenas por viés de publicação. Dois estudos avaliaram esse desfecho com a dose de 20 mg duas vezes ao dia (OHTSUKI et al.,

2017; PAPP et al., 2012), e o apremilast ainda se manteve superior ao placebo, contudo a certeza da evidência foi considerada baixa, sendo rebaixada um nível por imprecisão e um nível por viés de publicação (Apêndices 6 e 7)

4.5. Metanálise

O uso de Apremilast 30mg duas vezes ao dia por 16 semanas foi mais efetivo para obtenção do PASI 75 quando comparado ao placebo (RR = 4.60; 95%IC: 3,43-6,18), com moderada certeza da evidência (figura 1).

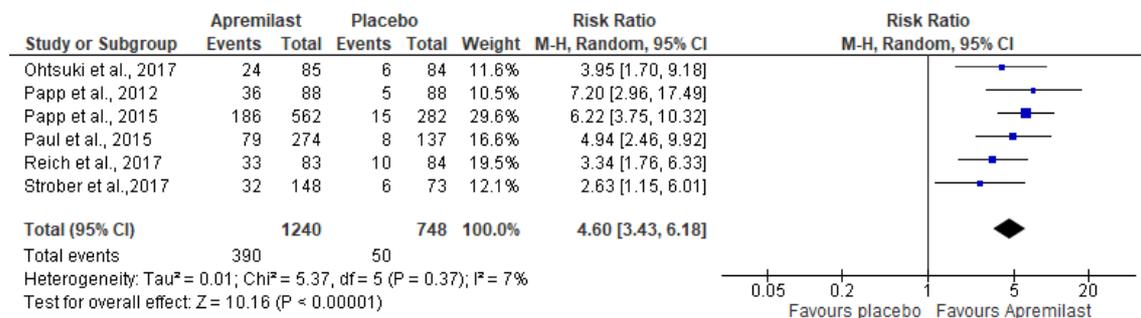


Figura 1. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no PASI 75.

Com a dose de 20 mg, o apremilast ainda permanece mais efetivo que o placebo na obtenção do PASI-75 (RR=4,03; 95% IC:2,15-7,54), mas com uma certeza muito baixa da evidência (figura 2).

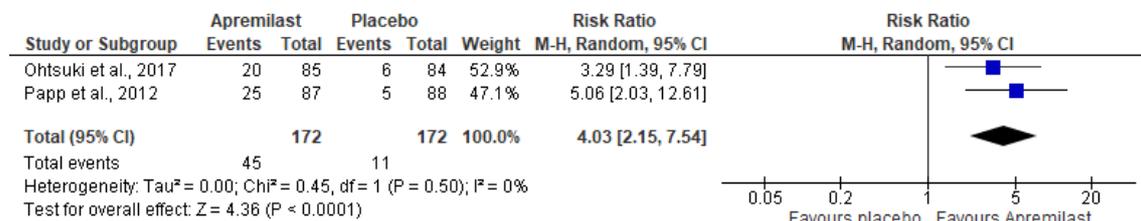


Figura 2. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 20mg duas vezes com placebo no PASI 75.

As figuras 3 e 4 ilustram a metanálise para o desfecho PASI 90 nas doses de 30 mg 2 vezes ao dia (RR=7,49; 95%IC: 3,63-15,49) e 20 mg 2 vezes ao dia (RR=6,95;

95%IC:1,60-30,16), respectivamente. O apremilast foi mais efetivo que o placebo, com uma certeza muito baixa da evidência.

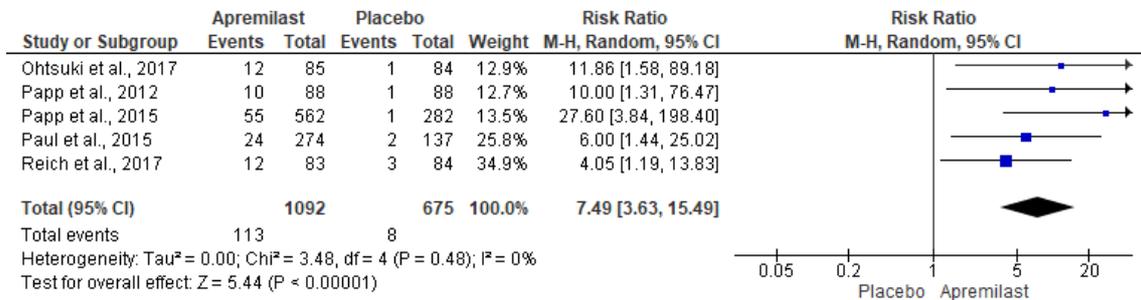


Figura 3. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no PASI 90.

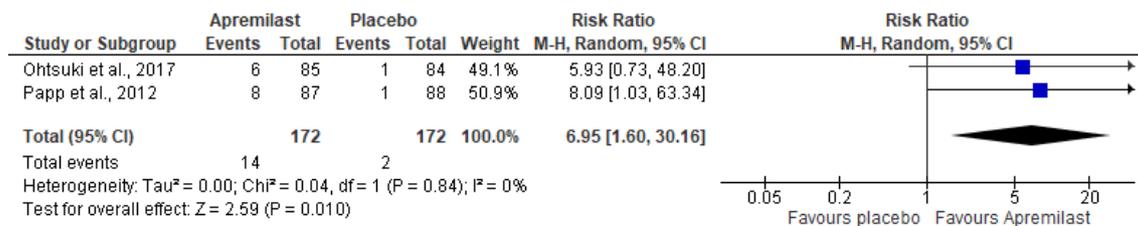


Figura 4. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 20mg duas vezes ao dia com placebo no PASI-90.

Para o desfecho obtenção de escores sPGA 0/1, o apremilast também foi mais efetivo que o placebo. Com a posologia 30 mg 2 vezes ao dia (RR=3,96; 95%IC: 2,97-5,29), a certeza da evidência foi moderada. Porém, com a dose de 20 mg 2 vezes ao dia (RR=2,19;95% IC: 1,29-3,72), a certeza da evidência foi considerada muito baixa (figuras 5 e 6).

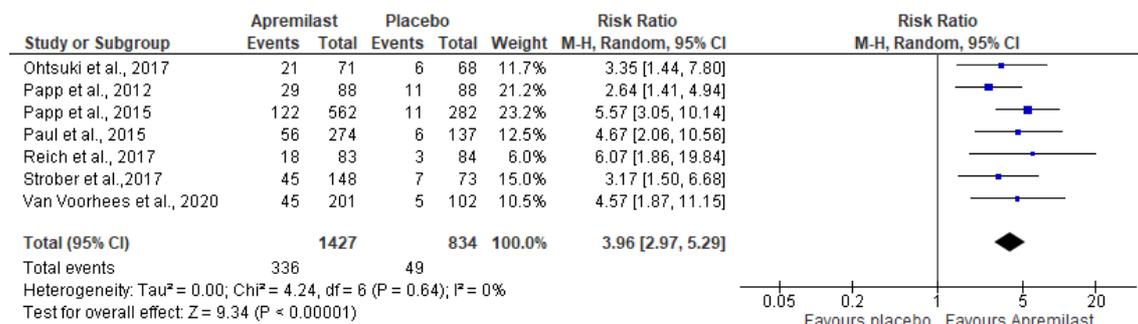


Figura 5. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no sPGA (0/1).

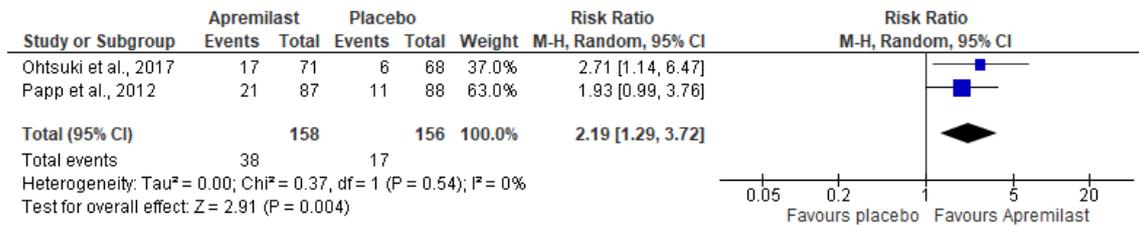


Figura 6. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 20mg duas vezes com placebo no sPGA (0/1).

Para o desfecho NPSI 50, os estudos incluídos para metanálise avaliaram apenas a posologia de 30 mg 2 vezes ao dia. O apremilast se mostrou mais efetivo quando comparado ao placebo (RR=2,20;95%IC:1,68-2,89), com uma certeza baixa da evidência (figura 7).

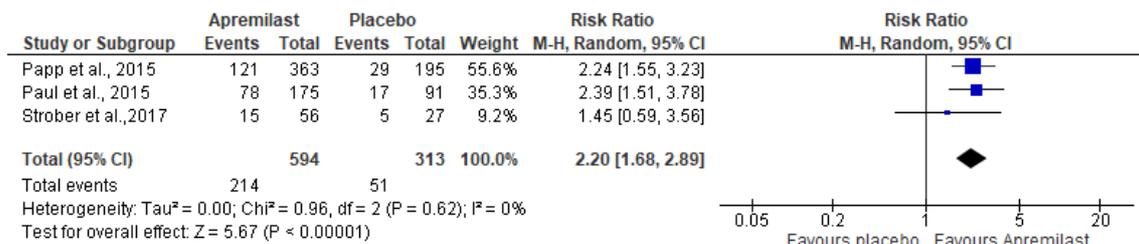


Figura 7. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no NPSI 50.

Os estudos que avaliaram o desfecho ScPGA utilizaram apenas a dose de 30 mg 2 vezes ao dia, e o apremilast também mostrou superioridade em relação ao placebo (RR=2,41; 95%IC:1,97-2,96), com uma certeza moderada da evidência (figura 8).

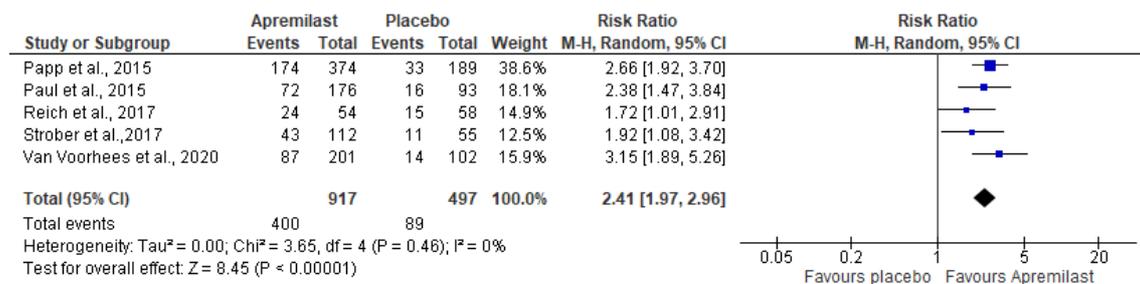


Figura 8. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no ScPGA.

A avaliação da eficácia do apremilast na psoríase palmoplantar utilizando o PPPGA mostra superioridade do apremilast em relação ao placebo (RR = 2,11; 95%IC:1,63-2,74), com baixa certeza da evidência (figura 9).

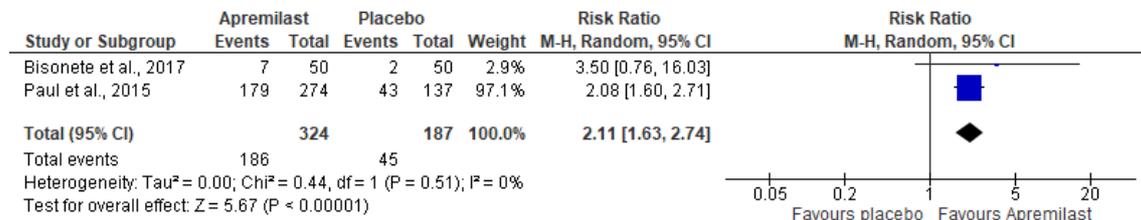


Figura 9. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes com placebo no PPPGA.

Na avaliação da qualidade de vida através do DLQI, o apremilast foi mais efetivo em melhorar a percepção dos pacientes em relação à sua qualidade de vida que o placebo (RR = 1,93; 95%IC: 1,62-2,22), com uma certeza moderada da evidência (figura 10).

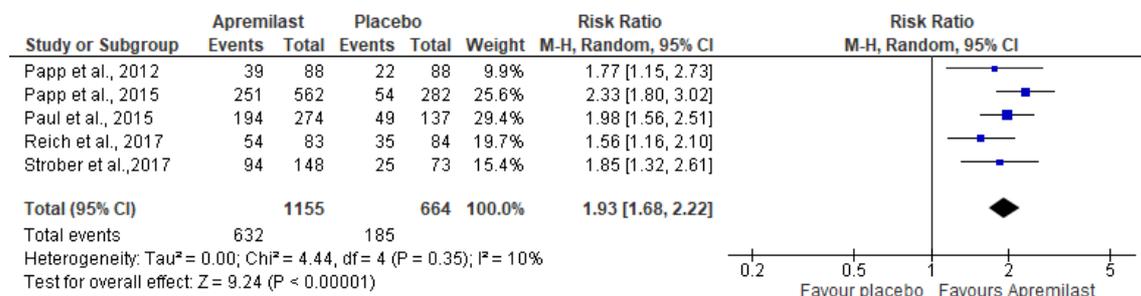


Figura 10. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30mg duas vezes ao dia com placebo no DLQI.

As doses de 30 mg 2 vezes ao dia e 20 mg 2 vezes foram comparadas diretamente para avaliar a eficácia do apremilast em 3 desfechos: PASI-75, PASI-90 e sPGA. Os resultados mostram que não há diferença entre as doses e estão representados respectivamente nas figuras 11, 12 e 13. A certeza da evidência para esses resultados foi muito baixa.

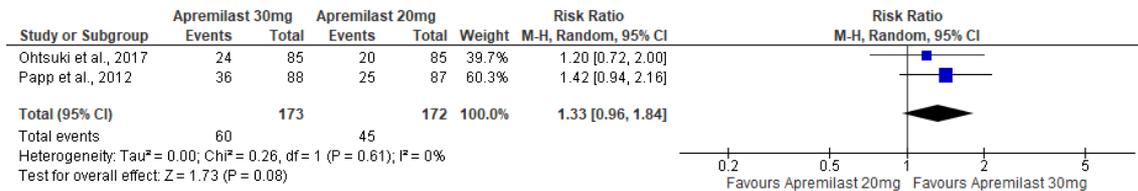


Figura 11. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30 mg duas vezes ao dia com 20mg duas vezes ao dia no PASI 75.

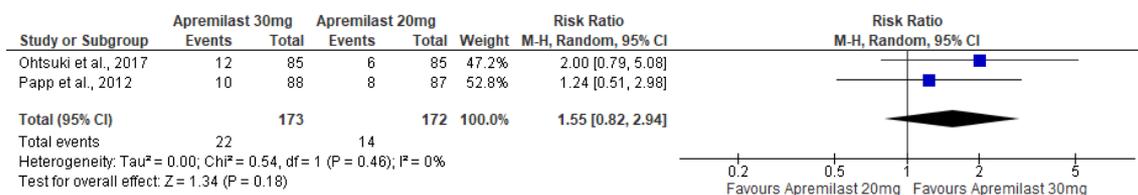


Figura 12. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30 mg duas vezes ao dia com 20mg duas vezes ao dia no PASI 90.

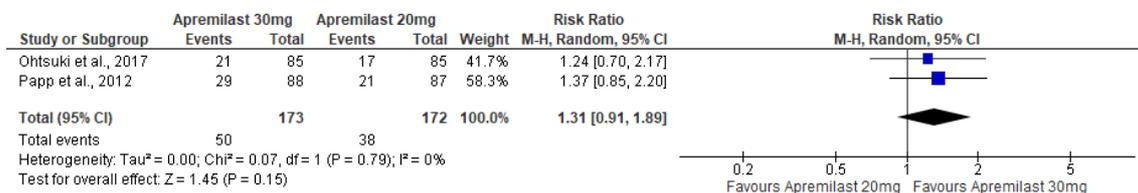


Figura 13. *Forest plot* comparando a eficácia do apremilast 30 mg duas vezes ao dia com 20mg duas vezes ao dia no sPGA.

4.6. Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada para cada um dos desfechos quanto ao risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. A certeza da evidência para os desfechos avaliados variou entre moderada e muito baixa. O sumário das evidências obtido pela ferramenta GRADEpro encontra-se nos apêndices 4 a 8.

5. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática encontrou que o apremilast nas doses de 20 ou 30 mg duas vezes ao dia por 16 semanas mostrou eficácia superior ao placebo em quase todos os desfechos de eficácia, com a certeza da evidência variando de muito baixa a moderada. Na posologia de 30 mg 2 vezes ao dia, o apremilast foi efetivo em reduzir a gravidade da psoríase em 75% (PASI 75), com moderada certeza da evidência, ou seja, o verdadeiro efeito provavelmente está próximo da estimativa de efeito, mas há uma possibilidade de ter uma diferença substancial (BALSHEM et al., 2011). Outros desfechos de eficácia, como sPGA, ScPGA e DLQI na dose de 30 mg 2 vezes ao dia, também foram alcançados com uma certeza moderada da evidência. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível em todos os desfechos, pois os autores consideraram forte a suspeita de viés de publicação, já que em todos os estudos incluídos houve financiamento pelo laboratório fabricante da medicação.

Para os desfechos NAPSI 50 e PPPGA, a superioridade do apremilast foi encontrada, porém a certeza da evidência foi baixa, o que significa que a confiança na estimativa é limitada e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito. A certeza da evidência foi rebaixada em mais um nível por imprecisão em decorrência do baixo número de eventos (GUYATT et al., 2011).

Na obtenção do PASI 75 com a dose de 20 mg 2 vezes ao dia, do PASI 90 com as duas posologias e da sPGA com 20 mg 2 vezes ao dia, o apremilast mostrou superioridade em relação ao placebo, contudo a certeza da evidência foi muito baixa. Isto indica que existe pouca confiança na estimativa do efeito e o verdadeiro efeito provavelmente é substancialmente diferente da estimativa de efeito. A certeza da evidência foi rebaixada por imprecisão em dois níveis, pois o número de eventos foi considerado muito baixo (GUYATT et al., 2011).

O apremilast nas doses de 20 mg 2 vezes ao dia e 30 mg 2 vezes ao dia também foi superior ao placebo na redução média dos escores BSA e VAS para o prurido em relação à linha de base. Os autores dos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2 (PAPP et al., 2015b; PAUL et al., 2015) acrescentam que o apremilast proporcionou uma melhora rápida e sustentada do prurido. A certeza da evidência, avaliada de forma narrativa, foi considerada moderada para a dose de 30 mg duas vezes ao dia, rebaixada apenas por viés de publicação, e baixa para a dose de 20 mg duas vezes ao dia, pois houve rebaixamento de mais um nível por imprecisão.

A comparação direta entre as doses de 20 mg 2 vezes ao dia e 30 mg duas vezes ao dia, realizada para os desfechos PASI 75, PASI 90 e sPGA, não mostrou diferença entre elas, contudo a certeza da evidência foi muito baixa. Portanto, novos estudos bem conduzidos são necessários para uma melhor definição da posologia ideal. No único estudo que incluiu a dose de 10 mg 2 vezes ao dia, não houve diferença significativa entre o apremilast e o placebo (PAPP et al., 2012).

No estudo que avaliou primariamente a proporção de pacientes que atingiram escores de 0 ou 1 no PPPGA na semana 16, não houve diferença estatisticamente significativa entre o apremilast e o placebo, mas houve em outros desfechos secundários que avaliam o acometimento palmoplantar, assim como na redução dos escores do DLQI em relação à linha de base (BISSONNETTE et al., 2018). Juntos, esses achados sugerem que o apremilast pode ter um papel no tratamento da psoríase palmoplantar, que sabidamente apresenta taxas mais baixas de resposta em relação à psoríase vulgar. Esse achado é corroborado pelos resultados do estudo ESTEEM 2 (PAUL et al., 2015), que incluiu um número maior de participantes e mostrou eficácia superior do apremilast em obter esses escores.

A melhora na qualidade de vida dos portadores de psoríase tem sido cada vez mais enfatizada como um importante objetivo a ser alcançado com o tratamento. Além do impacto estético da doença, o prurido é um sintoma frequente e está associado com depressão e piora da qualidade de vida desses pacientes (SOBELL et al., 2016). Um estudo observacional que analisou a relação entre prurido e qualidade de vida na população do ESTEEM 1 e 2 encontrou uma correlação positiva entre os escores VAS e DLQI (THAÇI et al., 2017). Esses achados sugerem que o benefício da medicação pode ir além dos aspectos clínicos.

Ao longo da fase de indução (ou fase ativa) de 16 semanas, a maioria dos efeitos adversos relatados foi de intensidade leve ou moderada e as taxas de suspensão por efeitos adversos foi muito rara. Os mais frequentes foram náuseas, vômitos, diarreia e dor de cabeça, e ocorreram sobretudo nas duas primeiras semanas de tratamento. Não houve relato de malignidades, reativação de tuberculose, eventos cardiovasculares sérios ou morte em nenhum dos estudos dessa revisão. Alterações laboratoriais foram transitórias e sem significado clínico, o que pode indicar a não obrigatoriedade de monitorização contínua.

A maior parte dos estudos trouxe algumas preocupações quanto ao risco de viés. Uma importante razão para essa preocupação foi esses estudos não relatarem

como foi feito o processo de ocultação das intervenções e se os avaliadores dos resultados estavam cientes do *status* da intervenção, já que esse conhecimento poderia influenciar os resultados (HIGGINS et al., 2019). Pesquisas futuras devem incluir maior detalhamento desses aspectos, tornando mais claro o processo metodológico, desde a randomização e alocação dos participantes, informações sobre os possíveis desvios da intervenção, mensuração dos desfechos até os relatos dos resultados.

A principal limitação dessa revisão sistemática reside no fato de a maioria dos estudos ter comparado o apremilast apenas com placebo, não havendo, na quase totalidade dos estudos, comparação cabeça-a-cabeça com as medicações sistêmicas convencionais nem com os agentes biológicos. O único estudo em que a comparação direta foi feita (apremilast x metotrexate) apresentou um alto risco de viés (RATHIPRIYADHARSHINI et al., 2020). Outra limitação é que os resultados não podem ser generalizados para outras formas de psoríase, como a eritrodérmica ou pustulosa, e para indivíduos com história ou presença de comorbidades mais significativas, já que foram excluídos dos estudos primários. Por outro lado, os autores reconhecem como pontos fortes da revisão: não ter havido restrição quanto ao idioma ou ano de publicação dos estudos primários; o grande número de participantes para os principais desfechos, apesar do pequeno número de estudos incluídos; o rigor metodológico empregado na seleção dos estudos, na avaliação dos riscos de viés e, sobretudo, na utilização da ferramenta GRADE para avaliar a certeza da evidência.

É importante destacar que durante as buscas na literatura científica foram identificadas investigações que estão em andamento com o intuito de avaliar a eficácia do apremilast em formas especiais de psoríase, como palmoplantar, ungueal e genital, assim como na população pediátrica. Portanto, é possível que haja mudança na evidência após a publicação desses estudos.

Os achados dessa revisão sugerem que o apremilast, como o primeiro inibidor da PD4 de uso oral, pode suprir uma necessidade não atendida dos pacientes portadores de psoríase moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica e que não desejam a via de administração injetável dos biológicos.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que o apremilast, quando comparado ao placebo, foi considerado eficaz no tratamento de portadores de psoríase moderada a grave, com moderada certeza da evidência e com um perfil de tolerabilidade aceitável. No entanto, estudos que comparem diretamente o apremilast com as outras medicações disponíveis e estudos que avaliem a relação custo-efetividade são necessários para dar suporte ao corpo de evidências que irão permitir a recomendação dessa medicação como parte do arsenal terapêutico para psoríase.

7. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores dessa revisão declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALPALHÃO, M.; BORGES-COSTA, J.; FILIPE, P. Psoriasis in HIV infection: an update. **International Journal of STD and AIDS**, v. 30, n. 6, p. 596–604, 2019.
- ALSENAID, A. et al. Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 6634, n. May, 2020.
- AMANAT, M.; SALEHI, M.; REZAEI, N. Neurological and psychiatric disorders in psoriasis. **Reviews in the Neurosciences**, v. 29, n. 7, p. 805–813, 2018.
- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 19, p. 1945–1960, 2020.
- BALSHEM, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.
- BISSONNETTE, R. et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 3, p. 403–410, 2018.
- BORENSTEIN MH, L.V.; HIGGINS, J.P.T.; ROTHSTEIN, H. R. **Introduction to Meta-Analysis: John Wiley & Sons 2009**. [s.l: s.n.].
- BUEHLER, A. M. et al. **Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Disponível em: <www.saude.gov.br>.
- CARGILL, M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. **American Journal of Human Genetics**, v. 80, n. 2, p. 273–290, 2007.
- CHIMENTI, M. S. et al. Apremilast for the treatment of psoriasis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 13, p. 2083–2094, 2015.
- COIMBRA, S. et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 389–398, 2012.
- CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020**. 2020
- DAVIDOVICI, B. B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 7, p. 1785–1796, 2010.
- EGBERG, A. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 2, p. 509–519, 2018.
- FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 5, p. 861–867, 2005.
- FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 210–216, 1994.
- GARCIA, V. E. et al. Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis. **Genes and Immunity**, v. 9, n. 6, p. 546–555, 2008.
- GAZEL, U. et al. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 59, n. 10, p. 2695–2710, 2020.
- GISONDI, P. et al. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 46, p. 90–99, 2019.
- GOODERHAM, M.; PAPP, K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. **BioDrugs**, v. 29, n. 5, p. 327–339, 2015.
- GUYATT, G. H. et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **Chinese Journal of Evidence-Based Medicine**,

v. 9, n. 1, p. 8–11, 2009.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283–1293, 2011.

HASEGAWA, H. et al. Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. NOV, p. 1–10, 2016.

HIGGINS, J. et al. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. **British Medical Journal**, n. July, p. 1–24, 2019.

ITO, K. et al. Proactive treatment with calcipotriol reduces recurrence of plaque psoriasis. **Journal of Dermatology**, v. 43, n. 4, p. 402–405, 2016.

KAMIYA, K. et al. Risk factors for the development of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 1–14, 2019.

KAUSHIK, S. B.; LEBWOHL, M. G. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. **International Journal of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 649–658, 2019.

KIM, W. B.; JEROME, D.; YEUNG, J. Diagnosis and management of psoriasis. **Canadian Family Physician**, v. 63, n. 4, p. 278–285, 2017.

LEONARDI, C. et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: Efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Archives of Dermatology**, v. 147, n. 4, p. 429–436, 2011.

LEWIS, D. J. et al. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 2, p. 160–166, 2019.

LIAROPOULOS, L. Do We Need 'Care' in Technology Assessment in health care. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 13, n. May, p. 125–127, 1997.

LOCKWOOD, S. J.; PRENS, L. M.; KIMBALL, A. B. Adverse Reactions to Biologics in Psoriasis. **Current Problems in Dermatology (Switzerland)**, v. 53, p. 1–14, 2017.

MATTEI, P. L.; COREY, K. C.; KIMBALL, A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): The correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 3, p. 333–337, 2014.

MAZA, A. et al. Oral cyclosporin in psoriasis: A systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. SUPPL. 2, p. 19–27, 2011.

MEASE, P. et al. Long-term (104-week) safety profile of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension. **Arthritis and Rheumatology**, v. 66, p. S690–S691, 2014.

MENTER, A. et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 6, p. 1445–1486, 2020.

MICHALEK, I. M.; LORING, B.; JOHN, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 205–212, 2017.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf>.
- MONTAUDIÉ, H. et al. Methotrexate in psoriasis: A systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. SUPPL. 2, p. 12–18, 2011.
- MORITA, A. Current developments in phototherapy for psoriasis. **Journal of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. 287–292, 2018.
- NAST, A. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 12, p. 2277–2294, 2015.
- OHTSUKI, M. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. **Journal of Dermatology**, v. 44, n. 8, p. 873–884, 2017.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.
- PAPP, K. et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9843, p. 738–746, 2012.
- PAPP, K. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor: Improvements in nail and scalp psoriasis and psoriasis area and severity index in patients with moderate to severe plaque psoriasis (ESTEEM 1 and 2). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, p. 347, 2015a.
- PAPP, K. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 1, p. 37–49, 2015b.
- PAPP, K. A. et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 376–383, 2013.
- PAUL, C. et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: Systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n. SUPPL. 2, p. 2–9, 2010.
- PAUL, C. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 6, p. 1387–1399, 2015.
- PEDERSEN, C. B. et al. Reliability and validity of the Psoriasis Itch Visual Analog Scale in psoriasis vulgaris. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 28, n. 3, p. 213–220, 2017.

- PICON, P.D.; BETRAME, A. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde. **Diário da república**, 1ª Série (nº 184 de 22-09-2009), v. I, p. 6758–6761, 2009.
- PINCELLI, C. et al. Mechanisms underlying the clinical effects of apremilast for psoriasis. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 17, n. 8, p. 835–840, 2018.
- PUIG, L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, 2018.
- PUZENAT, E. et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n. SUPPL. 2, p. 10–16, 2010.
- RATHIPRIYADHARSHINI, R. et al. An open-labelled randomised comparative evaluation of therapeutic efficacy and safety of apremilast versus methotrexate in the treatment of patients with chronic plaque psoriasis. **Annals of Tropical Medicine and Public Health**, v. 23, n. 15, 2020.
- REICH, K. et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 3, p. 397–402, 2018.
- REICH, K. et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10198, p. 576–586, 2019.
- RENTON, C. Late onset psoriasis: diagnosis, assessment and management. **Practice Nursing**, v. 25, n. 5, p. 238–238, 2014.
- RICH, P. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 1, p. 134–142, 2016.
- RICH, P.; SCHER, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 2, p. 206–212, 2003.
- SAGOO, G. S. et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 122, n. 6, p. 1401–1405, 2004.
- 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, n. 1, p. 62–67, 2010.
- SOBELL, J. M. et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort / Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. p. 514–520, 2016.
- SPULS, P. I. et al. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis: Quantitative evaluation in a systematic review. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 4, p. 933–943, 2010.
- STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, p. 1–8, 2019.
- STROBER, B. et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate plaque psoriasis with lower BSA: Week 16 results from the unveil study. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 16, n. 8, p. 801–808, 2017.
- STROBER, B. et al. Efficacy and safety of apremilast in systemic- and biologic-naive patients with moderate plaque psoriasis (52-week results of the UNVEIL study).

- Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 11, n. 5, p. S21–S22, 2018.
- STROBER, B. et al. Re-Categorization of Psoriasis Severity: Delphi Consensus from the International Psoriasis Council Bruce. 2019.
- SZEPIETOWSKI, J. C.; REICH, A. Pruritus in psoriasis: An update. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 20, n. 1, p. 41–46, 2016.
- THAÇI, D. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 3, p. 498–506, 2017.
- VAN VOORHEES, A. S. et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: Results of a phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 96–103, 2020.
- VUJIC, I. et al. Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 2, p. 254–259, 2018.
- WORLD HEALTH, O. **Global report on psoriasis**. Geneva: World Health Organization, 2016.
- ZHANG, P.; WU, M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 1, p. 173–180, 2018.

APÊNDICE 1 – ESTRTEGIA DE BUSCA

ESTRATÉGIA DE BUSCA	
EMBASE	
<p>#3 ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR ('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEAR/1 blind*) OR placebo*) AND [embase]/lim = 2,049,848</p> <p>#2 ('apremilast' OR 'otezla' OR 'cc 10004' OR 'phosphodiesterase-4 inhibitors') AND [embase]/lim = 2,587</p> <p>#1 ('psoriasis'/exp OR 'psoriasis' OR 'psorias' OR 'pustulosis palmoplantaris'/exp OR 'pustulosis palmoplantaris') AND [embase]/lim = 89,945</p> <p>Total = 728</p>	
PUBMED	
<p>((("Apremilast" or "Otezla" or "CC 10004" or "Phosphodiesterase-4 inhibitors") AND ("Psoriasis"[Mesh] or "Psoriasis" or "Psorias" or "Palmoplantaris Pustulosis"))) AND (((clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading]))</p> <p>Total = 385</p>	
COCHRANE	
MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3344
#2 Psorias	3
#3 Palmoplantaris Pustulosis	76
#4 Apremilast	458
#5 Otezla	14
#6 Phosphodiesterase-4 inhibitors	161
#7 CC 10004	56
#8 #1 OR #2 OR #3	3402
#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	596
#10 #8 AND #9	78
Total = 78	
WEB OF SCIENCE	
# 4	249 #3 AND #2 AND #1
# 3	1.234.655
<p>TS = (randomised OR Randomized OR randomisation OR placebo* OR (random* AND (allocat* OR assign*)) OR (blind* AND (single OR double OR treble OR triple)))</p>	

2 52.751

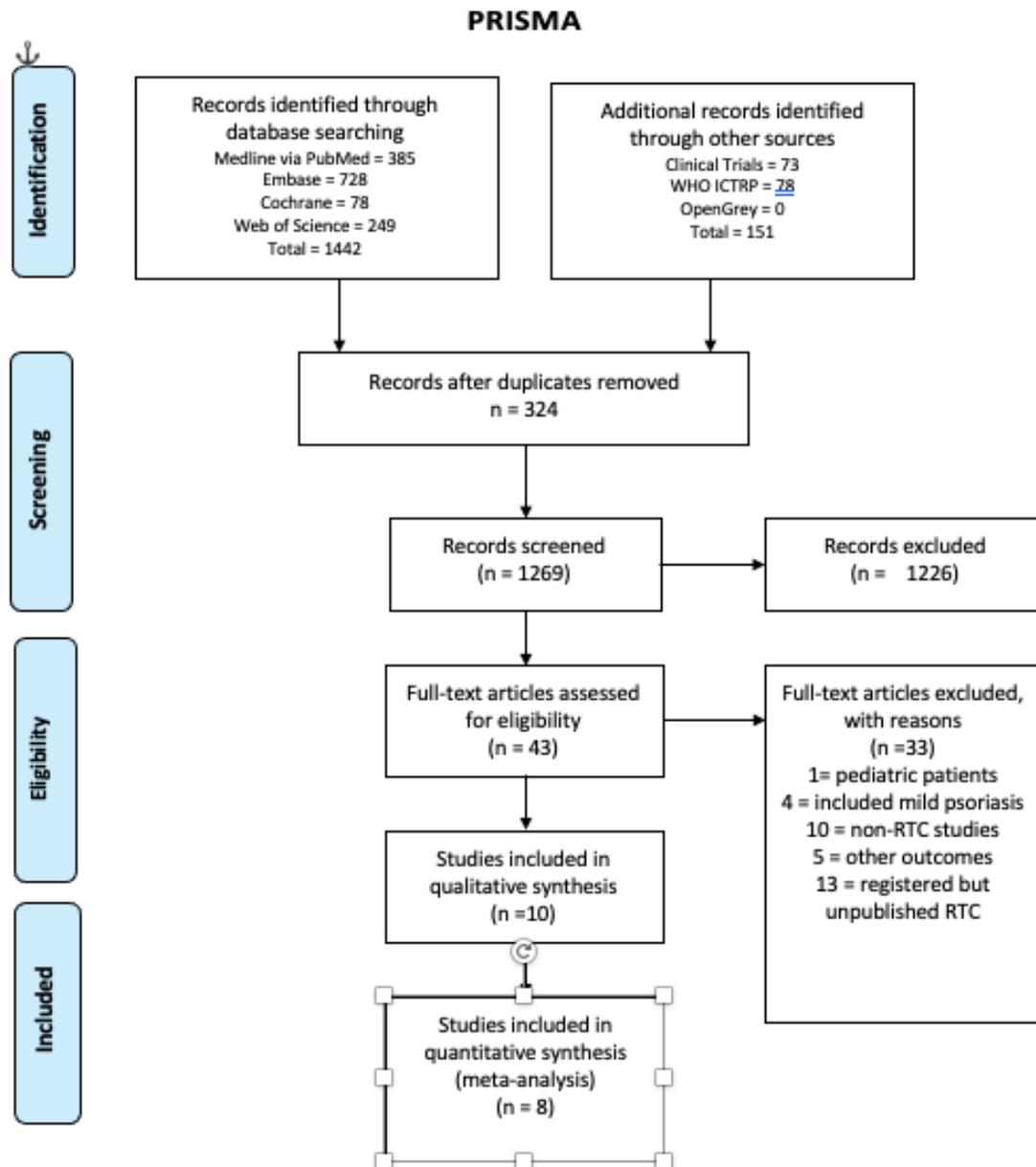
TS = (psoriasis OR psoriasis OR pustulosis palmoplantaris)

1 2.872

TS = (Apremilast OR Otezla OR cc 10004 OR phosphodiesterase-4 inhibitors)

Total = 249

APÊNDICE 2- FLUXOGRAMA PRISMA



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS						
ESTUDO	Processo de randomização	Desvio da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração dos desfechos	Seleção dos resultados relatados	Risco geral de viés
Papp_2012	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Papp_2013	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Papp_2015	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Paul_2015	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Ohtsuki_2017	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Reich_2017	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Strober_2017	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação
Bissonete_2018	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Rathipriyadharshini_2020	Alto risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Alto risco
Van Voorhees_2020	Alguma preocupação	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Baixo risco	Alguma preocupação

APÊNDICE 4 – PERFIL DA EVIDÊNCIA

Apremilast 30mg 2 vezes ao dia comparado a placebo para Psoríase

Avaliação da Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Apremilast 30mg	placebo para psoríase	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PASI-75												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	390/1240 (31.5%)	50/748 (6.7%)	RR 4.60 (3.43 para 6.18)	241 mais por 1.000 (de 162 mais para 346 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
PASI-90												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^a	113/1092 (10.3%)	8/675 (1.2%)	RR 7.49 (3.63 para 15.49)	77 mais por 1.000 (de 31 mais para 172 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
sPGA (0-1)												
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	336/1427 (23.5%)	49/834 (5.9%)	RR 3.96 (2.97 para 5.29)	174 mais por 1.000 (de 116 mais para 252 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
NAPSI												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito ^a	214/594 (36.0%)	51/313 (16.3%)	RR 2.20 (1.68 para 2.89)	196 mais por 1.000 (de 111 mais para 308 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
ScPGA												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	400/917 (43.6%)	89/497 (17.9%)	RR 2.41 (1.97 para 2.96)	252 mais por 1.000 (de 174 mais para 351 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
PPPGA												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito ^a	186/324 (57.4%)	45/187 (24.1%)	RR 2.11 (1.63 para 2.74)	267 mais por 1.000 (de 152 mais para 419 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
DLQI												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	632/1155 (54.7%)	185/664 (27.9%)	RR 1.93 (1.68 para 2.22)	259 mais por 1.000 (de 189 mais para 340 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explicações

- a. Todos os estudos foram financiados pela empresa que desenvolveu a medicação.
- b. Número de eventos muito baixo.
- c. Número de eventos baixo.

APÊNDICE 5 – PERFIL DA EVIDÊNCIA

Apremilast 20mg 2 vezes ao dia comparado a placebo para Psoríase

Avaliação da Certeza da Evidência							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Apremilast 20mg	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PASI-75												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	45/172 (26.2%)	11/172 (6.4%)	RR 4.03 (2.15 para 7.54)	194 mais por 1.000 (de 74 mais para 418 mais)	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
PASI-90												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	14/172 (8.1%)	2/172 (1.2%)	RR 6.95 (1.60 para 30.16)	69 mais por 1.000 (de 7 mais para 339 mais)	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
sPGA (0-1)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	38/158 (24.1%)	17/156 (10.9%)	RR 2.19 (1.29 para 3.72)	130 mais por 1.000 (de 32 mais para 296 mais)	 MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explicações

- a. Número de eventos muito baixo.
- b. Todos os estudos foram financiados pela empresa que desenvolveu a medicação.

APÊNDICE 6 – PERFIL DA EVIDÊNCIA

Apremilast 30mg comparado a placebo para Psoríase

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Prurido									
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	Seis estudos incluindo 2071 pacientes encontraram que o apremilast foi mais efetivo do que o placebo para redução do prurido após 16 semanas.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
BSA									
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^a	Cinco estudos incluindo 1742 pacientes encontraram que o apremilast foi mais efetivo do que o placebo para redução do BSA após 16 semanas.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Explicação

a. Todos os estudos foram financiados pela empresa que desenvolveu o medicamento.

APÊNDICE 7 – PERFIL DA EVIDÊNCIA

Apremilast 20mg comparado a placebo para Psoríase

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Prurido									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	Dois estudos incluindo 344 pacientes encontraram que o apremilast foi mais efetivo do que o placebo para redução do prurido após 16 semanas.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
BSA									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	Dois estudos incluindo 345 pacientes encontraram que o apremilast foi mais efetivo do que o placebo para redução do BSA após 16 semanas.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Explicações

- Número de eventos baixo.
- Todos os estudos foram financiados pela empresa que desenvolveu o medicamento.

APÊNDICE 8 – PERFIL DA EVIDÊNCIA

Apremilast 20mg comparado a Apremilast 30mg para Psoríase

Avaliação da Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	apremilast 20mg	apremilast 30mg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PASI-75												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	60/173 (34.7%)	45/172 (26.2%)	RR 1.33 (0.96 para 1.84)	86 mais por 1.000 (de 10 menos para 220 mais)	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
PASI-90												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	22/173 (12.7%)	14/172 (8.1%)	RR 1.55 (0.82 para 2.94)	45 mais por 1.000 (de 15 menos para 158 mais)	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
PGA												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	viés de publicação altamente suspeito ^b	50/173 (28.9%)	38/172 (22.1%)	RR 1.31 (0.91 para 1.89)	68 mais por 1.000 (de 20 menos para 197 mais)	 MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explicações

- Número de eventos muito baixo.
- Todos os estudos foram financiados pela empresa que fabrica a medicação.