

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 737
Março/2022

Esclerose Sistêmica



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Grupo Elaborador

Aline Pereira da Rocha – Cochrane Brasil

Ana Carolina Nunes Pinto – Cochrane Brasil

Virginia Fernandes Moça Trevisani – Cochrane Brasil

Brígida Dias Fernandes - CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Tutoria

Cinara Stein – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Debora Dalmas Gräf – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Karlyse Claudino Belli – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Maicon Falavigna – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Verônica Colpani – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora-Geral Substituta CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – Assessora Técnica DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria

Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Sistêmica é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT atualiza as evidências sobre as tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com Esclerose Sistêmica, avaliando sua efetividade e segurança e destacando fatores relevantes a serem levados em consideração quanto ao tratamento das diferentes manifestações da doença.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 106ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de março de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 08/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica, foi realizada entre os dias 18/03/2022 e 06/04/2022. Foram recebidas 2.177 contribuições, das quais a maioria foi realizada por pessoa física (n=2.162) e quinze, por pessoa jurídica. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. Todas as 2.177 contribuições foram lidas, das quais 498 (22,88%) solicitaram revisão ou alteração dos conteúdos destas diretrizes.

As contribuições de pessoas físicas foram provenientes de 1.108 familiares, amigos ou cuidadores de paciente (51,25%), de 423 profissionais da saúde (19,57%), de 425 pacientes (19,66%) e de 206 interessados no tema (9,53%). Não foram apresentadas contribuições de profissionais especialistas no tema do PCDT. Já as contribuições de pessoa jurídica foram encaminhadas por sociedades médicas (n = 9), duas empresas fabricantes de tecnologias (uma de tecnologia envolvida e outra de tecnologia não envolvida no escopo destas diretrizes), dois grupos ou associações de pacientes, uma empresa e uma classificada como outros. A maioria dos respondentes se classificou como branca, do sexo feminino, residente na região Sudeste do país e com idade entre 40 e 59 anos. Das 2.177 contribuições fornecidas, 721 (33%) avaliaram

como muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 208 (10%) avaliaram como boa, 97 (4%) como regular e 169 (8%) como ruim. Ainda, 981 (45%) contribuições avaliaram o documento como muito ruim, das quais a maioria solicitou incorporação de medicamentos sem indicação em bula para uso em Esclerose Sistêmica ou do medicamento nintedanibe. As contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das contribuições, c) discussão acerca das contribuições e d) elaboração das respostas.

Cabe salientar que diversas contribuições tratavam sobre a não retirada de acesso a medicamentos já disponíveis no SUS. Contudo, a atualização do PCDT não envolveu a exclusão de tecnologias disponibilizadas pelo SUS para o atendimento dos pacientes com Esclerose Sistêmica.

Foram recebidos 117 arquivos anexos nas contribuições, sendo 20 relatórios médicos ou receitas médicas e 7 documentos sem conteúdo técnico, tais como relato de caso clínico, cartas sem conteúdo técnico, conversa de whatsapp, fotos de lesões de pacientes ou documentos de identificação. Ainda, foram recebidos 44 artigos científicos recebidos, dos quais 12 eram consensos internacionais, um era consenso nacional e 10 revisões narrativas sobre o tratamento da Esclerose Sistêmica. Além disso, um estudo relatava a carga associada à doença e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Sete artigos descreveram estudos sobre medicamentos sem indicação em bula para tratamento de Esclerose Sistêmica; um estudo abordava tecnologias para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e que são preconizadas no respectivo PCDT vigente e oito abordavam o medicamento nintedanibe. Entre as considerações técnicas, foram recebidas 4 revisões sistemáticas com e sem meta-análise que abordaram o tratamento medicamentoso para Esclerose Sistêmica. Estas revisões avaliavam os medicamentos já contemplados neste PCDT ou medicamentos que não fazem parte do escopo deste PCDT.

Adicionalmente, 29 anexos correspondiam a cartas com conteúdo técnico. Dentre estas, 26 se tratava de uma mesma carta escrita pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), duas tratavam-se da carta redigida pela Sociedade Paranaense de Reumatologia (SPR) e uma tratava-se de carta da indústria fabricante de medicamento não incluído no escopo deste Protocolo. As cartas redigidas pela SBR e pela SPR solicitavam a incorporação de medicamentos já preconizados no PCDT de HAP, medicamentos sem indicação em bula para Esclerose Sistêmica e do nintedanibe.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, organizados de acordo com as categorizações agrupadas durante a análise dos conteúdos. O conteúdo

integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/20220407_cp_conitec_008_2022_pcdt_da_esclerose.pdf

Quadro 1. Contribuições da CP nº 08/2022 e respectivas respostas.

Contribuições	Resposta
<p>Pedidos de incorporação de medicamentos sem indicação em bula. <i>“O texto não contempla a possibilidade de uso de imunobiológicos (como rituximabe) para pacientes refratários às terapias convencionais.”</i> <i>“Chama a atenção o posicionamento enviesado em relação ao micofenolato, medicamento considerado como opção terapêutica de primeira linha para o tratamento da DPI e manifestação cutânea associada à ES e não recomendado no PCDT ora proposto”</i></p>	<p>Sugestão não acatada. Quatrocentos e oitenta e cinco contribuintes solicitaram a incorporação de medicamentos sem indicação em bula. Entretanto, durante o período de desenvolvimento deste PCDT, a recomendação de medicamentos sem indicação em bula não era possível de acordo com a legislação brasileira. Por este motivo, estes medicamentos não foram incluídos no escopo deste PCDT.</p>
<p>Pedidos de incorporação de medicamentos já incorporados pelo SUS para outras doenças e que estão contemplados em outro PCDT. <i>“...o manejo da hipertensão arterial pulmonar, manifestação considerada a segunda maior causa de óbitos em pacientes com ES, foi excluída do novo PCDT.”</i> <i>“...a não incorporação do manejo da HAP no PCDT ora apresentado e a fragmentação do tratamento pode trazer sérios prejuízos ao paciente com ES.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada. Setenta e quatro contribuições solicitaram a recomendação de medicamentos já incorporados no SUS, porém preconizados no PCDT de Hipertensão Arterial Pulmonar. Pacientes com Esclerose Sistêmica podem utilizar os medicamentos citados, desde que tenham o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. Há um trecho no PCDT de Esclerose Sistêmica que cita a necessidade de consultar o PCDT de Hipertensão Arterial Pulmonar para obter maiores detalhes a respeito da posologia e indicação.</p>
<p>Contribuições fora do escopo deste Protocolo. <i>“Conheço a paciente com esclerose múltipla que necessita continuar a receber o medicamento para a sua sobrevivência.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada, uma vez que foge ao escopo do PCDT de Esclerose Sistêmica.</p>
<p>Pedido de incorporação de transplante de células autólogas. <i>“...o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas tem sido indicado em todo o mundo como tratamento de formas graves de ES e não foi mencionado no PCDT.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada. A referida tecnologia não foi considerada prioritária para avaliação de incorporação pelos especialistas e representantes de pacientes presentes na reunião de escopo desta atualização.</p>

Contribuições	Resposta
Substituição da metoclopramida pela bromoprida e domperidona. <i>“Para tratamento da disfagia, metoclopramida frequentemente causa eventos adversos., domperidona é melhor tolerado e tem melhores resultados para disfagia do que o metoclopramida”</i> <i>“Excluir a Metoclopramida, não mais utilizada na prática clínica, trocando para Bromoprida e Domperidona”</i>	<p>Sugestão não acatada. A metoclopramida já é recomendada no PCDT de Esclerose Sistêmica vigente. Após revisão sistemática da literatura, o grupo elaborador considerou adequado manter esta recomendação. Ademais, bromoprida e domperidona não foram consideradas tecnologias prioritárias para avaliação de incorporação pelos especialistas e representantes de pacientes presentes na reunião de escopo desta atualização.</p>
Pedidos de incorporação do medicamento nintedanibe. <i>“Quanto ao nintedanibe, não são claras as justificativas para que seu uso não seja preconizado no PCDT em questão.”</i>	<p>Sugestão não acatada. Durante a atualização deste PCDT, o grupo elaborador realizou uma revisão sistemática sobre a efetividade e segurança do nintedanibe no tratamento de manifestações pulmonares na Esclerose Sistêmica. Até o momento da finalização dessa revisão, apenas um Ensaio Clínico Randomizado foi encontrado exclusivamente com pacientes com Esclerose Sistêmica. Um estudo, encaminhado em diversas contribuições, foi excluído desta revisão sistemática, uma vez que não incluiu exclusivamente pacientes com Esclerose Sistêmica. Ao final da avaliação, não foram encontradas evidências suficientes para apoiar o pedido de incorporação desta tecnologia.</p>
Pedido de inclusão da importância do tratamento com equipe multiprofissional. <i>“É preciso de acompanhamento psicológico, fisioterapeuta, além do assistencial.”</i>	<p>Sugestão acatada. O item 7.1 do PCDT orienta sobre a importância do acompanhamento multiprofissional, tendo sido acrescentado o psicólogo dentre esses profissionais.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 08 e 09 de junho de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica apresentadas no Relatório de Recomendação nº 737. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 734/2022.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE SISTÊMICA

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença rara, sistêmica, imunomediada e crônica que compromete principalmente a pele, os vasos sanguíneos, o trato gastrointestinal, o sistema musculoesquelético, os pulmões, os rins e o coração ^{1,2}. Dados internacionais indicam que ela ocorre mais em mulheres, com uma proporção de 3:1 a 8:1 com relação aos homens³ e seu diagnóstico ocorre, em geral, entre os 30 e 50 anos de idade ⁴. A incidência global da ES é de 1,4 novos casos por 100.000/ano enquanto a prevalência estimada é de 17,6 por 100.000 habitantes⁵. No Brasil, o único estudo de prevalência e incidência disponível foi realizado no Mato Grosso do Sul e demonstrou uma taxa de prevalência estimada de 10,56 casos por 100 mil habitantes, e de incidência de 1,19 novos casos por 100 mil habitantes/ano ⁶.

A etiologia da ES é desconhecida e sua patogênese é complexa, desafiadora e envolve a tríade: disfunção imune, vasculopatia e fibrose ². A ativação imunológica, o dano vascular e a síntese excessiva de matriz extracelular com deposição de quantidades aumentadas de colágeno são variáveis importantes no desenvolvimento e evolução desta doença ⁷. Assim, a heterogeneidade nas características clínicas dos pacientes com ES é provavelmente um reflexo das variáveis contribuições que resultam de interações célula-célula, célula-citocina e célula-matriz ².

A ES inclui as seguintes manifestações clínicas:

- Cutâneas: caracterizada por três fases - edematosa (*puffy fingers*), a fase indurativa e a atrófica, na qual a pele se torna seca, descamativa e aderida a planos profundos; leucomelanodermia e calcinoses também são frequentes;
- Vasculares: o fenômeno de Raynaud geralmente é a primeira manifestação da doença; úlceras isquêmicas digitais; telangiectasias;
- Musculoesqueléticas: artrite, tendinite, atrito de tendão e contraturas articulares;
- Gastrointestinais: dismotilidade esofágica e intestinal, refluxo gastroesofágico, síndrome disabsortiva, supercrescimento bacteriano;
- Pulmonares: pneumopatia intersticial, fibrose e hipertensão pulmonar;

- Cardíaco: todos os domínios anatômicos do coração podem ser afetados, incluindo o miocárdio, pericárdio e sistema de condução;
- Renais: crise renal esclerodérmica;
- Neuromuscular: atrofia muscular (sarcopenia), fraqueza muscular e miopatia, estas últimas são cada vez mais reconhecidas como os principais contribuintes para a morbidade da ES;
- Geniturinários: comumente associada à disfunção erétil em homens, a qual pode ser uma manifestação precoce e até inicial da doença ².

A ES é classificada com base na extensão do acometimento cutâneo, sendo os diferentes subtipos associados a manifestações clínicas e laboratoriais e a histórias naturais distintas ². Os três subtipos de ES e as principais manifestações que os pacientes geralmente apresentam em cada um deles são:

- Esclerose sistêmica cutânea limitada: dedos edemaciados distais às articulações metacarpofalângicas, podendo desenvolver espessamento cutâneo em face e distalmente aos cotovelos e joelhos; manifestações vasculares proeminentes, incluindo fenômeno de Raynaud grave, telangiectasias, seguidos por um início tardio de hipertensão arterial pulmonar, e tipicamente associado à presença de anticorpos anticentrômero;
- Esclerose sistêmica cutânea difusa: mãos edemaciadas e espessamento da pele que se estende proximalmente à parte superior do braço, coxas ou tronco, geralmente com evolução progressiva e rápida, associada à presença de acometimento pulmonar intersticial precoce; risco elevado de desenvolverem crise renal esclerodérmica e acometimento cardíaco; predominância de anticorpos anti-topoisomerase I (antiScl70) e anti-RNA polimerase III;
- *Sine* escleroderma: sem acometimento cutâneo detectável, mas com características clínicas como Raynaud grave, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar, junto com a presença de autoanticorpos específicos e padrão capilaroscópico associado à ES.

Apesar de haver estes três subtipos conhecidos de ES e de suas manifestações serem bem conhecidas, não existe um teste diagnóstico único para a doença. O diagnóstico é geralmente baseado em características clínicas, presença de autoanticorpos e nos achados da capilaroscopia periungueal.

Mesmo não sendo tão prevalente quanto outras doenças reumatológicas, a ES, principalmente em sua forma difusa, tem a maior taxa de morbidade e mortalidade, mesmo com atendimento em centros especializados e com abordagem multidisciplinar ⁸. Pelo acometimento cutâneo e de órgãos internos, pacientes com ES apresentam importante redução da qualidade de vida ⁹ e uma importante diminuição na expectativa média de vida ¹⁰. A sobrevida cumulativa desde o diagnóstico da ES é de 74,9% em 5 anos e 62,5% em 10 anos, sendo que o acometimento pulmonar representa a principal causa de mortalidade ¹¹. A ES está associada à utilização substancial de serviços de saúde e a um importante impacto econômico. Os aspectos clínicos que geram maior custo no tratamento são o acometimento gastrointestinal e a hipertensão arterial pulmonar ¹².

O tratamento de pacientes com ES visa reduzir sintomas, incapacidades e melhorar a qualidade de vida dos pacientes ¹³ e depende das características do acometimento multissistêmico ¹⁴. Entretanto, a baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada ¹⁴.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Esclerose Sistêmica.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ¹⁵, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) ¹⁶. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva
- M34.1 - Síndrome CREST

- M34.8 - Outras formas de esclerose sistêmica

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico e laboratorial

Fenômeno de Raynaud (FRy), dedos edemaciados e sintomas de refluxo gastroesofágico geralmente estão presentes nas fases iniciais da doença. A presença de anticorpos específicos para ES (anticentrômero, anti DNA topoisomerase I - anti-Scl70 -, anti-RNA polimerase I ou III), a capilaroscopia periungueal (CPU) com padrão SD (*scleroderma pattern*) e presença de alteração arquitetural, capilares dilatados, áreas de desvascularização, micro-hemorragias e neoangiogênese podem ajudar no diagnóstico precoce quando há suspeita clínica¹⁷⁻¹⁹.

O diagnóstico da ES segue as orientações dos critérios de classificação publicados em 2013 pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e pela *European League Against Rheumatism* (EULAR) e que permitem classificar o paciente com ES se ele somar nove ou mais pontos entre os oito itens listados no Quadro 1²⁰.

Quadro 1. Critérios de classificação da Esclerose Sistêmica publicados em 2013.

ITEM	SUBITEM	VALOR
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos, proximal às articulações metacarpofalangeanas		9
Espessamento cutâneo dos dedos (considerar apenas a maior pontuação).	Distal às articulações metacarpofalangeanas Edema de mãos.	4 2
Lesões de polpa digital (considerar apenas a maior pontuação)	Úlceras digitais Micro cicatrizes	2 3
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, anti- RNA polimerase III, anti topoisomerase I (anti - Scl70)		3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia periungueal alterada		2
Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar		2

Fonte: Adaptado de ACR/EULAR²⁰.

O reconhecimento do acometimento dos diferentes órgãos é de extrema importância e os achados clínicos associados à investigação a partir de exames laboratoriais e de imagens são fundamentais para estabelecer a extensão e gravidade dos comprometimentos cutâneo e sistêmico. A avaliação do espessamento é feita pela palpação, podendo ser utilizado o escore de Rodnan modificado²¹. A pesquisa do acometimento intersticial pulmonar deve ser realizada

precocemente por meio de provas de função pulmonar com difusão de CO₂ e, caso o resultado esteja alterado, deve-se realizar tomografia pulmonar de alta resolução.

Em relação à hipertensão arterial pulmonar (HAP), deve-se seguir as orientações de diagnóstico, tratamento e monitoramento preconizados no respectivo PCDT do Ministério da Saúde.

4.2. Diagnóstico diferencial

Várias condições clínicas cursam com espessamento cutâneo e podem mimetizar a ES, sendo importante observar cuidadosamente as características clínicas, achados laboratoriais e fatores desencadeantes que auxiliam no diagnóstico diferencial. Um dos diagnósticos diferenciais mais importantes é a morfeia, principalmente na sua forma panesclerótica, a qual compromete grande parte da superfície corporal, mas que geralmente poupa dedos da mão (quirodácilos), dedos do pé (pododácilos) e mamilos ²².

A fasciíte eosinofílica é outro diagnóstico diferencial importante, geralmente com início agudo e progressão rápida, com edema e esclerose da fáscia e com aspecto cutâneo de casca de laranja. Nesse caso, o padrão-ouro diagnóstico é a biópsia profunda mostrando a presença de músculos e da fáscia ²³. Outras condições clínicas que se assemelham à ES pelo espessamento cutâneo são: doença enxerto versus hospedeiro e escleromixedema por depósito de mucina ²². Condições epidérmicas tóxicas podem apresentar características semelhantes à esclerodermia (*scleroderma like*), tais como a síndrome do óleo tóxico, exposição ao triptofano, ao cloreto de vinil e à cocaína, e a fibrose sistêmica nefrogênica. Aspectos clínicos como a presença do fenômeno de Raynaud, acometimento das extremidades e de órgãos internos, presença de anticorpos específicos para ES e achados com padrão SD na capilaroscopia contribuem para diferenciar o diagnóstico da ES de outras condições clínicas ²⁴.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste Protocolo todos os pacientes que preencherem os critérios do ACR/EULAR de 2013 ou de LeRoy e Medsger para doença inicial^{17,20}, conforme o item diagnóstico. O tratamento deve ser definido de acordo com o órgão comprometido,

considerando as evidências de atividade de doença e seguindo as recomendações deste Protocolo.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

São excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Devido ao comprometimento de diferentes sistemas do seu organismo, pacientes com diagnóstico de ES devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar com a participação do reumatologista.

7.1. Tratamento não medicamentoso

Programas de reabilitação^{25,26}, terapia ocupacional, treinamento aeróbico e programas educacionais são capazes de reduzir as limitações físicas e melhorar a força de preensão manual²⁷, sendo uma etapa importante na otimização do cuidado desses pacientes. Fisioterapia, isolada ou em combinação com exercício físico, também pode melhorar o estado funcional e a qualidade de vida dos pacientes²⁸. Outros acometimentos, como o fenômeno de Raynaud, também devem ser controlados com medidas não medicamentosas, incluindo medidas gerais para evitar fatores precipitantes, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo e cafeína²⁹. Pacientes com refluxo gastroesofágico devem ser orientados a realizar dieta antirrefluxo. Além disso, a ES está associada ao maior risco de desenvolvimento de depressão e distúrbios psicológicos. Portanto, o acompanhamento psicológico se faz necessário.

7.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento da ES depende das características do quadro clínico e do acometimento visceral predominante, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) ¹.

Tratamento medicamentoso das manifestações pulmonares

Neste Protocolo, a ciclofosfamida é considerada a primeira linha terapêutica nas manifestações pulmonares da ES. Dois ensaios clínico randomizados (ECR) avaliaram a eficácia e segurança da ciclofosfamida no tratamento da doença pulmonar intersticial (DPI) concomitante em indivíduos com ES ^{30,31}. Os estudos demonstraram que houve um efeito benéfico da ciclofosfamida na função pulmonar, avaliada pela capacidade total forçada (CVF) e pela capacidade pulmonar total; na incapacidade funcional, e; na qualidade de vida de pacientes com ES. Quando comparada com placebo, a ciclofosfamida apresentou maior risco de leucopenia. Assim, os benefícios esperados com o uso da ciclofosfamida são a redução do declínio da função pulmonar e melhora da qualidade de vida.

A azatioprina pode ser uma opção de tratamento para pacientes que apresentam hipersensibilidade à ciclofosfamida. Há evidências provenientes de um ECR que comparou os efeitos da azatioprina à ciclofosfamida para melhora das manifestações pulmonares ³⁰. Este estudo demonstrou que a azatioprina parece ser inferior à ciclofosfamida para redução do declínio da função pulmonar conforme avaliado pela porcentagem do valor previsto da CVF. No estudo, não houve eventos adversos graves em ambos os grupos ³⁰. O benefício esperado com o uso da azatioprina é a possível redução do declínio da função pulmonar.

Em relação aos derivados do ácido micofenólico, dois estudos avaliaram sua eficácia e segurança no tratamento de manifestações pulmonares em indivíduos com ES ^{32,33}. Os resultados destes estudos indicam que não há diferença significativa entre micofenolato e placebo na mudança da função pulmonar avaliada pela porcentagem do valor previsto da CVF. Para este mesmo desfecho, o micofenolato apresentou resultado semelhante à ciclofosfamida. Nestes estudos, não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos adversos. O uso de micofenolato (de sódio ou mofetila) no tratamento das manifestações pulmonares da ES não consta nas indicações aprovadas em bula pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil e, assim, estes medicamentos não são preconizados neste PCDT.

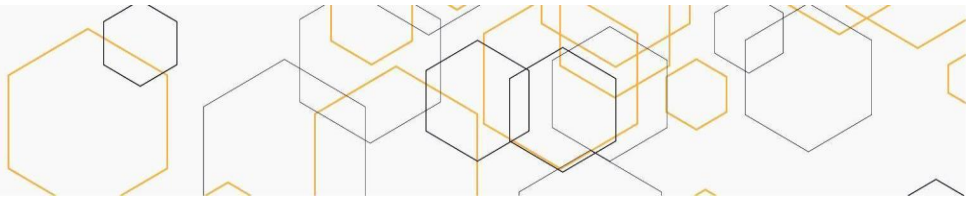
Quatro estudos de tamanho amostral pequeno avaliaram a efetividade e segurança do rituximabe no tratamento de indivíduos com ES ³⁴⁻³⁷. Dois estudos não mostraram diferença na porcentagem do valor previsto da CVF quando comparado com placebo ou outras intervenções (prednisona, micofenolato, ciclofosfamida e bosentana). Apenas um estudo demonstrou que o rituximabe foi superior à ciclofosfamida para redução do declínio da função pulmonar conforme avaliado pela porcentagem do valor previsto da CVF. Com relação aos eventos adversos, não foram observadas diferenças entre rituximabe e ciclofosfamida. O uso de rituximabe no tratamento das manifestações pulmonares da ES não consta dentre as indicações aprovadas em bula pela Anvisa no Brasil e, assim, este medicamento não é preconizado neste PCDT.

Já a eficácia do nintedanibe foi avaliada em um único ECR que incluiu pacientes com DPI associada à ES ³⁸. O grupo que recebeu nintedanibe apresentou maior redução do declínio anual da CVF medida em mililitros e avaliada como porcentagem do valor previsto. Com relação à segurança do medicamento, os eventos adversos foram mais frequentes no grupo de pacientes que recebeu o nintedanibe. A diarreia foi o principal evento adverso observado. O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto para todos os desfechos avaliados. Diante de todas essas observações, o uso do nintedanibe não é preconizado neste PCDT.

Tratamento medicamentoso das manifestações cutâneas

O impacto do tratamento com metotrexato na progressão da fibrose cutânea foi avaliado em dois ECR em pacientes com ES inicial com resultados favoráveis ao metotrexato com relação ao espessamento cutâneo ^{39,40}. Assim, este medicamento deve ser utilizado como primeira opção de tratamento das manifestações cutâneas em pacientes com ES, esperando-se a melhora do espessamento subcutâneo.

Outro medicamento cuja eficácia e segurança no tratamento de manifestações cutâneas em indivíduos com ES foi avaliada foi a ciclofosfamida. Dois ECR ^{30,31} demonstraram que a ciclofosfamida pode melhorar o espessamento cutâneo de pacientes com ES. Assim, de modo a melhorar o espessamento subcutâneo, recomenda-se o uso da ciclofosfamida para o tratamento de manifestações cutâneas graves em pacientes com ES.



Tratamento medicamentoso das manifestações vasculares

O acometimento vascular, caracterizado por vasoconstrição e vasculopatia obliterativa, pode contribuir para o desenvolvimento de fenômeno de Raynaud, úlceras digitais (UD) isquêmicas, crise renal esclerodérmica (CRE) e HAP².

Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipino e anlodipino) são a primeira linha de tratamento do fenômeno de Raynaud. Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu oito ensaios clínicos ⁴¹ demonstrou que os bloqueadores de canais de cálcio podem reduzir a frequência e gravidade de ataques isquêmicos. Assim, estes medicamentos devem ser utilizados no tratamento das manifestações vasculares em pacientes com ES, de modo a reduzir a frequência e gravidade de ataques isquêmicos.

Já o uso de sildenafila é preconizado para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio em indivíduos com ES, considerando os resultados de um ECR⁴² que demonstrou que o medicamento pode diminuir a frequência média de ataques de Raynaud.

Tratamento medicamentoso das manifestações renais

Para o tratamento da CRE, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais e com grande impacto na sobrevida desses pacientes, sendo captopril o agente mais frequentemente utilizado⁴³⁻⁴⁵. Há evidências provenientes de um estudo observacional que indicam que a terapia com IECA melhorou a sobrevida de pacientes com CRE⁴³.

Os pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas do início do tratamento. Quando o uso de IECA em dose máxima não é capaz de otimizar o controle pressórico, terapia anti-hipertensiva adicional é necessária, utilizando vasodilatadores ou bloqueadores dos canais de cálcio ^{46,47}. A Terapia de substituição renal é necessária em cerca de 50% dos casos e uma parte significativa desses pacientes recuperará sua função renal em 12 a 18 meses ^{44,47}.

O uso de IECA deve ser mantido indefinidamente nos pacientes que apresentaram CRE ⁴⁸. Não há indicação de uso de IECA na prevenção da CRE, pois tem sido associado a piores desfechos em alguns estudos observacionais ^{45,49}. Pacientes em uso de corticoide devem ser

cuidadosamente monitorados com relação à função renal e pressão arterial ¹⁴, com sua dose e tempo de utilização minimizados em pacientes com ES ⁵⁰.

Tratamento medicamentoso das manifestações gastrointestinais

Medicamentos pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinal ⁵¹. Evidências provenientes de um ECR que comparou metoclopramida versus eritromicina apontam que a metoclopramida pode reduzir o tempo médio de esvaziamento gástrico medido por cintilografia gástrica em pacientes com ES e atraso no tempo de esvaziamento gástrico ⁵².

Assim, preconiza-se o uso de metoclopramida no tratamento de sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinal em pacientes com ES. Síndromes de má absorção, determinadas pelo supercrescimento bacteriano, podem ser tratadas com cursos de antibioticoterapia em rodízio ^{1,53}.

Os bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, também são empregados na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico. Um estudo não controlado ⁵⁴ avaliou se o tratamento com 20 a 80 mg de omeprazol melhorou a pHmetria em pacientes com ES e doença do refluxo gastroesofágico grave. O tempo com pH menor que 4 durante a pHmetria ambulatorial de 24 horas foi de 36% no início do estudo e 13% (intervalo de confiança de 95%, de 6% a 41%) após, pelo menos, 6 meses de tratamento com omeprazol. Assim, preconiza-se o uso de omeprazol na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico em pacientes com ES.

7.2.1 Medicamentos

- Azatioprina: comprimidos de 50 mg;
- besilato de anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg;
- captopril: comprimidos de 25 mg;
- ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg;

- metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2 mL;
- metoclopramida: comprimidos de 10 mg;
- nifedipino: comprimidos de 10 mg;
- omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg;
- prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- sildenafila: comprimidos de 25 e 50 mg.

7.2.2. Esquemas de administração

- Azatioprina: dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia. As contraindicações são imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, neoplasia maligna em atividade.
- Besilato de anlodipino: dose de 5 a 10 mg, 1 vez ao dia. As contraindicações infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, estenose da válvula aórtica grave, hipotensos, gestantes (antes da 20ª semana) ou mulheres que estejam amamentando.
- Captopril: para pacientes hipertensos com CRE, sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central, dose de 6,25 a 12,5 mg por via oral, com aumento de 12,5 a 25 mg em intervalos de 4 a 8 horas até que a pressão arterial esteja normalizada. A dose máxima é de 300 a 450 mg/dia. Nos pacientes em CRE normotensos, a dose inicial é de 6,25 mg e, conforme a tolerância, deve-se aumentar para 12,5 mg na segunda dose (aumentos adicionais devem ser feitos com cautela para evitar a indução de hipotensão).
- Ciclofosfamida: 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, ou 300 a 800 mg/m² por via intravenosa a cada 4 semanas. As contraindicações ao uso são pacientes com tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; insuficiência cardíaca grave não controlada, concepção, gestação ou lactação, cistite hemorrágica, imunossupressão, neoplasia maligna em atividade. Em caso de pacientes com creatinina sérica acima de 2 mg/dL ou clearance de

creatinina menor que 30, deve-se considerar o ajuste de dose de ciclofosfamida. Neste caso e em pacientes com leucopenia (igual ou menor a 3.000 células/mm³), deve-se considerar a não utilização do medicamento.

- Metoclopramida: 10 mg, 3 vezes ao dia, 10 minutos antes das refeições. As contraindicações são situações em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal; em pacientes com epilepsia ou que estejam recebendo outros medicamentos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas; em pacientes com feocromocitoma, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor.

- Metotrexato: dose inicial de 15 mg/semana, por via oral, intramuscular, subcutânea ou intravenosa, podendo ser aumentada gradualmente até 25 mg/semana. As contraindicações são aumento das enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) ou nível de bilirrubinas 2 vezes acima do limite superior da normalidade; infecção ativa moderada a grave, tais como herpes zoster ativa, infecção fúngica sistêmica ou ameaçadora à vida, tuberculose sem tratamento, hepatites B ou C agudas; concepção (homens e mulheres), gestação ou lactação; hepatopatia crônica; câncer; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

- Nifedipino: dose de 10 a 20 mg, 3 vezes ao dia, por via oral, conforme a resposta terapêutica. As contraindicações são infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, estenose da válvula aórtica grave, hipotensos, gestantes (antes da 20ª semana) ou mulheres que estejam amamentando.

- Omeprazol: 20 mg, 1 vez ao dia, 30 minutos antes do café da manhã, podendo ser aumentado para 2 vezes ao dia conforme a necessidade.

- Prednisona: dose inicial 0,125 mg/kg/dia, podendo chegar a 1 mg/kg/dia, conforme a manifestação da doença. As contraindicações são diabetes melito descompensado; infecção sistêmica; úlcera péptica ativa ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada.

- Sildenafil: 50 mg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral. As contraindicações são uso concomitante de nitratos (risco de hipotensão refratária); falência cardíaca grave (grau IV) ou angina instável; presença de doença degenerativa da retina, isquemia óptica ou retinopatia proliferativa diabética; alteração hepática grave; função renal alterada com creatinina maior ou igual a 2,5

mg/dL; gestação ou lactação; pacientes com alterações hemodinâmicas ou hipotensão ortostática; pacientes com doenças que predispõem ao priapismo como anemia falciforme, mieloma ou leucemia.

7.2.3. Tempo de tratamento e critérios de interrupção

- Ciclofosfamida: deve ser administrada por 6 meses, seguida de medicamento de manutenção. O tratamento pode ser repetido conforme a evolução clínica (evidência nova de atividade de doença que justifique os riscos inerentes ao retratamento).
- Sildenafil: o tratamento deve ser mantido até a cicatrização de úlceras digitais.
- Captopril: o tratamento deve ser mantido até resolução da CRE.
- Nifedipino e besilato de anlodipino: o tratamento deve ser mantido até melhora do fenômeno de Raynaud e conforme a gravidade da isquemia de extremidades.
- Azatioprina: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento. Após atingir a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser reduzidas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença.
- Metoclopramida, metotrexato e omeprazol: não existe um período estabelecido para a duração do tratamento com estes medicamentos.
- Prednisona: não existe um período estabelecido para a duração do tratamento com este medicamento, após a remissão clínica a dose deve ser reduzida gradualmente, até a retirada total.

7.2.4. Benefícios esperados

- Ciclofosfamida: redução da progressão da fibrose pulmonar e cutânea.
- Metotrexato: melhora clínica do espessamento cutâneo e dos sintomas articulares.
- Sildenafil: melhora do fenômeno de Raynaud, cicatrização e diminuição do número de úlceras digitais isquêmicas.

- Captopril: normalização da pressão arterial e da função renal.
- Nifedipino: diminuição da frequência e da gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao fenômeno de Raynaud.
- Azatioprina: redução da progressão da fibrose pulmonar.
- Metoclopramida: melhora da motilidade esofágica e da plenitude gástrica.
- Omeprazol: melhora do refluxo gastroesofágico.
- Besilato de anlodipino: diminuição da frequência e da gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao fenômeno de Raynaud.
- Prednisona: melhora da pneumopatia intersticial na fase inflamatória.

8. MONITORIZAÇÃO

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização da toxicidade dos medicamentos. Como não existe uma duração de tratamento pré-determinada, os pacientes devem ser acompanhados periodicamente a cada 3 a 6 meses em serviço especializado em reumatologia, com o objetivo de detectar precocemente manifestações em órgãos-alvo pela doença. De acordo com o tratamento realizado pelo paciente há necessidade de seguimento específico para cada medicamento, detalhado a seguir.

Ciclofosfamida

Devem ser solicitados hemograma com contagem de plaquetas e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão e, após, conforme a necessidade. Além da imunossupressão, com consequente aumento dos riscos de infecções e de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir esta última, recomenda-se a administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de ciclofosfamida) dividida em três vezes: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão. O aparecimento de hematúria persistente e inexplicada deve ser monitorado.

Sugere-se administração de soro fisiológico a 0,9% na dose de 1.000 mL, por via intravenosa, 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos, para estimular diurese. Hidratação oral vigorosa deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida. Podem-se utilizar antieméticos antes das infusões em caso de náuseas ou vômitos.

Além disso, o uso de sulfametoxazol + trimetoprima deve ser considerado, especialmente em pacientes que estiverem utilizando ciclofosfamida e prednisona com dose acima de 20 mg e em pacientes maiores de 60 anos.

Metotrexato

Devem ser solicitadas enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma com contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, com repetição mensal nos primeiros 3 meses e, após, a cada 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Sorologia para HIV e hepatites B e C também deve ser realizada antes do início do tratamento. Em caso de elevação de transaminases acima de 2 vezes do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas com posterior reavaliação laboratorial. Metotrexato pode ser reiniciado após a normalização das transaminases. O consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento. Em caso de diminuição na contagem de leucócitos (menos de $1.500/\text{mm}^3$) ou plaquetas (menos de $50.000/\text{mm}^3$), há necessidade de redução na dose do medicamento. Diminuição de dose também deve ser considerada em caso de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com radiografia de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo assim ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de metotrexato ou incremento da dose semanal de ácido fólico. A administração de antiemético ou o uso do medicamento junto às refeições pode diminuir tais sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda com o medicamento são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol+trimetoprima. A associação de ácido fólico (5 a 10 mg/semana) auxilia a minimizar os eventos adversos. Pacientes em idade fértil devem realizar anticoncepção durante o uso do medicamento.

Nifedipino e anlodipino

Devem ser monitorizados os eventos adversos. Os mais comuns são rubor facial, cefaleia, edema de membros inferiores, constipação, tontura, vertigem, tremores, taquicardia, hipotensão e sensação de mal-estar.

Sildenafil

Devem ser monitorizados os eventos adversos, sendo os mais frequentes (acima de 10%), cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispepsia; e menos frequentes (até 10%), epistaxe, tonturas, congestão nasal e, raramente, distúrbios visuais⁵⁵.

Além disso, deve-se atentar para o histórico de acidente vascular encefálico prévio, infarto agudo do miocárdio ou arritmia grave nos seis meses anteriores ao início do tratamento.

Azatioprina

Devem ser solicitados hemograma, contagem de plaquetas e dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO) e fosfatase alcalina quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. O medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm³) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm³). O aumento dos níveis de enzimas hepáticas e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando acima de 2 vezes do limite superior do valor de referência, o medicamento deve ser suspenso até normalização de seus níveis.

Metoclopramida

Devem ser monitorizados os eventos adversos. Os mais frequentes são inquietação, sonolência, fadiga e lassidão, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

Omeprazol

Devem ser monitorizados os eventos adversos, embora não sejam frequentes. Quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou após a suspensão do mesmo. Os mais comuns são cefaleia, astenia, diarreia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura.

Prednisona

Devem ser monitorizados os eventos adversos, sendo os mais frequentes: hipertensão arterial, hiperglicemia, hipocalemia e dislipidemia. Devem ser realizadas dosagens de glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico e aferição da pressão arterial no início do tratamento.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de esclerose sistêmica devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):620–8.
2. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1906–10.
3. Valentini G, Black C. Systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):807–16.
4. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2015;1(1):15002. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>
5. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul;60(7):3121–33.
6. Horimoto AMC, Matos ENN, da Costa MR, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Bras Reum [Internet]*. 2017;57(2). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.005>
7. Orlandi M, Lepri G, Damiani A, Barsotti S, Di Battista M, Codullo V, et al. One year in review 2020: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 1(3):3–17.
8. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188–94.
9. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, Olesińska M, Grabowska-Jodkowska A, Brzosko M, et al. Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil*. 2019 Dec;28(12):3347–54.
10. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1182–9.
11. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in

- systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):208–19.
12. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Ngian G-S, Rabusa C, Ferdowsi N, et al. Quantifying the direct public health care cost of systemic sclerosis: A comprehensive data linkage study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(48):e8503.
 13. Zhu JL, Black SM, Chen HW, Jacobe HT. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. *Fac Rev*. 2021;10:43.
 14. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1377–80.
 15. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília; 2016.
 16. Group. GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, [Internet]. 2004;328:1490. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
 17. LeRoy EC, Medsger TAJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1573–6.
 18. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2087–93.
 19. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic scleros. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902–12.
 20. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747–55.
 21. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11–8.
 22. Orteu, CH; Ong, VH; Denton C. Scleroderma mimics – Clinical features and

- management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1).
23. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):432–7.
 24. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020 Mar;19(3):102458.
 25. Rannou F. Effect of rehabilitation in systemic sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58:e128.
 26. Liem S, Vlieland T, Schoones JW, Vries-Bouwstra J. The effect and safety of exercise therapy in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019 Dec 9;3.
 27. Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, Poole JL, Stamm TA, Boström C, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1426–39.
 28. Peddi M, Lopez-Olivo MA, Peddi P, Cuervo GE S-AM. Physical Therapy for Systemic Rheumatol, Sclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;
 29. Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2013 May;43(5):476–83.
 30. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):205–12.
 31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun;354(25):2655–66.
 32. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):207–16.
 33. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708–19.
 34. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle

- study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271–80.
35. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD open* [Internet]. 2017 Jul 28;3(2):e000384–e000384. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879049>
 36. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec;57(12):2106–13.
 37. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Umemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M SS. Safety and Efficacy of Rituximab for Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Parallel-Group Comparison, Investigators Initiated Confirmatory Randomized Clinical Trial (DESIRE Study) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(suppl 10).
 38. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun;380(26):2518–28.
 39. Van den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, Rasker JJ, Van Lier HJJ, Van De Putte LBA. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Rheumatology*. 1996;35(4):364–72.
 40. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1351–8.
 41. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1841–7.
 42. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud’s phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005 Nov;112(19):2980–5.
 43. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TAJ. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990 Sep;113(5):352–7.
 44. Steen VD, Medsger TAJ. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000 Oct;133(8):600–3.
 45. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007 Aug;100(8):485–94.

46. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jan;18(1):5.
47. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël L-H, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1040–8.
48. Lynch BM, Stern EP, Ong V, Harber M, Burns A, Denton CP. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl 1(5):106–9.
49. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):666–72.
50. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):645–53.
51. Tisseverasinghe A, Kadhim A, Parmar A, Liu L JS. Impact of Prokinetic Agents on Systemic [Internet]., Sclerosis-Associated Gastrointestinal Disease: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67.
52. Vera Lastra O, Rodríguez Molinar LE, Normandía Almeida A, Rodríguez Alexandre A, Lira Carreón CE, Jara LJ, et al. Utilidad de la eritromicina en la gastroparesia por esclerodermia. Estudio comparativo con metoclopramida. *Rev mex Reum*. 2001;361–6.
53. Shreiner A, Limsrivilai J HP. A Systematic Review of Antibiotic Treatment of Small Intestinal Sclerosis, Bacterial Overgrowth in Patients with Systemic. *Gastroenterology*. 2016;
54. Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6(5):565–77.
55. Bertero EB, Montorsi F. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database: F. Giuliano, G. Jackson, F. Montorsi, A. Martin-morales, and P. Raillard. *J Sex Med*. 2014;11 4:885–7.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO, AZATIOPRINA, SILDENAFILA, CAPTOPRIL, NIFEDIPINO, METOCLOPRAMIDA, OMEPRAZOL, BESILATO DE ANLODIPINO E PREDNISONA.

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, sildenafil, captopril, nifedipino, metoclopramida, omeprazol, besilato de anlodipino e prednisona indicados para o tratamento de Esclerose Sistêmica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo(a) médico(a) _____ (nome do(a) médico(a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Diminuir a progressão do espessamento cutâneo;
- Reduzir a frequência e gravidade de ataques isquêmicos digitais;
- Cicatrização das úlceras digitais;
- Controlar a pressão arterial;
- Melhorar náuseas e acelerar o esvaziamento gástrico;
- Melhorar a capacidade pulmonar;
- Melhorar a qualidade de vida.

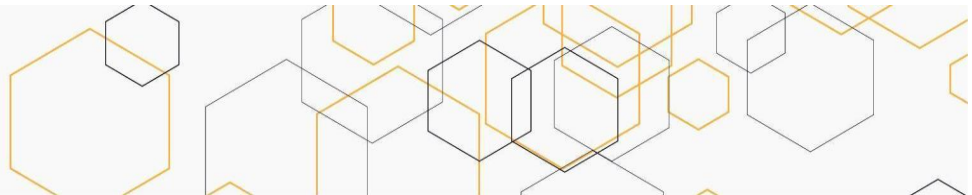
Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): omeprazol e metoclopramida;
- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): prednisona, sildenafil, nifedipino, besilato de anlodipino;
- medicamento classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos: azatioprina);
- medicamentos classificados na gestação como categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente demonstram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais

benefícios, sendo o medicamento contraindicado na gestação): ciclofosfamida, metotrexato e captopril.

Os eventos adversos mais comuns dos medicamentos são:

- ciclofosfamida: diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náuseas, vômitos, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração, pulmão, queda de cabelos, aumento do risco de desenvolver cânceres;
- metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;
- azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa; -
- sildenafil: vermelhidão, dores de cabeça, dificuldade de digestão, diarreia e dor em braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;
- captopril: erupções cutâneas, frequentemente com coceira e febre, dores articulares, aumento dos eosinófilos, diminuição da pressão arterial, dores no peito, palpitações, alteração do paladar e tosse;
- nifedipino: alergia, vermelhidão, dores de cabeça, inchaços, constipação, ansiedade, tontura, vertigem, tremores, palpitação, diminuição da pressão arterial e sensação de mal-estar;
- metoclopramida: inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; torcicolo, protrusão rítmica da língua, perda da capacidade de articular as palavras ou contratura involuntária dos músculos mastigatórios;
- omeprazol: dores de cabeça, diarreia; obstipação; dor abdominal; náuseas, vômitos; flatulência; alergia, alterações no sangue, diminuição do sódio, do magnésio, insônia, agitação; alteração no paladar, vertigem, alteração na visão, boca seca;
- besilato de anlodipino: alergia, vermelhidão, dores de cabeça, inchaços, constipação, ansiedade, tontura, vertigem, tremores, palpitação, diminuição da pressão arterial e sensação de mal-estar.
- prednisona: aumento da pressão arterial, inchaços, ansiedade, insônia, tremores, palpitação aumento dos pêlos, mal estar. Osteoporose e fraqueza, aumento da pressão intraocular (glaucoma), catarata, hematomas e osteonecrose.



Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () azatioprina
- () besilato de anlodipino
- () captopril
- () ciclofosfamida
- () metoclopramida
- () metotrexato
- () nifedipino
- () omeprazol
- () prednisona
- () sildenafil

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
<div style="text-align: center;">_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal</div>			
Médico responsável:		CRM:	UF:
<div style="text-align: center;">_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____</div>			

NOTA 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.



NOTA 2: A administração endovenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Sistêmica (ES) contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos reumatologistas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A elaboração deste documento foi iniciada em 23 de abril de 2021 com a realização de uma reunião de escopo, a qual definiu as perguntas de pesquisa desse documento. Além disso, houve uma reunião de recomendação no dia 17 de dezembro de 2021, que contou com um painel de especialistas que avaliou as tecnologias priorizadas neste PDCT, incluindo a ciclofosfamida para o tratamento da doença pulmonar intersticial (DPI) concomitante à ES, o metotrexato para o tratamento do espessamento cutâneo e sintomas articulares e a sildenafil para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Grupo Elaborador deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

(DGITS/SCTIE/MS). As reuniões de escopo e de recomendações contaram com a participação de médicos reumatologistas, representantes do Ministério da Saúde, de hospitais de excelência, de sociedades médicas, sociedades sem fins lucrativos e associação de pacientes. O painel de especialistas foi responsável pelo julgamento das evidências identificadas em resposta às questões deste Protocolo e das suas respectivas recomendações, além de revisão do documento final. Os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participantes
Adriana Fontes Zimmermann*
Aline Pereira da Rocha**
Ana Carolina Pereira Nunes Pinto**
Ávila Teixeira Vidal
Brígida Dias Fernandes
Carolina de Souza Müller*
Cinara Stein**
Clementina Corah Lucas Prado
Daniel da Silva Pereira
Davi Leite da Silva
Debora Dalmas Gräf**
Diego Ramon de Sousa Marinho
Eduardo David Gomes de Sousa
Emanuelle Correa Peres
Fabiana Nascimento de Araújo
Gilda Aparecida Ferreira*
Joslaine de Oliveira Nunes
Karlyse Claudino Belli**
Loraine Melissa Dal-Ri
Maicon Falavigna**
Maria do Rosário Costa Mauger*
Maria Inez Pordeus Gadelha
Markus Bredemeier*
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Priscila Gebrim Louly
Verônica Colpani**
Virginia Fernandes Moça Trevisani**

*Membros votantes na reunião de escopo ou recomendação;

**Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro B).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	
() Sim () Não	
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	
() Sim () Não	
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	
() Sim () Não	
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	
() Sim () Não	
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	
() Sim () Não	
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	
() Sim () Não	
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	
() Sim () Não	
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	
() Sim () Não	

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está na Quadro C.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Adriana Fontes Zimmermann	1a e 1b	Consultoria científica (<i>advisory board</i>) para a empresa Janssen. Recebimento de inscrição em eventos científicos (congressos internacionais de reumatologia EULAR e ACR) da empresa Boehringer Ingelheim	Declarar e participar
Aline Pereira da Rocha	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Ana Carolina Pereira Nunes Pinto	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Carolina de Souza Müller	1a e 1b	Patrocínio para comparecimento em eventos científicos: Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen e Roche. Speaker: Boehringer Ingelheim, Janssen e Roche.	Declarar e participar
Cinara Stein	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Debora Dalmas Gräf	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Gilda Aparecida Ferreira	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Karlyse Claudino Belli	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Maicon Falavigna	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Maria do Rosário Costa Mauger	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Markus Bredemeier	5b	Trabalho como médico contratado e supervisor da residência médica no Hospital Nossa Senhora da Conceição (Grupo Hospitalar Conceição) de Porto Alegre – RS, que é administrado pelo Governo Federal do Brasil	Declarar e participar
Verônica Colpani	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Virginia Fernandes Moça Trevisani	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Sistêmica foi apresentada à 96ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em fevereiro de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES). O PCDT foi aprovado para avaliação pelo Plenário da Conitec.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (Quadro A) ¹.

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para responder a cada questão, primeiramente foram rastreadas diretrizes de qualidade metodológica adequada, conforme avaliada com a ferramenta AGREE II, que incluíssem uma das questões clínicas deste PCDT. Na ausência de diretrizes que incluíssem a avaliação de tecnologias em avaliação neste PCDT e que pudessem ser adotadas ou adaptadas para responder às questões clínicas, foram realizadas buscas por revisões sistemáticas existentes, recentes e de adequada qualidade metodológica que respondessem a cada uma das questões clínicas. Quando não foram encontradas revisões sistemáticas publicadas, uma revisão sistemática foi realizada pelo grupo elaborador para responder à questão clínica.

Dessa forma, foram elaboradas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (<https://gdt.gradepro.org>) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo

intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão.

Após a síntese das evidências, uma reunião de recomendações foi realizada no dia 17 de dezembro de 2021 com o painel de especialistas. Para a elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação poderia ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, foram documentadas ao longo do texto. Dessa forma, a direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião. Buscou-se consenso em relação a cada recomendação.

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Quadro B).

Quadro B. Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público-alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

A seguir, são apresentados, para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE utilizados para responder às questões clínicas deste PCDT.



QUESTÃO 1: Deve-se usar nintedanibe no tratamento das manifestações pulmonares em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Por ainda não ter sido avaliada sua incorporação no SUS, o uso do nintedanibe não é recomendado neste PCDT. No entanto, por se tratar de uma dúvida clínica, a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia foram realizadas.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica (ES)

Intervenção: Nintedanibe

Comparador: Outros fármacos ou placebo (PBO)

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistemática nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que compararam o uso do nintedanibe com outros fármacos ou PBO. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro C.

Quadro C. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do nintedanibe em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "nintedanib" [Supplementary Concept] OR Nintedanib OR Ofev OR Vargatef OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR BIBF-1120	51

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#3 ((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>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'nintedanib'/exp OR nintedanib OR ofev OR vargatef</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR</p>	89



Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp)) #5 #3 OR #4 #6 #1 AND #2 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees #3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #4 #1 #OR #2 OR #3 #5 Nintedanib OR Ofev OR Vargatef OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR BIBF-1120 #6 #4 AND #5	64
Lilacs via Portal BVS	mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND Nintedanib OR Ofev OR Vargatef OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR BIBF-1120 Filter: Lilacs	1
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Nintedanib) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Nintedanib))	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipos de intervenção

Nintedanibe em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou

PBO.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECR.

(d) Desfechos: função pulmonar [ex: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade de difusão de CO]; capacidade funcional (ex: distância percorrida em 6 minutos); resistência vascular pulmonar; pressão arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliada por questionários validados (ex: *Scleroderma-Health Assessment Questionnaire* (S-HAQ)); mortalidade; sobrevida; eventos adversos graves e eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 206 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 2 textos completos. Um estudo foi excluído por incluir dados de pacientes não randomizados ³ e um ensaio clínico randomizado (ECR) foi incluído ⁴. O processo de seleção é detalhado na Figura A.

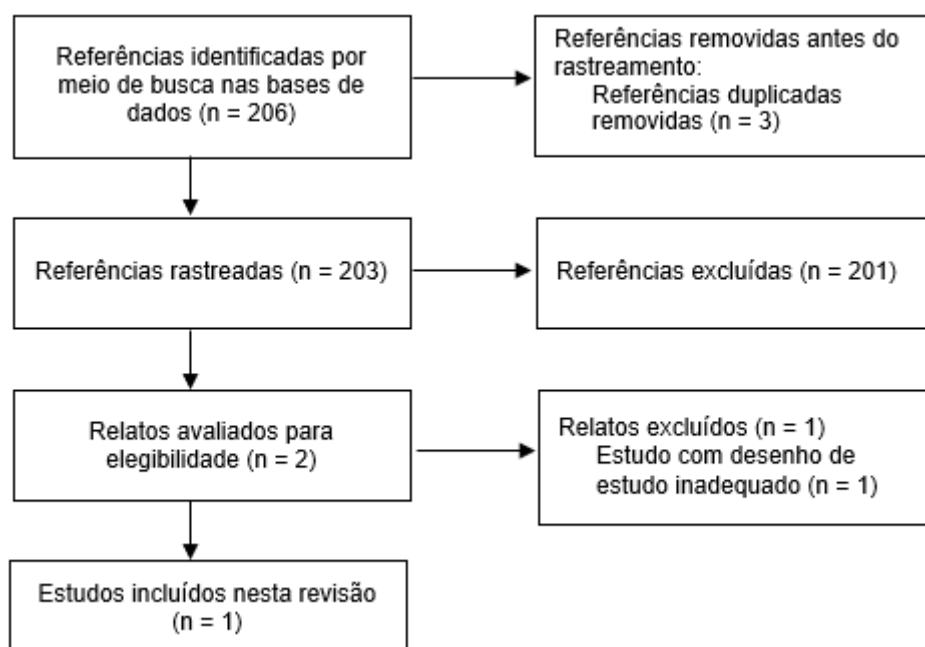


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do nintedanibe comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of bias* (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de diferenças de médias (DM) entre os grupos (estimativa da mudança pós-pré) com intervalo de confiança (IC) de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando risco relativo (RR) com IC de 95%. A taxa de sobrevida foi calculada por regressão de Cox e apresentada em *hazard ratio* (HR).

Resumo das evidências:

O único estudo que avaliou a eficácia e segurança do nintedanibe no tratamento das manifestações pulmonares em indivíduos com ES foi conduzido entre 2015 e 2017 e incluiu 576 adultos que foram randomizados para receber 150 mg de nintedanibe, administrado por via oral duas vezes ao dia ou placebo (PBO) e foram seguidos por 52 semanas⁴. Os participantes apresentavam doença pulmonar intersticial (DPI) identificada com base em uma tomografia computadorizada de alta resolução, fibrose afetando pelo menos 10% dos pulmões, CVF de pelo menos 40% do valor predito e capacidade de difusão de monóxido de carbono (corrigida para hemoglobina) de 30 a 89% do valor predito. Neste estudo, o grupo que recebeu nintedanibe apresentou maior redução do declínio anual da CVF medida em mililitros (DM 41,00; IC 95% 2,9 a 79,9) e avaliada como porcentagem do valor predito (DM 1,2; IC95% 0,1 a 2,2). No entanto, houve um grande número de participantes que suspendeu o tratamento (56 no grupo nintedanibe e 31 no grupo PBO) e de perdas durante o acompanhamento (24 no grupo nintedanibe e 13 no PBO), o que pode limitar a análise da validade destes resultados, uma vez que, com a evolução da doença, os pacientes tendem a piorar progressivamente. Em análises de sensibilidade, quando foram considerados três cenários, em nenhum dos cenários testados foi detectada diferença entre os grupos. No cenário 1, os valores de CVF foram imputados

considerando um declínio da função pulmonar igual ao grupo correspondente de tratamento em que os pacientes perdidos durante o acompanhamento evoluíram de maneira semelhante (DM 30,00; IC95% -6,22 a 66,22). No cenário 2, os valores perdidos de função pulmonar foram imputados assumindo que os pacientes tinham a mesma taxa dos pacientes do grupo placebo que suspenderam prematuramente, mas tinham um valor de CVF na semana 52 (DM 32,93 IC95% -3,19 a 69,06). No cenário 3, os valores perdidos na semana 52 de CVF foram imputados assumindo uma taxa de declínio similar aos pacientes do grupo PBO que foram incluídas na análise primária (DM 33,86; IC95% -2,03 a 69,75).

Quanto aos demais desfechos avaliados, não foi possível detectar diferenças entre os grupos na qualidade de vida, avaliada por meio do *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (DM 1,69; IC 95% -0,73 a 4,12), na capacidade de difusão de monóxido de carbono (DM -0,44; IC95% -1,94 a 1,06), no estado funcional, avaliada por meio do *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) (DM 0,032 IC 95% -0,035 a 0,099), na dispneia, avaliado pela escala de Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas-Dispneia (FACIT-Dyspnea) (DM 0,64; IC 95% -0,51 a 1,79), na mortalidade (RR 1,11; IC 95% 0,46 a 2,69) e na sobrevida (HR 1,16; IC 95% 0,47 a 2,84).

Com relação à segurança do medicamento, os eventos adversos mais frequentes foram: diarreia [nintedanibe = 218 (75,7%) vs PBO = 91 (31,6%), (RR 2,40; IC 95% 2,00 a 2,89)], náuseas [nintedanibe = 91 (31,6%) vs PBO = 39 (13,5%), (RR 2,33; IC 95% 1,66 a 3,27)] e vômitos [nintedanibe = 71 (24,7%) vs PBO = 30 (10,4%), (RR 2,37; IC 95% 1,60 a 3,51)]. Resultados extraídos da plataforma de registro Clinicaltrials.gov⁴ (não apresentados na publicação) também mostram maior incidência de infecções no grupo que recebeu nintedanibe (RR 2,43; IC 95% 1,33 a 4,43). Os eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento foram mais prevalentes no grupo que recebeu nintedanibe [nintedanibe = 46/288 (16%) vs PBO = 25/288 (9%), (RR 1,84; IC 95% 1,16 a 2,91)]. Os grupos não apresentaram diferenças quanto à incidência de qualquer evento adverso (RR 1,02; IC 95% 0,99 a 1,05), de eventos adversos muito graves, definidos como evento que resultou em morte, ameaça à vida ou hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade clínica significativa ou persistente (RR 1,11; IC 95% 0,82 a 1,50) e de eventos adversos graves, definidos como evento incapacitante ou que causou inabilidade para o trabalho ou para realizar atividades usuais (RR 1,44; IC 95% 0,98 a 2,14).

O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto para todos os desfechos avaliados. Consideraram-se algumas preocupações quanto ao risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas para todos os desfechos, uma vez que a maior frequência de eventos

adversos no grupo nintedanibe pode ter comprometido o cegamento dos participantes e intervencionistas. Além disso, visto que houve um elevado número de pacientes que suspendeu o tratamento e que foram perdidos durante o seguimento do estudo, julgou-se como alto risco de viés devido aos dados faltantes para todos os desfechos. Para os desfechos qualidade de vida (avaliados com a SGRQ), capacidade funcional e dispneia, também foi considerado haver alto risco de viés na mensuração do desfecho, uma vez que o cegamento dos avaliadores também pode ter sido comprometido e pode ter influenciado na avaliação destes desfechos. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura B.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Distler 2019a	Qualidade de vida	+	!	-	-	+	-	+
Distler 2019b	Taxa de declínio anual da CVF	+	!	-	+	+	-	!
Distler 2019c	Capacidade de difusão de CO	+	!	-	+	+	-	-
Distler 2019d	Estado funcional	+	!	-	-	+	-	
Distler 2019e	Dispneia	+	!	-	-	+	-	D1
Distler 2019f	Mortalidade	+	!	-	+	+	-	D2
Distler 2019g	Sobrevida	+	!	-	+	+	-	D3
Distler 2019h	Eventos adversos graves	+	!	-	+	+	-	D4
Distler 2019i	Eventos adversos severos	+	!	-	+	+	-	D5

Figura B. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso do nintedanibe comparado a placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

O Quadro D apresenta os resultados do estudo incluído e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os sete principais desfechos.

Quadro D. Nintedanibe comparado a placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nintendani be	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Função pulmonar - Medido com a taxa anual de declínio em CVF (mililitros por ano) - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhuma	288	288	DM 41 maior (2,9 maior a 79,9 maior)		⊕⊕○○ Baixa
Qualidade de vida - Medido com a pontuação total no SGRQ - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhuma	288	288	DM 1,6 maior (0,73 menor a 4,12 maior)		⊕⊕○○ Baixa
Função pulmonar - Medida com a capacidade de difusão do CO - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	288	288	DM 0,44 menor (1,94 menor a 1,06 maior)		⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional - Medido por meio do HAQ-DI - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhuma	288	288	DM 0,03 maior (0,035 menor a 0,099 maior)		⊕⊕⊕○ Moderada
Dispneia - Medido com o FACIT-Dyspnea - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhuma	288	288	DM 0,64 maior (0,51 menor a 1,79 maior)		⊕⊕⊕○ Moderada
Mortalidade - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhuma	10/288 (3,5%)	9/288 (3,1%)	RR 1,11; IC 95% 0,46 a 2,69	0 mais por 100 (2 menos a 5 mais)	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos graves* - Seguimento: 52 semanas ⁴											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhuma	69/288 (24,0%)	62/288 (21,5%)	RR 1,11; IC 95% 0,82 a 1,50	2 mais por 100 (4 menos a 11 mais)	⊕⊕○○ Baixa

ECR: Ensaio clínico randomizado; DM: Diferença média; RR: Risco relativo; IC: Intervalo de Confiança; CVF: Capacidade vital forçada; SGRQ: Questionário Respiratório de St. George; CO: monóxido de carbono; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; FACIT-Dyspnea: Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas-Dispneia

*Eventos adversos graves - definido como evento que resultou em morte, ameaça à vida ou hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade clínica significativa ou persistente

Explicações:

^a Diminuído um nível devido à importante limitação metodológica (algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e alto risco de viés devido a dados faltantes do desfecho)

^b Diminuído um nível devido à importante limitação metodológica (algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e alto risco de viés devido a dados faltantes do desfecho e mensuração do desfecho)

^c Diminuído um nível devido à presença de IC amplo

^d Diminuído um nível devido à presença de poucos eventos.

Referência:

4. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.



QUESTÃO 2: Deve-se usar rituximabe no tratamento das manifestações pulmonares nos pacientes com Esclerose Sistêmica?

Por não haver indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a utilização do rituximabe no tratamento das manifestações pulmonares da Esclerose Sistêmica, este medicamento não é recomendado neste PCDT. No entanto, por se tratar de uma dúvida clínica, a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia foram realizadas.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Rituximabe

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR que compararam o uso do rituximabe com outros fármacos ou PBO. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro E.

Quadro E. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do rituximabe em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Rituximab"[Mesh] OR Rituximab OR Mabthera OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR GP2013 OR Rituxan #3 ((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])	227

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#8 - #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'rituximab'/exp OR rituximab OR 'abp 798' OR abp798 OR blitzima OR 'ct p10' OR ctp10 OR 'gp 2013' OR gp2013 OR halpzya OR 'hlx 01' OR hlx01 OR 'ibi 301' OR ibi301 OR 'idec 102' OR idec c2b8' OR 'dec102' OR idecc2b8 OR mabthera OR 'mk 8808' OR mk8808 OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR pf05280586 OR pf5280586 OR 'r 105' OR r105 OR reditux OR 'rg 105' OR rg105 OR riabni OR ritemvia OR ritucad OR ritumax OR rituxan OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR rituxin OR rituzena OR rixathon OR riximyo OR 'ro 452294' OR ro452294 OR 'rtxm 83' OR rtxm83 OR ruxience OR truxima OR tuxella</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo*</p>	151

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 #1 #OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees</p> <p>#6 Mabthera OR Rituxan OR Rituximab</p> <p>#7 #6 OR #5</p> <p>#8 #7 AND #4</p>	82
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:Rituximab OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.075.785\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.075.785\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.284.785\$ OR Rituximab OR Mabthera OR (IDEC-C2B8 Antibody) OR (IDEC C2B8 Antibody) OR IDEC-C2B8 OR (IDEC C2B8) OR GP2013 OR Rituxan</p> <p>Filter: Lilacs</p>	5

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND (Rituximab)) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND (Rituximab)))	5

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Rituximabe em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECRs.

(d) Desfechos: função pulmonar [ex: capacidade vital forçada (CVF) volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade de difusão de monóxido de carbono; capacidade funcional (ex: distância percorrida em 6 minutos]; resistência vascular pulmonar; pressão arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliada por questionários validados (ex: *Scleroderma-Health Assessment Questionnaire* (S-HAQ)); mortalidade; sobrevida; eventos adversos graves e eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação

Resultados da busca

Foram recuperadas 470 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 5 textos completos. Um estudo foi excluído por não se tratar de um ECR ⁶ e 4 ECRs foram incluídos ⁷⁻¹⁰. O processo de seleção é detalhado na Figura C.

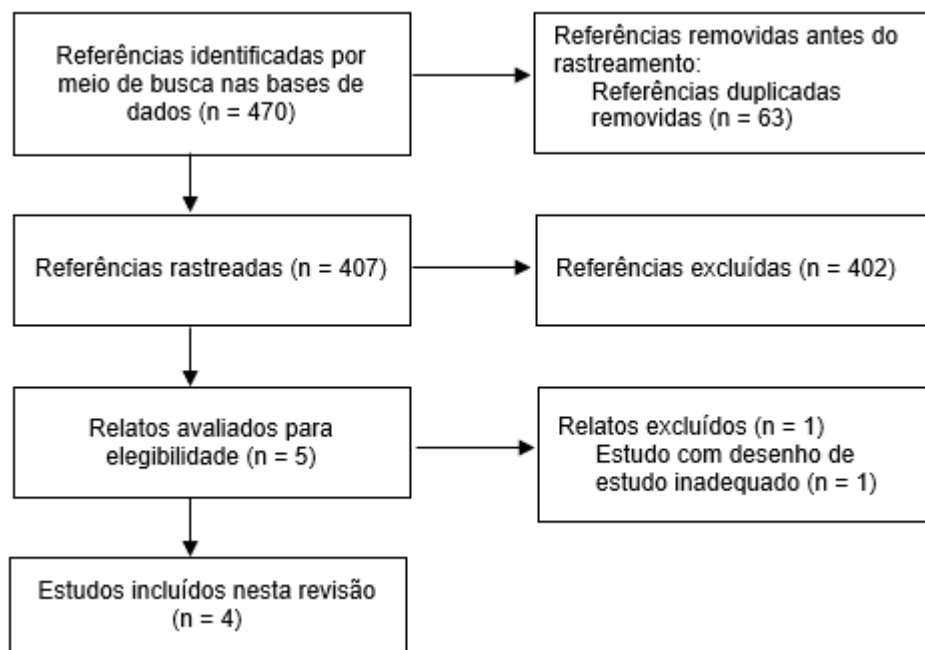


Figura C. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do rituximabe comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of Bias* (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa da mudança pós-pré ou estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Quatro estudos avaliaram a efetividade e segurança do rituximabe no tratamento de indivíduos com ES⁷⁻¹⁰. Devido à presença de diferentes intervenções no grupo comparador de cada estudo incluído, não foi possível agrupar os resultados em meta-análises e, por esse motivo, os resultados dos estudos

foram descritos de forma individualizada. Daoussis et al. (2010)⁷ compararam o uso de rituximabe ao tratamento convencional que incluía o uso de prednisona, micofenolato, ciclofosfamida e bosentana em 14 pacientes com ES. Os resultados do estudo de Daoussis et al. (2010)⁷ indicam não haver diferença estatisticamente significativa na função pulmonar, conforme avaliado pela CVF medida pela porcentagem do valor predito (DM 11,83; IC 95% -4,55 a 28,21) entre os grupos. No grupo rituximabe, 6/8 (75%) pacientes exibiram uma melhora clinicamente significativa do estado funcional, conforme definido por uma diminuição no escore *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) de 0,2. No grupo de tratamento convencional, 3/6 (50%) pacientes melhoraram. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à capacidade funcional, avaliada pelo HAQ, após um ano (RR 1,5; IC 95% 0,61 a 3,67).

Quanto à segurança do rituximabe, no estudo de Daoussis et al. (2010)⁷, um paciente teve infecção do trato respiratório durante o estudo. Boonstra et al. (2017)⁸ conduziram um ECR em 16 pacientes com ES diagnosticada há menos de 2 anos. Os pacientes receberam infusões de rituximabe ou PBO em $t = 0$, $t = 15$ dias e $t = 6$ meses. Não houve diferenças entre os grupos com relação à função pulmonar avaliada pela CVF medida pela porcentagem do valor predito (DM 2,8; IC 95% -2,8 a 8,4), quanto à capacidade funcional avaliada por meio do HAQ (DM -0,17; IC 95% -0,69 a 0,36), eventos adversos (RR 1,13; IC 95% 0,81 a 1,58) e eventos adversos graves (RR 1,75; IC 95% 0,83 a 3,67). Ebata et al. (2021)⁹ também compararam rituximabe a PBO e não encontraram diferença entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos em 56 pacientes com ES (RR 1,10; IC 95% 0,56 a 2,17). No estudo de Sircar et al. (2018)¹⁰, 60 pacientes foram randomizados para receber rituximabe ou ciclofosfamida. Os resultados indicam que o rituximabe parece ser superior à ciclofosfamida para redução do declínio da função pulmonar conforme avaliado pela CVF medida pela porcentagem do valor predito (DM 9,46; IC 95% 3,01 a 15,90) e capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de 6 min (DM 60,46; IC 95% 17 a 103,92) e de que não há diferença quanto aos eventos adversos (RR 0,5; IC 95% 0,17 a 1,48).

O risco de viés geral dos estudos foi julgado como alto⁷⁻⁹. Para o desfecho função pulmonar, eventos adversos e capacidade funcional, no estudo de Daoussis et al. (2010)⁷, foi considerado alto risco de viés no processo de randomização e houve algumas preocupações quanto à presença de desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado. No estudo de Boonstra et al. (2017), para os desfechos de função pulmonar, eventos adversos e capacidade funcional, houve algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco de viés devido aos dados perdidos dos desfechos. No estudo de Ebata et al. (2021)⁹, para o desfecho de eventos adversos, houve algumas

preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos do desfecho. No estudo de Sircar et al. (2018)¹⁰, houve algumas preocupações quanto à presença de desvios das intervenções pretendidas e à seleção do resultado relatado para os desfechos função pulmonar, eventos adversos e capacidade funcional e, portanto, houve algumas preocupações quanto ao risco de viés geral. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura D.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Daoussis 2010	Função pulmonar	-	!	+	+	!	-	+
Daoussis 2010	Eventos adversos	-	!	+	+	!	-	!
Daoussis 2010	Capacidade Funcional	-	!	+	+	!	-	-
Sircar 2018	Função pulmonar	+	!	+	+	!	!	
Sircar 2018	Eventos adversos	+	!	+	+	!	!	D1 Processo de randomização
Sircar 2018	Capacidade Funcional	+	!	+	+	!	!	D2 Desvio das intervenções pretendidas
Boosntra 2017	Função pulmonar	!	+	-	+	+	-	D3 Dados perdidos do desfecho
Boosntra 2017	Capacidade Funcional	!	+	-	+	+	-	D4 Mensuração do desfecho
Boosntra 2017	Eventos adversos	!	+	-	+	+	-	D5 Seleção do resultado relatado
Ebata 2021	Eventos adversos	!	-	-	+	+	-	

Figura D. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso do rituximabe comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES.

O Quadro F apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro F. Rituximabe comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Rituximabe versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Função pulmonar - CVF (avaliado em 6 meses a 24 meses) % do predito ^{7,8,10}								
3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<u>Rituximabe versus Placebo</u> A DM foi 2,8 maior (2,8 menor a 8,4 maior); 16 participantes; 8 participantes em cada grupo; 1 estudo ⁸ <u>Rituximabe versus Tratamento Convencional</u> A DM foi de 11,83 maior (4,55 menor a 28,21 maior); 14 participantes; 1 estudo ⁷ <u>Rituximabe versus Ciclofosfamida</u> A DM foi de 9,46 maior (3,01 maior a 15,90 maior); 60 participantes; 30 participantes em cada grupo; 1 estudo ¹⁰	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade funcional (avaliado em 6 meses a 24 meses) HAQ ^{7,8} e TC6min ¹⁰								
3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<u>Rituximabe versus Placebo</u> A DM foi 0,17 menor (0,69 menor a 0,36 maior); 16 participantes (16 participantes; 8 participantes em cada grupo); 1 estudo ⁸ <u>Rituximabe versus Tratamento Convencional</u> No grupo rituximabe, houve melhora clinicamente significativa em 6/8 participantes (75%) (diminuição no HAQ de 0,2). No grupo tratamento convencional, 3/6 (50%) pacientes melhoraram [RR 1,5 (IC 95% 0,61 a 3,67)] (250 mais por 1,000 (195 menos a 1000 mais); 14 participantes; 8 participantes no grupo rituximabe e 6 no grupo tratamento convencional; 1 estudo ⁷ <u>Rituximabe versus Ciclofosfamida</u> A DM foi 60,46 maior(17 maior a 103,92 maior); 60 participantes; 60 participantes; 30 participantes em cada grupo; 1 estudo ¹⁰	⊕○○○ Muito Baixa
Eventos adversos -(seguimento: 6 meses a 12 meses; avaliado com: Infecções do Sist. respiratório ^{7,9} e Infecções do Sist. respiratório ou urinário ¹⁰)								
3	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	<u>Rituximabe versus Placebo</u> Rituximabe 11/28 (39%) Placebo 10/28 (36%) (RR 1,10; IC 95% 0,56 a 2,17) 36 mais por 1,000 (de 157 menos para 418 mais); 56 participantes; 28 participantes em cada grupo; 1 estudo ⁹	⊕⊕○○ Baixa

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Rituximabe versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
							<u>Rituximabe versus Tratamento Convencional</u> No grupo rituximabe, 1/8 (12,5%) paciente teve infecção do trato respiratório durante o estudo. No grupo tratamento convencional, nenhum evento 0/6 (0%) foi reportado (RR 2,33; IC 95% 0,11 a 48,99); 250 mais por 1,000 (195 menos a 1000 mais); 14 participantes; 8 participantes no grupo rituximabe e 6 no grupo tratamento convencional; 1 estudo ⁷ <u>Rituximabe versus Ciclofosfamida</u> Rituximabe 4/30 (13,3%) Ciclofosfamida 8/30 (26,7%) RR 0,5 (IC 95% 0,17 a 1,48) 133 menos por 1,000 (221 menos a 128 mais) ¹⁰	
Eventos adversos total (avaliado em 24 meses) ⁸								
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<u>Rituximabe versus Placebo</u> O número total de eventos adversos no grupo rituximabe foi 8 (100%) e no grupo placebo 7 (87,5%); (RR 1,13; IC95% 0,81 a 1,58); 114 mais por 1000 (166 menos a 508 mais); 16 participantes; 8 participantes em cada grupo; 1 estudo ⁸	⊕○○○ Muito Baixa
Eventos adversos graves (avaliado em 24 meses) ⁸								
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<u>Rituximabe versus Placebo</u> O número total de eventos adversos no grupo rituximabe foi 7 (87,5%) e no grupo placebo 4 (50%); RR 1,75 (0,83 a 3,67); [375 mais por 1000 (85 menos a 1000 mais)]; 1 estudo; 16 participantes; 8 participantes em cada grupo; 1 estudo ⁸	⊕○○○ Muito Baixa

ECR: Ensaio clínico randomizado; DM: Diferença média; RR: Risco relativo; IC: Intervalo de Confiança; CVF: Capacidade vital forçada; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos

^a Diminuído um nível devido a importante limitação metodológica (2 estudos com alto risco de viés geral (1 estudo com algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado e alto risco de viés no processo de randomização e 1 estudo com algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco de viés devido a dados perdidos do desfecho) e 1 estudo com algumas preocupações quanto ao risco de viés geral (algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado).

^b Diminuído dois níveis devido a presença de poucos participantes e IC amplo

c Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (2 estudos com alto risco de viés geral (1 estudo com algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco quanto ao desvio das intervenções pretendidas e dados perdidos do desfecho e 1 estudo com algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado e alto risco de viés no processo de randomização) e 1 estudo com algumas preocupações quanto ao risco de viés geral - algumas preocupações quanto ao desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado)

d. Diminuído um nível devido à presença de poucos eventos ou poucos participantes

e Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (1 estudo com alto risco de viés geral - algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco devido a dados perdidos do desfecho)

Referências

7. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle



study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093. Epub 2009 May 15. PMID: 19447770; PMCID: PMC2806066.

8. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, Quint KD, Bonte-Mineur F, Huizinga TWJ, Scherer HU, de Vries-Bouwstra JK. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017 Jul 28;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384. PMID: 28879049; PMCID: PMC5574444.

9. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Umemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. Safety and Efficacy of Rituximab for Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Parallel-Group Comparison, Investigators Initiated Confirmatory Randomized Clinical Trial (DESIRE Study) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10).

10. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213. PMID: 30053212.



QUESTÃO 3. Deve-se usar azatioprina para a redução da progressão da fibrose pulmonar em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar azatioprina para a redução da progressão da fibrose pulmonar em pacientes com Esclerose Sistêmica (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Azatioprina

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR comparando azatioprina a outros fármacos ou placebo para a redução da progressão da fibrose pulmonar em pacientes com ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro G.

Quadro G. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da azatioprina em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Azathioprine"[Mesh] OR Azothioprine OR Imurel OR Imuran OR Immuran OR Azathioprine Sodium OR Sodium, Azathioprine OR Azathioprine Sodium Salt OR Azathioprine Sulfate #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR	161

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'azathioprine'/exp OR arathioprin OR arathioprine OR aza-q OR azafalk OR azahexal OR azamedac OR azamun OR azamune OR azanin OR azapin OR azapress OR azaprime OR azarex OR azasan OR azathiodura OR azathiopine OR azathioprim OR azathioprin OR azathioprine sodium OR azathiopurine OR azathropsin OR azatioprina OR azatox OR azatrim OR azopi OR azoran OR azothioprin OR azothioprine OR colinsan OR immuran OR immurel OR immuthera OR imune OR imuprin OR imuran OR imurane OR imurek OR imurel OR imuren OR methylnitroimidazolylmercaptapurine OR thioazeprine OR thioprine OR transimune OR zytrim</p>	7

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor:[Azathioprine] explode all trees</p> <p>#5 Imurel OR Azathioprine Sulfate OR Azathioprine Sodium OR Azathioprine Sodium Salt OR Sodium, Azathioprine OR Azothioprine OR Immuran OR Imuran</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	12
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND</p>	6

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	mh:Azatioprina OR Azathioprine OR Azatioprina OR Azathioprine OR mh: D02.886.759.111\$ OR mh:D03.633.100.759.570.090\$ OR D13.570.900.111\$ Filter: Lilacs	
Epistemonikos	title:(Systemic Scleroderma) OR abstract:(Systemic Scleroderma)) AND (title:(Azathioprine) OR abstract:(Azathioprine))	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Azatioprina em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECRs.

(d) Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação

Resultados da busca

Foram recuperadas 187 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 2 textos completos. Um estudo foi excluído por não se tratar de um ECR¹¹ e um ECR foi incluído ¹². O processo de seleção é detalhado na Figura E.

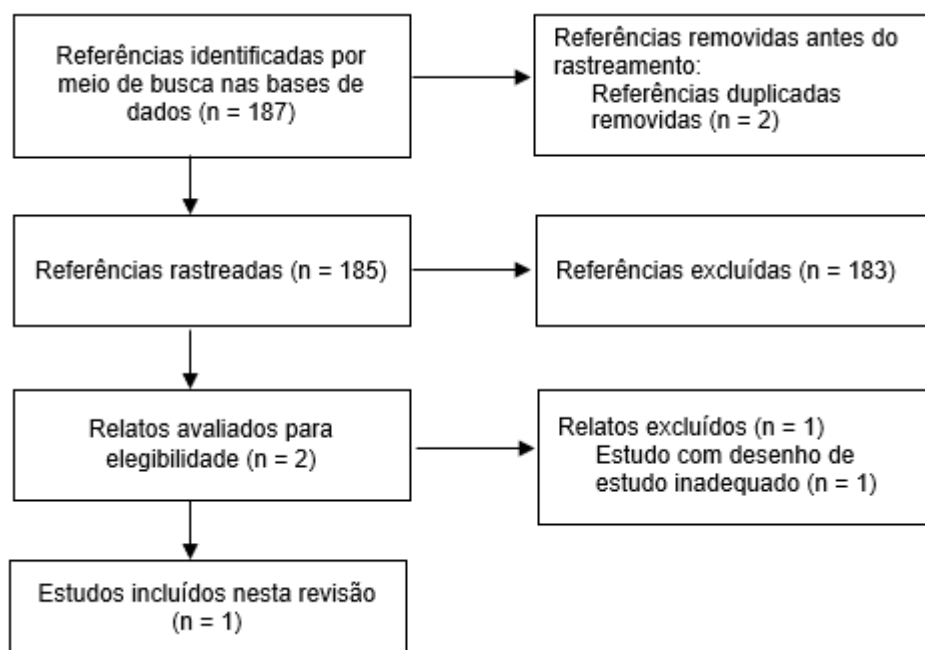


Figura E. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da azatioprina comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa pós intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Um estudo avaliou a efetividade e segurança da azatioprina no tratamento de indivíduos com ES¹². Neste ECR aberto, 60 pacientes foram randomizados para receber azatioprina ou ciclofosfamida. Os resultados deste estudo demonstraram que a azatioprina parece ser inferior à ciclofosfamida para redução da função pulmonar conforme avaliado pela CVF (porcentagem do valor predito) (DM -14,4; IC 95% 13,96 a -14,84) e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (DM -11,6; IC 95% 10,86 a -12,34). Quanto à segurança dos medicamentos, não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos graves (nenhum evento adverso grave que ameaçasse a vida ou fosse irreversível foi observado em nenhum dos grupos).

O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto. Foi considerado haver algumas preocupações quanto ao risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas e quanto à seleção dos resultados relatados e alto risco de viés no processo de randomização. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura F.

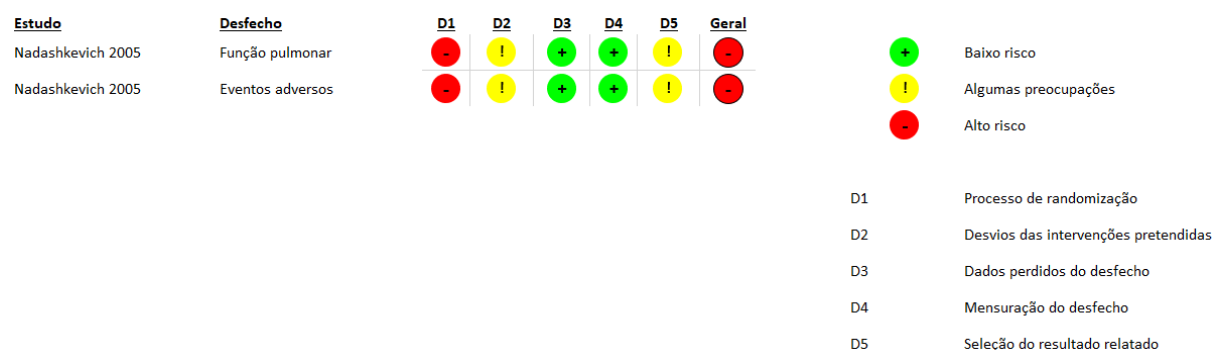


Figura F. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso da azatioprina comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

O Quadro H apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para principais desfechos.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para implementação

Critérios de exclusão

- Imunossupressão (AIDS, linfoma e outros);
- Infecção ativa;
- Tuberculose;
- Gestação ou lactação;
- Neoplasia maligna em atividade;
- Hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula.

Quadro H. Azatioprina comparado à ciclofosfamida para o tratamento da ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Azatioprina	Ciclofosfamida	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Capacidade Vital Forçada (seguimento: 18 meses) ¹²											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	30	30	-	DM 14,4 menor (13,96 menor ao 14,84 menor)	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade de difusão de monóxido de carbono (seguimento: 18 meses) ¹²											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	30	30	-	DM 11,6 menor (10,86 menor a 12,34 menor)	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos graves (seguimento: 18 meses) ¹²											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	0/30 (0%)	0/30 (0%)	Nenhum evento adverso grave (que ameaçasse a vida ou fosse irreversível) foi observado nos grupos.		⊕○○○ Muito baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado

Explicações

a. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com alto risco de viés geral - alto risco de viés no processo de randomização, algumas preocupações quanto à desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado)

b. Diminuído um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

c. Diminuído dois níveis devido devido à presença de somente um estudo, com reduzido tamanho amostral e ausência de desfechos.

Referências

12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2006 Mar;25(2):205-12. doi: 10.1007/s10067-005-1157-y. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16228107



QUESTÃO 4. Deve-se usar micofenolato no tratamento das manifestações pulmonares nos pacientes com Esclerose Sistêmica?

Por não haver indicação em bula aprovada pela Anvisa para a utilização do micofenolato no tratamento das manifestações pulmonares da ES, este medicamento não é recomendado neste PCDT. No entanto, por se tratar de uma dúvida clínica, a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia foram realizadas.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Micofenolato

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR comparando o rituximabe a outros fármacos ou placebo no tratamento das manifestações pulmonares em pacientes como ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro I.

Quadro I. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do micofenolato em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR Mycophenolate Mofetil OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl OR Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride	181

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#3 ((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>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept' OR cellcept OR cellmune OR cellsept OR munoloc OR myclausen OR 'mycophenolate mofetil hydrochloride' OR 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester' OR 'mycophenolic acid mofetil' OR myfenax</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo*</p>	175

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*):ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 #1 #OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees</p> <p>#6 Mycophenolate, Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate Sodium OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolate Mofetil OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR Cellcept</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 #7 AND #4</p>	86
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh: "Ácido Micofenólico" OR (Mycophenolic Acid) OR (Ácido Micofenólico) OR (Acide mycophénolique) OR (Micofenolato de Mofetil) OR mh:D02.241.081.193.678\$ OR mh:D10.251.618\$</p> <p>Filter: Lilacs</p>	2

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma)) OR abstract:((Systemic Scleroderma))) AND (title:((Mycophenolic Acid)) OR abstract:((Mycophenolic Acid)))	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Micofenolato em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECRs.

(d) Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação

Resultados da busca

Foram recuperadas 445 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 3 textos completos. Um estudo foi excluído por não se tratar de um ECR ¹³. Para auxiliar na tomada de decisão, 2 estudos foram incluídos ^{14,15}. O processo de seleção é detalhado na Figura G.

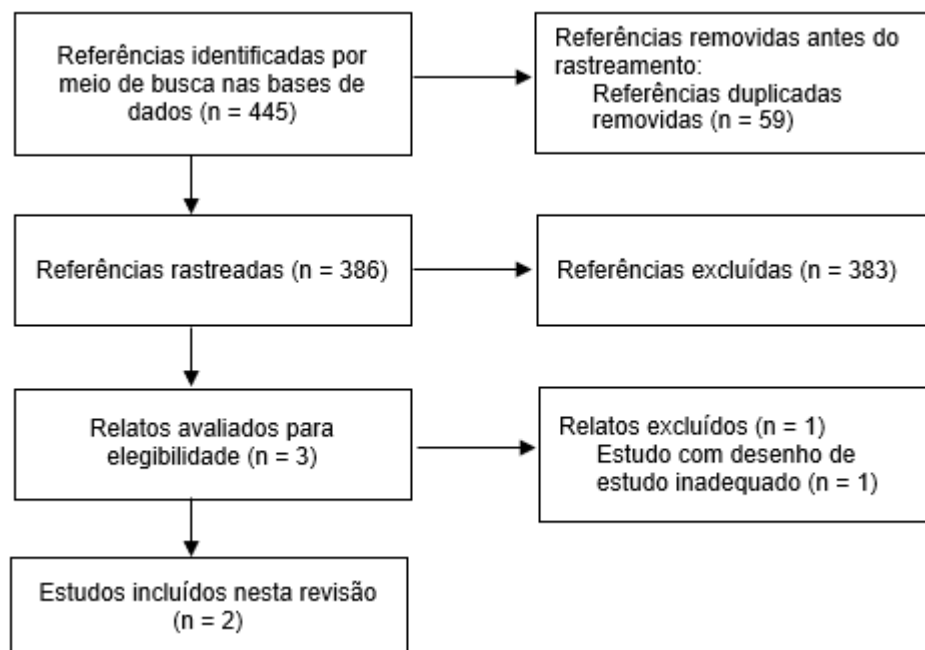


Figura G. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do micofenolato comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of Bias (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio da mediana da mudança e amplitudes e da mudança média e IC95% dos grupos. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança do micofenolato no tratamento de manifestações pulmonares em indivíduos com ES^{14,15}. Entretanto, devido à presença de diferentes intervenções no

grupo comparador, não foi possível agrupar os resultados em meta-análises e, por esse motivo, os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Naidu et al. (2019)¹⁵ realizaram um ECR piloto duplo-cego e controlado por PBO. Quarenta e dois participantes com doença pulmonar intersticial (DPI) associada à ES foram randomizados para receber micofenolato ou PBO por 6 meses. A função pulmonar, avaliada pela CVF aos 6 meses (porcentagem do valor predito), não apresentou diferença entre os grupos micofenolato e PBO [mediana = -2,7 (amplitude: -21 a 9,0) vs mediana = 1 (amplitude: -6,0 a 10), respectivamente; $p = 0,339$]. A capacidade de difusão do monóxido de carbono, avaliada aos 6 meses também não apresentou diferença entre os grupos micofenolato e PBO [mediana 1,0 (amplitude -20 a 35,0) vs mediana 1,5 (amplitude: -19,0 a 22, respectivamente; $p = 0,412$)]. A capacidade funcional avaliada aos 6 meses também não apresentou diferença entre os grupos micofenolato e placebo [mediana = 0,0 (amplitude -113 a 240,0) vs mediana 0 (amplitude -180 a 170); respectivamente; $p = 0,522$]. A qualidade de vida foi avaliada com SF-36 ($p = 0,358$), também não havendo diferença entre os grupos. Igualmente, não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de pneumonia (RR 5,24; IC 95% 0,27 a 102,81) ou eventos adversos graves (RR 3,14; IC 95% 0,14 a 72,92).

Tashkin et al. (2016)¹⁴ randomizaram 142 pacientes com DPI associada à ES para receber micofenolato (dose-alvo de 1.500 mg duas vezes ao dia) ou ciclofosfamida oral (dose-alvo 2,0 mg/kg/dia) por 12 meses. Não houve diferença entre os grupos micofenolato e ciclofosfamida nas avaliações realizadas após 24 meses quanto à função pulmonar, avaliada pela CVF (porcentagem do valor predito) (DM 0,7; IC95% -1,7 a 3,1) ou capacidade de difusão do monóxido de carbono (porcentagem do valor predito) (DM -1,74; IC 95% -5,1 a 1,6)¹⁴. Também não houve diferença entre os grupos com relação ao número de participantes que melhorou a capacidade funcional, medida pelo HAQ (RR 0,79; IC 95% 0,44 a 1,42), qualidade de vida avaliada pelo SF-36 (RR 0,95; IC 95% 0,54 a 1,67), risco de pneumonia (RR 1,32; IC 95% 0,37 a 4,72) ou eventos adversos graves (RR 1,30; IC 95% 0,82 a 2,05). Entretanto, o risco de leucopenia foi menor no grupo micofenolato (RR 0,14; IC 95% 0,05 a 0,38)¹⁴.

O risco de viés geral do estudo de Tashkin et al. (2016)¹⁴ foi julgado como alto, enquanto o de Naidu et al. (2019)¹⁵, como baixo. No estudo de Tashkin et al. (2016)¹⁴, foi considerado haver algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco de viés devido a dados perdidos dos desfechos. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura H.

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>		
Tashkin 2016	Função pulmonar	!	+	-	+	+	-	+	Baixo risco
Tashkin 2016	Capacidade funcional	!	+	-	+	+	-	!	Algumas preocupações
Tashkin 2016	Qualidade de vida	!	+	-	+	+	-	-	Alto risco
Tashkin 2016	Eventos adversos	!	+	-	+	+	-	D1	Processo de randomização
Naidu 2019	Função pulmonar	+	+	+	+	+	+	D2	Desvios das intervenções pretendidas
Naidu 2019	Qualidade de vida - Domínio físico	+	+	+	+	+	+	D3	Dados perdidos do desfecho
Naidu 2019	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	D4	Mensuração do desfecho
								D5	Seleção do resultado relatado

Figura H. Risco de viés dos estudos incluídos avaliando o uso do micofenolato comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

O Quadro J apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro J. Micofenolato comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Micofenolato versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistên cia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Função pulmonar - CVF (avaliado em 6 meses a 24 meses) % do predito ^{14,15}								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Micofenolato versus Placebo</u> No grupo micofenolato a mediana da mudança (amplitude) foi de -2,7 (-21 a 9,0); No grupo placebo a mediana da mudança (amplitude) foi de 1 (-6,0 a 10, p = 0,339); 41 participantes; 20 participantes no grupo micofenolato e 21 participantes no grupo placebo; 1 estudo ¹⁵ <u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> (DM 0,7; IC95% -1,7 a 3,1); 100 participantes; 52 participantes no grupo micofenolato e 48 participantes no grupo cilofosfamida; 1 estudo ¹⁴	⊕⊕○○ Baixa
Função pulmonar - DLCO (avaliado em 6 meses) % do predito ¹⁵								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Micofenolato versus Placebo</u> No grupo micofenolato a mediana da mudança (amplitude) foi de 1,0 (-20 a 35,0); no grupo placebo a mediana da mudança (amplitude) foi de 1,5 (-19,0 a 22) (p = 0,412) 41 participantes; 20 participantes no grupo micofenolato e 21 participantes no grupo placebo; 1 estudo ¹⁵ <u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> (DM -1,74; IC 95% -5,1 a 1,6; 100 participantes; 52 participantes no grupo micofenolato e 48 participantes no grupo cilofosfamida; 1 estudo ¹⁴	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade funcional (avaliado em 6 meses) TC6min ¹⁵ e HAQ ¹⁴								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Micofenolato versus Placebo</u> No grupo micofenolato a mediana da mudança (amplitude) foi de 0,0 (-113 a 240,0); no grupo placebo a mediana da mudança (amplitude) foi de 0 (-180 a 170); p = 0,522; 41 participantes; 20 participantes no grupo micofenolato e 21 participantes no grupo placebo; 1 estudo ¹⁵ <u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> Micofenolato 15/69 (21.7%) Ciclofosfamida 20/73 (27.4%) RR 0,79 (IC 95% 0,44 a 1,42) [58 menos por 1000 (de 153 menos a 115 mais)]; 1 estudo ¹⁴	⊕⊕○○ Baixa
Qualidade de vida - Domínio físico (avaliado em 6 meses) SF-36 ^{14,15}								

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Micofenolato versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<p><u>Micofenolato versus Placebo</u> No grupo micofenolato a mediana da mudança (amplitude) foi de 7,0 (-1,2 a 14,3); no grupo placebo a mediana da mudança (amplitude) foi de 5 (-7,5 a 20,8; p = 0,358; 41 participantes; 20 participantes no grupo micofenolato e 21 participantes no grupo placebo; 1 estudo¹⁵</p> <p><u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> Micofenolato 17/69 (24,6%) Ciclofosfamida 19/73 (26,0%) RR 0,95 (0,54 a 1,67) 13 menos por 1000 (de 120 menos a 174 mais); 1 estudo¹⁴</p>	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos (avaliado em 24 meses) Leucopenia ¹⁴								
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> Micofenolato 4/69 (5,8%) Ciclofosfamida 30/73 (41,1%) RR 0,14 (0,05 a 0,38) 353 menos por 1000 (de 390 menos a 255 menos); 1 estudo¹⁴</p>	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos (avaliado em 6 meses a 24 meses) Pneumonia ^{14,15}								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^d	nenhum	<p><u>Micofenolato versus Placebo</u> Micofenolato 2/20 Placebo 0/21 RR 5,24 (0,27 a 102,81); 1 estudo¹⁵</p> <p><u>Micofenolato versus ciclofosfamida</u> Micofenolato 5/69 (7,25%) Ciclofosfamida 4/73 (5,48%) RR 1,32 (0,37 a 4,72) 18 mais por 1000 (de 35 menos a 204 mais); 1 estudo¹⁴</p>	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves (avaliado em 6 meses a 24 meses) ^{14,15}								

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Micofenolato versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^d	nenhum	<p><u>Micofenolato versus Placebo</u> Micofenolato 1/20 Placebo 0/21 RR 3,14 (0,14 a 72,92); 1 estudo¹⁵</p> <p><u>Micofenolato versus Ciclofosfamida</u> Micofenolato 27/69 (39,1%) Ciclofosfamida 22/73 (30,1%) RR 1,30 (0,82 a 2,05) 90 mais por 1000 (de 51 menos a 316 mais); 1 estudo¹⁴</p>	⊕○○○ Muito baixa

ECR: Ensaio clínico randomizado; DM: Diferença média; RR: Risco relativo; IC: Intervalo de Confiança; CVF: Capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index;

Explicações

^a Diminuído um nível devido a importante limitação metodológica (1 estudo com alto risco de viés geral - algumas preocupações quanto ao processo de randomização e alto risco de viés devido a dados faltantes do desfecho)

^b Diminuído um nível devido à presença de reduzido tamanho amostral

^c Diminuído um nível devido à presença de poucos eventos

^d Diminuído dois níveis devido à presença de poucos eventos e IC amplo

Referências

14. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkmann ER, Kafaja S, Silver R, Steen V, Strange C, Wise R, Wigley F, Mayes M, Riley DJ, Hussain S, Assassi S, Hsu VM, Patel B, Phillips K, Martinez F, Golden J, Connolly MK, Varga J, Dematte J, Hinchcliff ME, Fischer A, Swigris J, Meehan R, Theodore A, Simms R, Volkov S, Schraufnagel DE, Scholand MB, Frech T, Molitor JA, Highland K, Read CA, Fritzler MJ, Kim GHJ, Tseng CH, Elashoff RM; Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629.

15. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, Jain S. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):207-216. doi: 10.1007/s00296-019-04481-8. Epub 2019 Dec 7. PMID: 31813058.

QUESTÃO 5. Deve-se usar ciclofosfamida em pacientes com Esclerose Sistêmica para tratamento de Doença Pulmonar Intersticial concomitante ou manifestações cutâneas graves?

A questão sobre ciclofosfamida prevista no documento de escopo contemplava tanto as manifestações para tratamento da doença pulmonar intersticial concomitante quanto as manifestações cutâneas graves. Para responder essa questão, as evidências foram subdivididas em duas questões organizadas de acordo com o tipo de manifestação.

QUESTÃO 5.1. Deve-se usar ciclofosfamida em pacientes com Esclerose Sistêmica para tratamento de Doença Pulmonar Intersticial concomitante?

Recomendação: Sugerimos usar ciclofosfamida em pacientes com ES com doença pulmonar intersticial concomitante à atividade (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Ciclofosfamida

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR comparando ciclofosfamida a outros fármacos ou placebo para o tratamento da doença pulmonar intersticial (DPI) concomitante em pacientes com ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro K.

Quadro K. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da ciclofosfamida em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	<p>#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#2 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Sendoxan OR Cyclophosphamide Anhydrous OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer OR Cyclophosphamide, (S)-Isomer OR Cytophosphane OR Cyclophosphamide Monohydrate OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR cyclophosphane</p> <p>#3 ((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>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	576
EMBASE	#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp	334

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamid* OR alkyroxan OR carloxan OR ciclofosfamida OR cicloten OR cicloaxal OR clafen OR cyclo-cell OR cycloblastin OR cycloblastine OR 'cyclofos amide' OR cyclofosfamid OR cyclofosfamide OR cyclophar OR cyclophosphan OR cyclophosphane OR cyclostin OR cycloxan OR cyphos OR cytophosphan OR cytophosphane OR cytoxan OR 'endocyclo phosphate' OR endoxan OR endoxan-asta OR endoxana OR endoxon-asta OR enduxan OR genoxal OR ledoxan OR ledoxina OR 'lyophilized cytoxan' OR mitoxan OR neosan OR neosar OR noristan OR procytox OR procytooxide OR semdoxan OR sendoxan OR syklofosfamid</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly* :ab,ti OR review* :ti OR overview* :ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys* :ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph* :ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees</p>	53

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	#5 Sendoxan OR Cytophosphane OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Cyclophosphane #6 #1 OR #2 OR #3 #7 #4 OR #5 #8 #6 AND #7	
Lilacs via Portal BVS	mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND mh:Cyclophosphamide OR mh:D02.455.526.728.650.730.243\$ OR mh:D02.705.672.500.243\$ OR Sendoxan OR Cytophosphane OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Cyclophosphane Filter: Lilacs	10
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Cyclophosphamide) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Cyclophosphamide))	11

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e extração de dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Ciclofosfamida em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECRs.

(d) Desfechos: Função pulmonar [ex: capacidade vital forçada (CVF) volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade de difusão de CO]; Capacidade funcional (ex: distância percorrida em 6 minutos); Resistência vascular pulmonar; Pressão arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; Qualidade de vida avaliada por questionários validados (ex: *Scleroderma-Health Assessment Questionnaire* (S-HAQ)); Mortalidade; Sobrevida; Eventos adversos graves e Eventos

adversos gerais

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação

Resultados da busca

Foram recuperadas 984 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 3 textos completos. Um estudo foi excluído por não se tratar da intervenção adequada ¹⁶. Para auxiliar na tomada de decisão, 2 estudos foram incluídos ^{12,17} O processo de seleção é detalhado na Figura I.

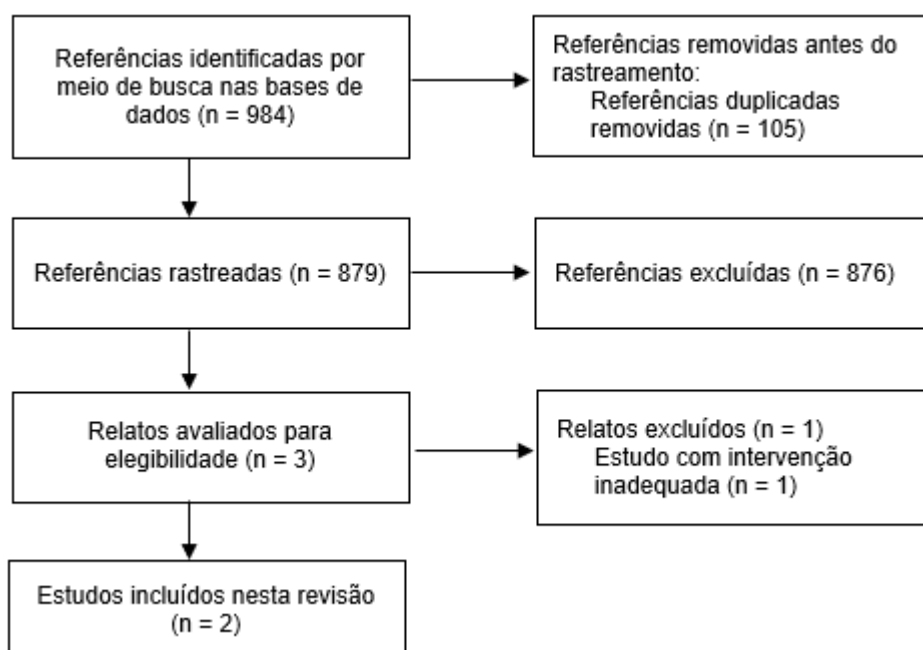


Figura I. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0 ⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do

estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa da mudança pós-pré intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Dois ECR avaliaram a eficácia e segurança da ciclofosfamida no tratamento da DPI concomitante em indivíduos com ES. Entretanto, devido à presença de diferentes intervenções no grupo comparador, não foi possível agrupar os resultados em meta-análises e, por esse motivo, os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Um ECR comparou o efeito da ciclofosfamida versus PBO em 162 pacientes com ES e DPI¹⁷. Após um ano de tratamento com ciclofosfamida oral, houve um efeito benéfico na função pulmonar, avaliada pela CVF, medida pela porcentagem do valor predito (DM 2,53; IC 95% 0,28 a 4,79) e capacidade pulmonar total (DM 4,09; IC 95% 0,49 a 7,65); incapacidade funcional, avaliado pelo HAQ (DM -0,16; IC 95% -0,28 a -0,04; e qualidade de vida relacionada à saúde destes pacientes avaliada pelo SF-36 (DM 7,99; IC 95% 2,18 a 13,8). Não houve diferença quanto à capacidade de difusão do monóxido de carbono (DM -0,7; IC 95% -3,68 a 2,28), mortalidade (RR 0,66; IC 95% 0,11 a 3,82), risco de infecção pulmonar (RR 4,93; IC 95% 0,59 a 41,18) ou eventos adversos graves (RR 4,93; IC 95% 0,24 a 100,98). Entretanto, houve maior risco de leucopenia (RR 38,47; IC 95% 2,37 a 625,40). Nadashkevich et al. (2006)¹² compararam os efeitos da ciclofosfamida à azatioprina em 60 pacientes com ES. Os resultados deste estudo indicaram que a ciclofosfamida leva a um menor declínio da função pulmonar, conforme avaliada pela CVF (% do valor predito), em 18 meses (DM 14,4; IC 95% 13,96 a 14,84) e maior capacidade de difusão do monóxido de carbono (DM 11,6; IC 95% 10,86 a 12,34). Em nenhum dos grupos (ciclofosfamida ou azatioprina) houve eventos adversos graves (que ameaçassem a vida ou fossem irreversíveis).

O risco de viés geral de ambos os estudos foi julgado como alto. No estudo de Nadashkevich et al. (2006)¹², foi considerado haver algumas preocupações quanto ao risco de viés devido a desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado e alto risco de viés no processo de randomização. No estudo de Tashkin et al. (2006)¹⁷, foi julgado haver algumas preocupações quanto

à seleção dos resultados relatados e alto risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos dos desfechos. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura J.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Nadashkevich 2005	Função pulmonar	-	!	+	+	!	-	+	Baixo risco
Nadashkevich 2005	Eventos adversos	-	!	+	+	!	-	!	Algumas preocupações
Tashkin 2006	Função pulmonar	+	-	-	+	!	-	-	Alto risco
Tashkin 2006	Incapacidade funcional	+	-	-	+	!	-		
Tashkin 2006	Qualidade de vida	+	-	-	+	!	-	D1	Processo de randomização
Tashkin 2006	Mortalidade	+	-	-	+	!	-	D2	Desvios das intervenções pretendidas
Tashkin 2006	Eventos adversos	+	-	-	+	!	-	D3	Dados perdidos do desfecho
								D4	Mensuração do desfecho
								D5	Seleção do resultado relatado

Figura J. Risco de viés dos estudos incluídos avaliando o uso da ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações pulmonares na ES

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que a ciclofosfamida já é um medicamento disponível no SUS e apresenta evidências de efetividade e segurança quando utilizada em pacientes com DPI associada à ES.

Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que a utilização da ciclofosfamida é indicada em pacientes com ES, com os critérios clínicos de elegibilidade que serão descritos a seguir:

Critérios de inclusão

- Pacientes que preencherem os critérios do EULAR/EUSTAR de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial e que possuam DPI associada à ES.

Critério de exclusão

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Hipersensibilidade à ciclofosfamida ou quaisquer excipientes da fórmula
- Cistite e obstrução das vias urinárias
- Concepção, gestação ou lactação
- Infecção ativa
- Imunossupressão
- Neoplasia maligna

- Insuficiência cardíaca grave não controlada

Nota: A estratégia terapêutica deve ser definida de acordo com o acometimento visceral predominante, considerando as evidências de atividade de doença e seguindo as recomendações deste PCDT.

Para o monitoramento dos pacientes, os especialistas sugerem que devem ser solicitados:

- Hemograma com contagem de plaquetas
 - Exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão e, após isso, conforme a necessidade.
- Para prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se a administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de ciclofosfamida) dividida em três vezes.
 - Sugere-se considerar a utilização do *sulfametoxazol + trimetoprima*, especialmente em pacientes que estiverem utilizando ciclofosfamida e prednisona com dose maior ou igual a 20 mg e em pacientes acima de 60 anos.
 - Sugere-se ajustar dose ou considerar o não uso em pacientes com creatinina sérica maior ou igual 2 mg/dL ou clearance igual ou menor a 30.
 - Sugere-se monitorar o aparecimento de hematúria persistente e inexplicada.
 - Sugere-se considerar o não uso do medicamento em pacientes com leucopenia (menor ou igual 3.000/mm³).

Perfil de evidências:

O Quadro L apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos. O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso das tecnologias foi avaliado por dois pesquisadores.

Quadro L. Ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento da doença pulmonar intersticial concomitante na ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Ciclofosfamida versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Capacidade vital forçada (seguimento: 12 meses ¹⁷ a 18 meses ¹² ; avaliado com: % do predito)								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> DM 2,53 maior (0,28 maior a 4,79 maior); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷ <u>Ciclofosfamida versus azatioprina</u> DM 14,4 maior (13,96 maior a 14,84 maior); 60 participantes; 10 no grupo ciclofosfamida; 30 no grupo azatioprina; 1 estudo ¹²	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade pulmonar total (seguimento: 12 meses ¹⁷ avaliado com: % do predito)								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> DM 4,09 maior (0,49 maior a 7,65 maior); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade de difusão do CO (seguimento: 12 meses ¹⁷ a 18 meses ¹² ; avaliado com: % do predito)								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> DM 0,7 menor (3,68 menor a 2,28 maior); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷ <u>Ciclofosfamida versus azatioprina</u> DM 11,6 maior (10,86 maior a 12,34 maior); 60 participantes; 10 no grupo ciclofosfamida; 30 no grupo azatioprina; 1 estudo ¹²	⊕⊕○○ Baixa
Incapacidade funcional (seguimento: 12 meses ¹⁷ ; avaliado com: HAQ disability escore de 1 a 3 (quanto maior, pior)								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> DM 0,16 menor (0,28 menor a 0,04 menor); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷	⊕⊕○○ Baixa
Qualidade de vida- vitalidade (seguimento: 12 meses ¹⁷ ; avaliado com: SF-36)								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> DM 7,99 maior (2,18 maior a 13,8 maior); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷	⊕⊕○○ Baixa

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Ciclofosfamida versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Mortalidade (seguimento: 12 meses ¹⁷								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Ciclofosfamida versus Placebo Ciclofosfamida 2/73 (2,74%) Placebo 3/72 (4,2%) RR 0,66 (0,11 a 3,82) 14 menos por 1,000 (37 menos a 118 mais); 145 participantes; 1 estudo ¹⁷	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos - (seguimento: 12 meses ¹⁷ ; avaliado com: número de eventos de leucopenia								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	Muito grave ^d	nenhum	Ciclofosfamida versus Placebo Ciclofosfamida 19/73 (26,03%) Placebo 0/72 (0%) RR 38,47 (2,37 a 625,40) 145 participantes; 1 estudo ¹⁷	⊕○○○ Muito Baixa
Eventos adversos - (seguimento: 12 meses ¹⁷ avaliado com: número de eventos de infecção pulmonar)								
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	Ciclofosfamida versus Placebo Ciclofosfamida 5/73 (6,8%) Placebo 1/72 (1,4%) RR 4,93 (0,59 a 41,18) 55 mais por 1,000 (de 6 menos a 558 mais) 145 participantes; 1 estudo ¹⁷	⊕○○○ Muito Baixa
Eventos adversos graves (seguimento: 12 meses ¹⁷ a 18 meses ¹² ;avaliado com: N de eventos)								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	Ciclofosfamida versus Placebo Ciclofosfamida 2/73 (2,7%); Placebo 0/72 (0,0%) RR 4,93 (0,24 a 100,98) 145 participantes; 1 estudo ¹⁷ Ciclofosfamida versus Azatioprina Ciclofosfamida 0/10; Azatioprina 0/30 eventos adversos graves (que ameaçassem a vida ou fossem irreversíveis; 40 participantes ¹²	⊕○○○ Muito Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaio clínico randomizado; SF-36: 36-item Short-form Survey

Explicações



- a. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (dois estudos com alto risco de viés geral - um estudo com alto risco para desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto à seleção do resultado relatado (Tashkin 2006) e um estudo com alto risco de viés no processo de randomização e algumas preocupações quanto à desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado (Nadashkevich 2006))
- b. Diminuído um nível devido ao reduzido tamanho amostral
- c. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com alto risco de viés geral - um estudo com alto risco para desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto à seleção do resultado relatado (Tashkin 2006))
- d. Diminuído dois níveis devido à presença de poucos eventos e IC amplo

Referências

- 12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2006 Mar;25(2):205-12. doi: 10.1007/s10067-005-1157-y. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16228107.
- 17. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698.

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

O Quadro M apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da ciclofosfamida em pacientes com ES e DPI concomitante, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Quadro M. Processo de tomada de decisão referente ao uso de ciclofosfamida para tratamento da doença pulmonar intersticial concomitante em pacientes com ES

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Pequeno	Ciclofosfamida versus Placebo (12 meses): melhora da CVF (porcentagem do valor predito) da CPT (porcentagem do valor predito), da incapacidade funcional (HAQ-DI) e da qualidade de vida (SF-36). Ciclofosfamida versus Azatioprina (18 meses): melhora da CVF (porcentagem do valor predito e da Capacidade de difusão do CO (porcentagem do valor predito).
Efeitos indesejáveis	Pequeno	Ciclofosfamida versus Placebo (12 meses): Eventos adversos: aumento do risco de eventos de leucopenia Ciclofosfamida versus Azatioprina (18 meses): Nenhum evento adverso grave em nenhum dos grupos
Balanço entre riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é favorável à intervenção com uso a curto prazo.
Certeza da evidência:	Baixa	Julgamento da certeza baseado no método GRADE
Recursos requeridos:	Negligenciáveis	Ciclofosfamida (Frasco com 1.000mg para infusão): Valor unitário de R\$ 34,66 (1.000 mg) 15 mg/ kgmês (67 kilos): R\$ 34,66 reais por mês (R\$ 415,92 por ano de tratamento)
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: Autoria própria.



QUESTÃO 5.2. Deve-se usar ciclofosfamida em pacientes com Esclerose Sistêmica para tratamento de manifestações cutâneas graves?

Recomendação: Sugerimos utilizar ciclofosfamida para o tratamento de manifestações cutâneas graves em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Ciclofosfamida

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: fibrose cutânea; dor;

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para atualizar as evidências acerca da questão. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro N.

Quadro N. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da ciclofosfamida em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Sendoxan OR Cyclophosphamide Anhydrous OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer OR Cyclophosphamide, (S)-Isomer OR Cytophosphane OR Cyclophosphamide Monohydrate OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR cyclophosphane #3 ((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])	575

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamid* OR alkyroxan OR carloxan OR ciclofosfamida OR ciclolen OR cicloaxal OR clafen OR cyclo-cell OR cycloblastin OR cycloblastine OR 'cyclofos amide' OR cyclofosfamid OR cyclofosfamide OR cyclophar OR cyclophosphan OR cyclophosphane OR cyclostin OR cycloxan OR cyphos OR cytophosphan OR cytophosphane OR cytoxan OR 'endocyclo phosphate' OR endoxan OR endoxan-asta OR endoxana OR endoxon-asta OR enduxan OR genoxal OR ledoxan OR ledoxina OR 'lyophilized cytoxan' OR mitoxan OR neosan OR neosar OR noristan OR procytox OR procytoxi OR semdioxan OR sendoxan OR syklofosfamid</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo*</p>	334

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees</p> <p>#5 Sendoxan OR Cytophosphane OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Cyclophosphane</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	53
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:Cyclophosphamide OR mh:D02.455.526.728.650.730.243\$ OR mh:D02.705.672.500.243\$ OR Sendoxan OR Cytophosphane OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Cyclophosphane</p> <p>Filter: Lilacs</p>	10

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Cyclophosphamide) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Cyclophosphamide))	11

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial e que possuam manifestações cutâneas associada à ES.

(b) Tipo de intervenção

Ciclofosfamida em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECRs.

(d) Desfechos: fibrose cutânea, dor, eventos adversos graves e eventos adversos gerais

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação

Resultados da busca

Foram recuperadas 984 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 3 textos completos. Um estudo foi excluído por não se tratar da intervenção adequada ¹⁶. Para auxiliar na tomada de decisão, 2 estudos foram incluídos ^{12,17}. O processo de seleção é detalhado na Figura K.

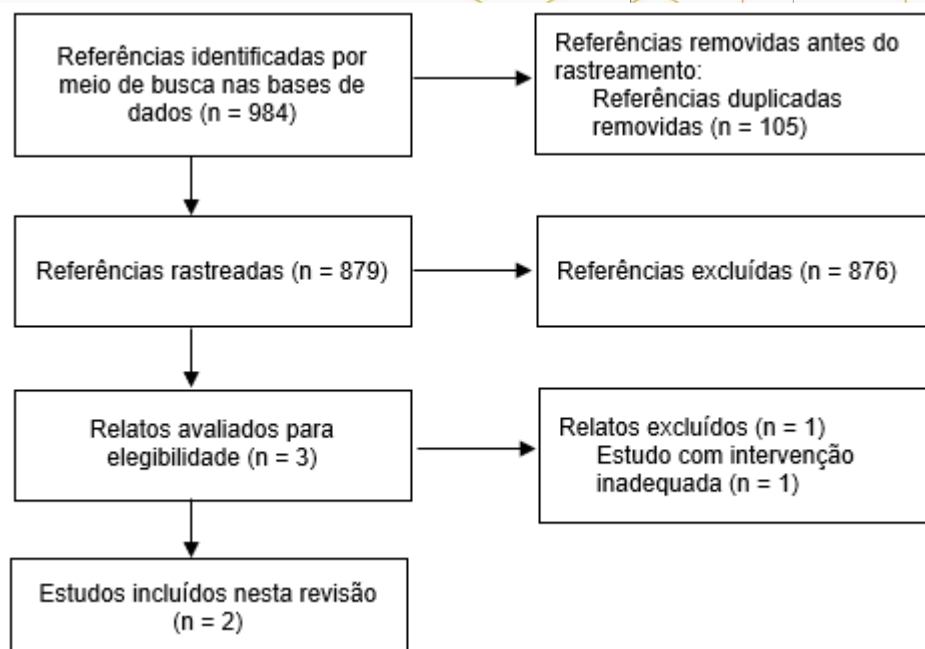


Figura K. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações cutâneas graves na ES.

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa da mudança pré-pós ou estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RRcom IC de 95%.

Resumo das evidências:

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança da ciclofosfamida no tratamento de manifestações cutâneas em indivíduos com ES. Entretanto, devido à presença de diferentes intervenções no grupo

comparador, não foi possível agrupar os resultados em meta-análises e por esse motivo os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Tashkin et al. (2006)¹⁷ randomizaram 162 pacientes para receber ciclofosfamida ou PBO. Neste estudo, em 85 pacientes com doença difusa, os escores para espessamento da pele (mRS) mostraram uma diferença entre os dois grupos favorecendo a ciclofosfamida (DM -3,06; IC 95%, -3,54 a -0,52; p = 0,008). Nadashkevich et al. (2006)¹² em seu ECR com 60 participantes encontraram diferença favorecendo o grupo que recebeu ciclofosfamida quando comparado ao grupo que recebeu azatioprina no escore modificado de Rodnan (mrSS). A média da mudança do grupo ciclofosfamida em 18 meses foi de $-9,47 \pm 0,84$ enquanto a do grupo azatioprina foi de $0,2 \pm 0,21$ (p < 0,001).

O risco de viés geral de ambos os estudos foi julgado como alto. No estudo de Nadashkevich et al. (2006)¹², foi considerado haver algumas preocupações quanto ao risco de viés devido a desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado e alto risco no processo de randomização. No estudo de Tashkin et al. (2006)¹⁷, foi julgado haver algumas preocupações quanto à seleção dos resultados relatados e alto risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos dos desfechos. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura L.

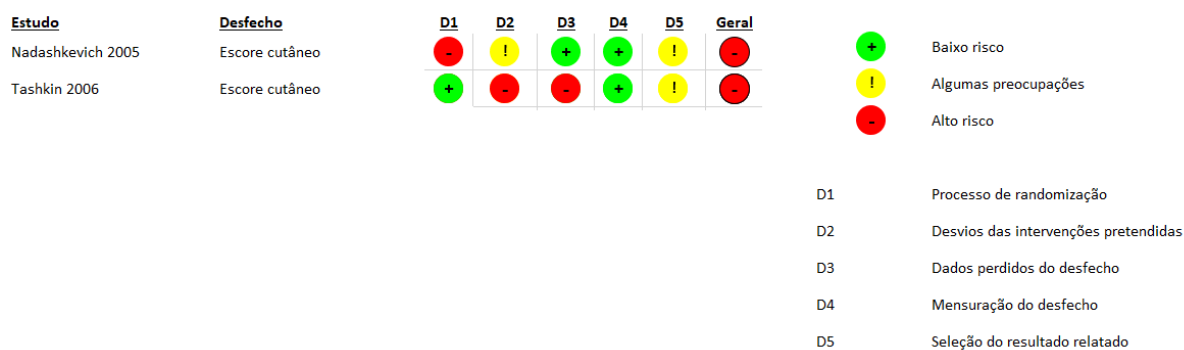


Figura L. Risco de viés dos estudos incluídos avaliando o uso da ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações cutâneas graves na ES

O Quadro O apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que a utilização da ciclofosfamida é indicada em pacientes com ES, com os critérios clínicos de elegibilidade que serão descritos a seguir:

Critérios de inclusão

- Pacientes que preencherem os critérios do EULAR/EUSTAR de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial e que possuírem manifestações cutâneas associada à ES.

Critérios de exclusão

Os mesmos citados na questão anterior (5.1), assim como as estratégias para o monitoramento.

Quadro O. Ciclofosfamida comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações cutâneas graves na ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Ciclofosfamida versus outros fármacos ou placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Escore de pele modificado de Rodnan (seguimento: 12 meses ¹⁷ a 18 meses ¹²)								
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<u>Ciclofosfamida versus Placebo</u> Em 85 pacientes com doença difusa, os escores para espessamento da pele mostraram uma diferença significativa entre os dois grupos favorecendo a ciclofosfamida (DM -3,06; IC 95%, -3,54 a -0,52; p = 0,008); 145 participantes; 73 no grupo ciclofosfamida; 72 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁷ <u>Ciclofosfamida versus Azatioprina</u> A média da mudança do grupo ciclofosfamida em 18 meses foi de -9,47 ± 0,84 enquanto que a do grupo azatioprina foi de 0,2 ± 0,21 (p < 0,001); 60 participantes; 10 no grupo ciclofosfamida; 30 no grupo azatioprina; 1 estudo ¹²	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado

Explicações

a. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (dois estudos com alto risco de viés geral - um estudo com alto risco para desvios das intervenções pretendidas e dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto à seleção do resultado relatado (Tashkin 2006) e um estudo com alto risco de viés no processo de randomização e algumas preocupações quanto à desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado (Nadashkevich 2006))

b. Diminuído um nível devido ao reduzido tamanho amostral

Referências

12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2006 Mar;25(2):205-12. doi: 10.1007/s10067-005-1157-y. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16228107.

17. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698.

QUESTÃO 6. Deve-se usar metotrexato para o tratamento do espessamento cutâneo e sintomas articulares em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos usar metotrexato em pacientes com ES e espessamento cutâneo ou sintomas articulares (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Metotrexato

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: fibrose cutânea; capacidade funcional; qualidade de vida avaliado por questionários validados; dor.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECRs comparando o metotrexato a outros fármacos ou placebo para o tratamento das manifestações cutâneas em pacientes com ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro P.

Quadro P. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do metotrexato em pacientes com ES

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Methotrexate"[Mesh] OR Methotrexat* #3 ((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])	256

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#8 - #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'methotrexate'/exp OR methotrexat* OR 'a methopterin' OR abitextrate OR 'abitrexate' OR 'adx 2191' OR adx2191 OR amethopterin OR amethopterin OR ametopterin OR antifolan OR biotrexate OR brimexate OR canceren OR 'cl 14377' OR cl14377 OR 'emt 25299' OR emt25299 OR emtexate OR emthexat OR emthexate OR emtrexate OR enthexate OR farmitrexat OR farmitrexate OR farmotrex OR folex OR ifamet OR imeth OR 'intrados MTX' OR jylamvo OR lantarel OR ledertrexate OR lumexon OR maxtrex OR metatrexan OR metex OR methoblastin OR methohexate OR methotrate OR methotrexat OR 'methotrexat ebewe' OR 'methotrexate lpf' OR methylaminopterin OR methylaminopterin OR metecil OR metoject OR metotrexin OR metrex OR metrotex OR mexate OR mexate-aq OR 'mexate-aq preserved' OR 'mpi 2505' OR 'mpi 5004' OR mpi2505 OR mpi5004 OR MTX OR neotrexate OR nordimet OR novatrex OR 'nsc 740' OR 'nsc740' OR otrexup OR 'otrexup pfs' OR 'r 9985' OR r9985 OR rasuvo OR reditrex OR</p>	227

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>reumatex OR rheumatex OR 'rheumatex dose pack' OR texate OR texate-t OR texorate OR tremetex OR trexall OR trexeron OR 'wr 19039' OR wr19039 OR xaken OR xatmep OR zexate</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees</p> <p>#5 Methotrexat*</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	98
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:Methotrexate OR mh:D03.633.100.733.631.192.500\$ OR methotrexat*</p>	11

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	Filter: Lilacs	
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Methotrexate) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Methotrexate))	8

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com manifestações cutâneas ou articulares

(b) Tipo de intervenção

Metotrexato em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

ECR

(d) Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; fibrose cutânea; qualidade de vida avaliada por instrumentos validados; mortalidade; dor; sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 600 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 3 textos completos. Um estudo foi excluído por tratar-se de intervenção que não se encaixava nos critérios de elegibilidade da PICO ¹⁸. Para auxiliar na tomada de decisão, 2 estudos foram incluídos ^{19,20}. O processo de seleção é detalhado na Figura M.

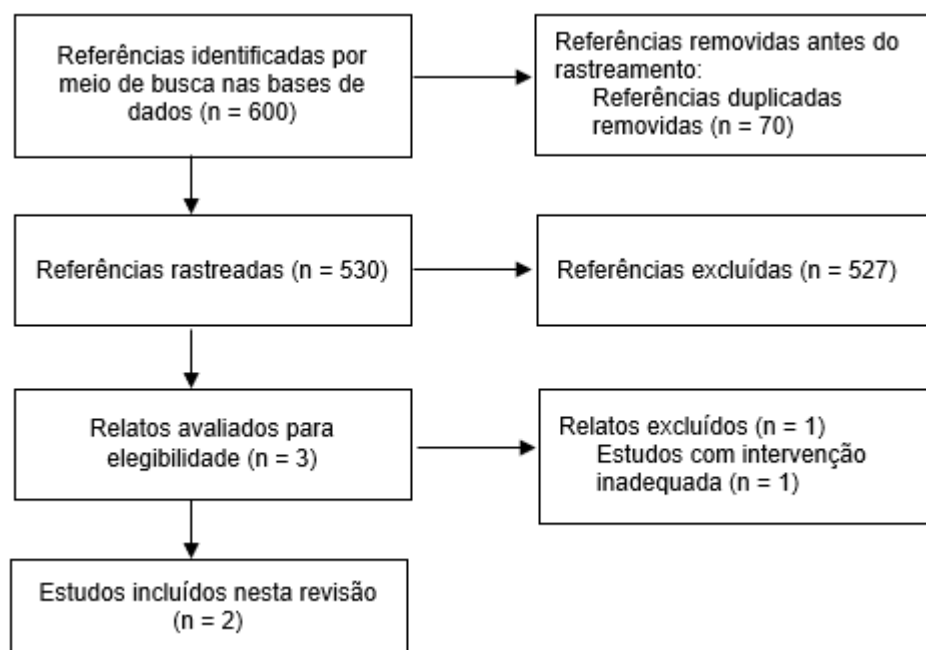


Figura M. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do metotrexato comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de manifestações cutâneas na ES.

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo incluído foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0 ⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança do metotrexato no tratamento do espessamento cutâneo e sintomas articulares e ambos compararam metotrexato à PBO em pacientes com ES. Pope (2001)¹⁹ randomizou 71 pacientes com ES difusa de menos de 3 anos de duração para receber

metotrexato. Van den Hoogen (1996)²⁰ randomizou 29 pacientes com ES para receber metotrexato ou placebo por 48 semanas. Os resultados dos estudos indicaram que parece haver pouca ou nenhuma diferença entre os grupos quanto ao espessamento cutâneo, avaliado pelo mRS e pelo *Total Skin Score* (DMP -0,45 DP; IC 95% -0,89 a 0,0), à incapacidade funcional avaliada pelo HAQ (DM 0,0; IC 95% -0,55 a 0,55) e dor avaliada pelo HAQ (DM 0,1; IC 95% -0,34 a 0,54). Quanto à segurança do medicamento, um paciente saiu do estudo devido à ocorrência de evento adverso (úlceras orais) no grupo metotrexato no estudo de Pope (2001)¹⁹. No estudo de Van den Hoogen (1996)²⁰, 10 de 17 pacientes (58,82% no grupo metotrexato) apresentaram eventos adversos, dentre os quais, 6 eram anormalidades da função hepática. No grupo placebo, 2 de 12 pacientes (16,67%) apresentaram eventos adversos que incluíam sintomas relacionados à ES (RR 3,53; IC 95% 0,94 a 13,29)²⁰.

O risco de viés geral dos dois estudos incluídos foi julgado como alto. Considerou-se alto risco de viés para dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto ao processo de randomização e seleção do resultado relatado em um estudo¹⁹ e algumas preocupações quanto ao processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado no outro estudo²⁰. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura N.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Pope 2001	mRSS	!	+	-	+	!	-	+	Baixo risco
Pope 2001	Incapacidade funcional	!	+	-	+	!	-	!	Algumas preocupações
Pope 2001	Dor	!	+	-	+	!	-	-	Alto risco
Pope 2001	Eventos adversos	!	+	-	+	!	-		
Van den Hoogen 1996	mRSS	!	!	+	+	!	-	D1	Processo de randomização
Van den Hoogen 1996	Eventos adversos	!	!	+	+	!	-	D2	Desvios das intervenções pretendidas
								D3	Dados perdidos do desfecho
								D4	Mensuração do desfecho
								D5	Seleção do resultado relatado

Figura N. Risco de viés dos estudos incluídos avaliando o uso do metotrexato comparado a placebo para o tratamento de manifestações cutâneas na ES

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que o metotrexato já é um medicamento disponível no SUS e apresenta evidências de efetividade e segurança quando utilizado para o tratamento do espessamento cutâneo e sintomas articulares em pacientes com ES.

Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que a utilização do metotrexato é indicada em pacientes com ES, com os critérios clínicos de elegibilidade que serão descritos a seguir:

Critérios de inclusão:

- Pacientes que preencherem os critérios do EULAR/EUSTAR de 2013 ou os critérios de LeRoy e Mdsger para doença inicial com espessamento cutâneo ou sintomas articulares

Critérios de exclusão:

- Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da fórmula
- Aumento das enzimas hepáticas ou nível de bilirrubinas 2 vezes > o limite superior da normalidade
- Infecção ativa moderada a grave (ex: Herpes Zoster ativa, fúngica - sistêmica ou ameaçadora à vida, tuberculose sem tratamento)
- Concepção, gestação ou lactação
- Hepatopatia crônica
- Câncer
- Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica;

Para o monitoramento dos pacientes, sugere-se que sejam solicitadas:

- Enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma com contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, no primeiro mês (se possível, mensalmente nos primeiros 3 meses), e após, sugere-se repetir a cada 3 meses ou conforme necessidade clínica.
- Sorologia para HIV e Hepatite B e C antes do início do tratamento
- Em caso de elevação de transaminases acima de 2 vezes do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas com posterior reavaliação laboratorial. O metotrexato pode ser reiniciado após a normalização das transaminases.
- Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento.
- Em caso de diminuição na contagem de leucócitos (menos de 1.500/mm³) ou plaquetas (menos de 50.000/mm³) há necessidade de redução na dose do medicamento.
- Diminuição de dose também deve ser considerada em caso de úlceras orais ou estomatite.
- Tosse e dispneia devem ser avaliadas com tomografia de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo assim ser usado com cautela em pacientes pneumopatas.

- Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de metotrexato ou incremento da dose semanal de ácido fólico. A administração de antiemético ou o uso do medicamento junto às refeições pode diminuir tais sintomas.
- As causas mais comuns de toxicidade aguda com o medicamento são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol + trimetoprima. A associação de ácido fólico (5 a 10 mg/semana) auxilia a minimizar os eventos adversos.

Perfil de evidências:

O Quadro Q apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro Q. Metotrexato comparado a placebo para o tratamento de espessamento cutâneo e sintomas articulares na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito (Metotrexato versus placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Metotrexato	Placebo	Absoluto (IC 95%)	
Espessamento cutâneo (seguimento: 6 meses ²⁰ a 12 meses ¹⁹); avaliado com mRss e TSS										
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	44	36	DMP 0,45 DP menor (0,89 menor a 0,00 maior) ^{19,20}	⊕⊕○○ Baixa
Incapacidade funcional (seguimento: 12 meses ¹⁹); avaliado com HAQ disability										
1	ECR	grave ^c	não grave	Não grave	grave ^b	nenhuma	26	24	DM 0,0 maior (0,55 menor a 0,55 maior) ¹⁹	⊕⊕○○ Baixa
Dor (seguimento: 12 meses ¹⁹); avaliado com HAQ pain										
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	24	22	DM 0,1 maior (0,34 menor a 0,54 maior) ¹⁹	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos (seguimento: 6 meses ²⁰ a 12 meses ¹⁹)										
2	ECR	grave ^a	não grave	Não grave	grave ^b	nenhuma	Um paciente saiu do estudo devido a ocorrência de evento adverso (úlceras oral) no grupo metotrexato; 26 participantes; 24 no grupo metotrexato; 22 no grupo placebo; 1 estudo ¹⁹ Metotrexato 10/17 (58,82%) (6 – anormalidades da função hepática); Placebo 2/12 (Sint. Relac. à ES)(16,67%) RR 3,53 0,94 a 13,29; 29 participantes; 1 estudo ²⁰			⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado; DMP: Diferença de médias padronizada; mRss: modified Rodnan Skin Score; TSS: Total Skin Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire

Explicações

a. Diminuído um nível devido a limitações metodológicas (dois estudos com alto risco de viés geral - um estudo (Pope 2001) com alto risco de viés para dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto ao processo de randomização e seleção do resultado relatado e um estudo (Van den Hoogen 1996) com algumas preocupações quanto ao processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado).

b. Diminuído um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

c. Diminuído um nível devido a limitações metodológicas (um estudo com alto risco de viés geral (Pope 2001) - alto risco de viés para dados perdidos do desfecho e algumas preocupações quanto ao processo de randomização e seleção do resultado relatado)

Referências

19. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, Smith CD, Chalmers IM, Hong P, O'Hanlon D, Kaminska E, Markland J, Sibley J, Catoggio L, Furst DE. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1351-8. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I. PMID: 11407694.

20. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr;35(4):364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364. PMID: 8624641

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

O Quadro R apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do metotrexato para o tratamento de espessamento cutâneo e sintomas articulares na ES, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Quadro R. Processo de tomada de decisão referente ao uso do metotrexato para tratamento do espessamento cutâneo na ES.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Pequeno	Metotrexato versus Placebo: Pequena ou nenhuma diferença DMP 0,45 DP menor (0,89 menor a 0,00 maior) em 6 a 12 meses
Efeitos indesejáveis	Pequeno	Metotrexato versus Placebo: Eventos adversos Metotrexato: 10/17(58,82%) de eventos adversos, dentre os quais 60% tratava-se de anormalidades da função hepática; Placebo: 2/12 (16,67%) de eventos relacionados à ES (RR 3,53 0,94 a 13,29)
Balanço entre riscos e benefícios:	Provavelmente favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é provavelmente favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Baixa	Julgamento da certeza baseado no método GRADE
Recursos requeridos:	Negligenciáveis	Metotrexato: 2,5 mg R\$ 0,81/comprimido; 10 comprimidos por semana R\$ 8,00 por semana; R\$ 32,40 por mês (R\$ 388,80 por ano de tratamento)
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS.
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 7. Deve-se usar nifedipino para vasculopatia digital em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar nifedipino para o tratamento da vasculopatia digital em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Nifedipino

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de Eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); Raynaud *condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida.

Desfechos de Segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, CENTRAL via Cochrane Library, LILACS via Portal BVS e Epistemonikos até 22 de julho de 2021 para localizar revisões sistemáticas avaliando a eficácia do nifedipino comparado a outros fármacos ou placebo em pacientes com vasculopatia digital associada à ES. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro S.

Quadro S. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas ou estudos clínicos sobre o uso do nifedipino

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Nifedipine"[Mesh] OR Nifedipine OR Bay-1040 OR Bay 1040 OR Bay1040 OR BAY-a-1040 OR BAY a 1040 OR BAYa1040 OR Cordipin OR Cordipine OR Corinfar OR Korinfar OR Nifangin OR Procardia OR Nifedipine-GTIS OR Vascard OR Adalat OR Fenigidin #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR	89

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 - #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'nifedipine'/exp OR nifedipine OR adalat OR adalate OR adefin OR adipine OR afeditab OR aldipin OR alonix-s OR alpha-</p>	3

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>nifedipine OR amarkor OR angibloc OR angippec OR antiblut OR apo-nifed OR aponifed OR aprical OR 'atanaal softcap' OR 'bay 1040' OR 'bay a 1040' OR 'bay a1040' OR bay1040 OR calcheck OR calcibloc OR calcigard OR calcilat OR calgina OR cardifen OR cardilat OR 'cardilate (nifedipine)' OR cardionorm OR chronadalat OR chronadallate OR cipilat OR citilat OR coracten OR cordafen OR cordaflex OR cordalat OR cordicant OR cordipen OR cordipin OR corinfar OR coronpin OR corotrend OR denkfed OR depin OR dignokontakt OR dilafed OR dipinkor OR duranifin OR ecodipin OR emaberin OR fedcor OR fedipin OR 'fedipine 24 cr' OR fenamon OR fenigidin OR glopip OR 'hadipine s.r.' OR herlat OR hexadilat OR hypan OR hypolar retard OR infedipine OR jutadilat OR kemolat OR megalat OR mifedipine OR moderat OR myogard OR nadipine OR nedipin OR nefedipine OR nelapine OR nifangin OR nifar OR nifdemin OR nife-par OR nifebene OR nifecard OR nifecor OR nifedepat OR nifedipin OR nifedilat OR nifedin OR nifedine OR nifedipat OR nifedipin OR nifedipres OR 'nifedirex lp' OR nifehexal OR nifelat OR nifelat-q OR nifensar OR nifepidine OR nifestad OR nifical OR nificard OR nifidine OR nifipen OR nipin OR nipine OR normadil OR 'novo nifedin' OR novonifedin OR nyefax OR 'nyefax retard' OR nypine OR odipin OR orix OR osmo-adalat OR phenygidine OR pidilat OR procordia OR ronian OR sepamit OR slofedipine OR tibricol OR unidipine OR vascard OR vadalat</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR</p>	

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Nifedipine] explode all trees</p> <p>#5 Nifedipine OR Bay-1040 OR Bay 1040 OR Bay1040 OR BAY-a-1040 OR BAY a 1040 OR BAYa1040 OR Cordipin OR Cordipine OR Corinfar OR Korinfar OR Nifangin OR Procardia OR Nifedipine-GTIS OR Vascard OR Adalat OR Fenigidin</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	46
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:Nifedipine OR mh:D03.383.725.203.540\$ OR Nifedipine OR Bay-1040 OR Bay 1040 OR Bay1040 OR BAY-a-1040 OR (BAY a 1040) OR BAYa1040 OR Cordipin OR Cordipine OR Corinfar OR Korinfar OR Nifangin OR Procardia OR Nifedipine-GTIS OR Vascard OR Adalat OR Fenigidin</p> <p>Filter: Lilacs</p>	1
Epistemonikos	<p>(title:((Systemic Scleroderma) AND Nifedipine) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Nifedipine))</p>	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e extrações dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção,

foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com vasculopatia digital

(b) Tipo de intervenção

Nifedipino em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Revisões sistemáticas de ECR

(d) Desfechos de Eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); *Raynaud condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e ano de publicação.

Resultados da busca

Foram recrutados 140 estudos por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas. Após a resolução das duplicatas, 113 estudos foram avaliados por meio de título e resumos e três estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Dois estudos foram excluídos por incluírem população fora do escopo da PICO ^{21,22}. Um estudo foi incluído para auxiliar na tomada de decisão. A descrição geral dos estudos identificados é apresentada na Figura O.

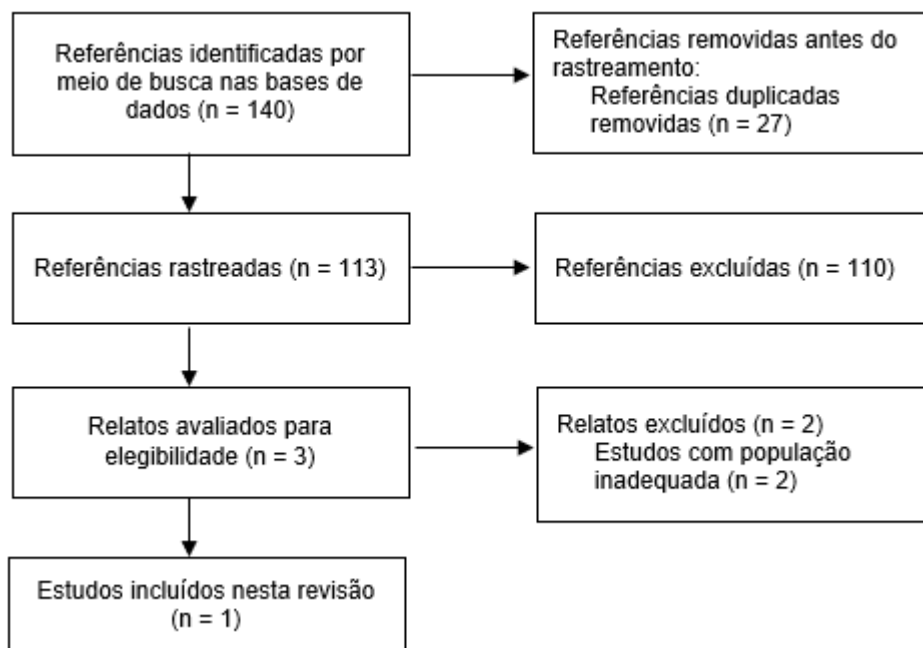


Figura O. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do nifedipino para o tratamento da vasculopatia digital em pacientes com ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk Of Bias In Systematic Review*²³. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Uma revisão sistemática com meta-análise incluindo 8 ECR com 109 pacientes com ES verificou diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso de bloqueadores de canais de cálcio. Dentre estes, o nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECRs com nifedipino na dose de 10 a 20 mg, 3 vezes/dia, demonstrou redução da frequência de ataques isquêmicos de 10,21; IC 95% 0,34-20,09 e de -0,99; IC de 95% -1,74, -0,24 para a redução da gravidade dos ataques isquêmicos em comparação com o grupo PBO²⁴. Após a publicação desta revisão, nenhum outro ECR foi publicado sobre o assunto.

O risco de viés geral do estudo foi julgado como incerto. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada no Quadro T.

Quadro T. Risco de viés do estudo Thompson, 2001, avaliado com a ferramenta ROBIS.

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
1. Preocupação em relação a especificação dos critérios de elegibilidade	<p>1.1 A revisão aderiu a objetivos e critérios de elegibilidade pré-definidos?</p> <p>1.2 Os critérios de elegibilidade foram adequados para a pergunta da revisão?</p> <p>1.3 Os critérios de elegibilidade eram não-ambíguos?</p> <p>1.4 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foram baseadas em características de estudo apropriadas (data, tamanho da amostra, qualidade do estudo, desfechos medidos)?</p> <p>1.5 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foram baseados em fontes de informações apropriadas (status da publicação ou formato, idioma, disponibilidade de dados)?</p>	<p>1.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.5 S/PS/PN/N/NI</p>	1. Baixa	Esforço considerável foi feito para especificar claramente a questão da revisão e objetivo, e para pré especificar e justificar os critérios de elegibilidade apropriados para essa revisão
2. Preocupação em relação aos métodos utilizados para identificar ou selecionar estudos	<p>2.1 A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bases de dados / eletrônica de estudos publicados e não publicados?</p> <p>2.2 Foram utilizados métodos adicionais para a pesquisa de bases de dados usada para identificar estudos relevantes?</p> <p>2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca tinham probabilidade de recuperar tantos estudos elegíveis quanto possível?</p> <p>2.4 As restrições foram baseadas na data, formato de publicação ou idioma apropriado?</p> <p>2.5 Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?</p>	<p>2.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.5 S/PS/PN/N/NI</p>	2. Baixa	Houve esforço substancial para buscar estudos relevantes, tanto quanto possível por uma variedade de métodos de pesquisa, utilizando uma estratégia de busca sensível e apropriada e medidas foram

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
				tomadas para minimizar erros de seleção.
3. Preocupação com a coleta de dados e análise crítica dos estudos	<p>3.1 Foram feitos esforços para minimizar erros na coleta de dados?</p> <p>3.2 Existiam informações disponíveis suficientes sobre as características dos estudos para tanto os autores da revisão quanto os leitores serem capazes de interpretar os resultados?</p> <p>3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para serem usados na síntese?</p> <p>3.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?</p> <p>3.5 Foram feitos esforços para minimizar erros na avaliação do risco de viés?</p>	<p>3.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.5 S/PS/PN/N/NI</p>	3. Incerto	Não há informações suficientes relatadas para informar um julgamento sobre o risco de viés.
4. Preocupação com relação aos métodos utilizados para a síntese e resultados	<p>4.1 A síntese incluiu todos os estudos que deveria?</p> <p>4.2 Todas as análises predefinidas foram relatadas ou os resultados explicados?</p> <p>4.3 A síntese foi apropriada dada a natureza e semelhança em questões de pesquisa, desenho de estudo e resultados dos estudos incluídos?</p> <p>4.4 A variação mínima entre os estudos (heterogeneidade) foi abordada na síntese?</p> <p>4.5 Os achados foram robustos i. e. como demonstrado por meio do gráfico de funil ou em análises de sensibilidade?</p> <p>4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou foram abordados na síntese?</p>	<p>4.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.5 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.6 S/PS/PN/N/NI</p>	4. Incerto	Não há informações suficientes relatadas para informar um julgamento sobre o risco de viés.
Risco de viés nas revisões				

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
A.	A interpretação dos achados aborda todas as preocupações identificadas nos domínios 1 ao 4?	S/PS/N/PN/NI		
B.	A relevância dos estudos incluídos para a questão clínica foi apropriadamente considerada?	S/PS/N/PN/NI		
C.	Os revisores evitaram enfatizar os resultados baseados na significância estatística?	S/PS/N/PN/NI		
Risco de viés: BAIXO, ALTO E INCERTO				

S: Sim / PS: Provavelmente Sim/ N: Não / PN: Provavelmente Não/ NI: Não Informado

O Quadro U apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para a implementação

Critérios de Inclusão

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com vasculopatia digital

Critérios de Exclusão

- Infarto agudo do miocárdio;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Angina instável ou pós-infarto;
- Estenose aórtica grave;
- Hipotensão;
- Gestação (antes da 20ª semana) ou lactação.

Quadro U. Nifedipino comparado a placebo para o tratamento de vasculopatia digital na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de participantes		Efeito (Nifedipino versus Placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nifedipino	Placebo		
Frequência de ataques isquêmicos ²⁴										
1	RS de ECR*	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	44	44	DMP -10,21;** (IC 95% -20,09 a -0,34); ²⁴	⊕⊕⊕○ Moderada
Gravidade de ataques isquêmicos ²⁴										
1	RS de ECR*	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	44	44	DMP – 0,99;** (IC de 95% -1,74 a -0,24); ²⁴	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; DMP: Diferença de Média padronizada; RS: Revisão Sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado; *A revisão sistemática incluiu 5 ECRs. **Resultados negativos indicam efeito favorável a intervenção testada.

Explicações

a. Reduzido um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

Referências

24. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1841-7. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1841::AID-ART322>3.0.CO;2-8. PMID: 11508437.

QUESTÃO 8. Deve-se usar anlodipino para vasculopatia digital em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar anlodipino para o tratamento da vasculopatia digital em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Anlodipino

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); *Raynaud condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida.

Desfechos de Segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e ano de publicação.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar revisões sistemáticas avaliando a eficácia do anlodipino no tratamento da vasculopatia digital em pacientes com ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro V.

Quadro V. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do anlodipino em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Amlodipine"[Mesh] OR amlodipine OR Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Istin OR Amlo #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR	7

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#7 (animals NOT humans)</p> <p>#8 - #1AND #2 AND #5 NOT #7</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'amlodipine'/exp OR amlodipine OR amloc OR amlodipin OR amlodipina OR amlopin OR 'uk 48340' OR uk48340</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p>	16

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees</p> <p>#5 amlodipine OR amloc OR amlodipin OR amlodipina OR amlopin OR 'uk 48340' OR uk48340</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	7
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:amlodipine OR mh:D03.383.725.203.065\$ OR amlodipine OR Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Istin OR Amlo</p> <p>Filter: Lilacs</p>	0
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Amlodipine) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Amlodipine))	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com vasculopatia digital

(b) Tipo de intervenção

Anlodipino em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Foram consideradas revisões sistemáticas de ECRs.

(d) Desfechos de eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); *Raynaud condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e ano de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 31 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 2 textos completos. Um estudo foi excluído por incluir população que não se encaixava nos critérios de elegibilidade ²¹. Um estudo foi incluído para auxiliar na tomada de decisão ²⁴. A descrição geral dos estudos identificados é apresentada na Figura P.

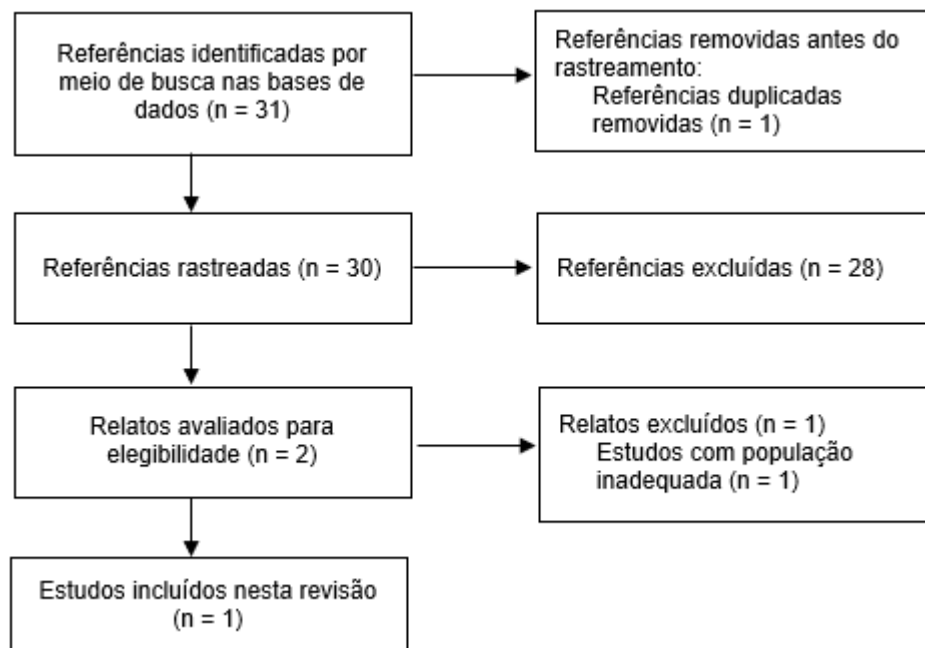


Figura P. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do anlodipino para o tratamento da vasculopatia digital em pacientes com ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo incluído foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk Of Bias In Systematic Review ²³. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Uma revisão sistemática com meta-análise, incluindo 8 ECRs, verificou os efeitos de bloqueadores do canal de cálcio na diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos em pacientes com ES. Os resultados de 6 ECRs agrupados em meta-análise nesta revisão sugeriram que os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo o anlodipino, são eficazes na redução da gravidade e frequência dos ataques isquêmicos no fenômeno de Raynaud secundário à ES (redução média padronizada 0,69; IC 95% -1,21 a -0,17 e redução média 8,31; IC 95% -15,71 a -0,91 ataques em 2 semanas, respectivamente). Após a publicação desta revisão, nenhum outro ECR foi publicado sobre o assunto. O risco de viés geral do

estudo foi julgado como incerto. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada no Quadro W.

Quadro W. Risco de viés do estudo Thompson, 2001, avaliado com a ferramenta ROBIS.

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
1. Preocupação em relação a especificação dos critérios de elegibilidade	<p>1.1 A revisão aderiu a objetivos e critérios de elegibilidade pré-definidos?</p> <p>1.2 Os critérios de elegibilidade foram adequados para a pergunta da revisão?</p> <p>1.3 Os critérios de elegibilidade eram não-ambíguos?</p> <p>1.4 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foram baseadas em características de estudo apropriadas (data, tamanho da amostra, qualidade do estudo, desfechos medidos)?</p> <p>1.5 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foram baseados em fontes de informações apropriadas (status da publicação ou formato, idioma, disponibilidade de dados)?</p>	<p>1.1 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>1.2 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>1.3 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>1.4 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>1.5 S/PS/PN/N/Ni</p>	1. Baixa	Esforço considerável foi feito para especificar claramente a questão da revisão e objetivo, e para pré especificar e justificar os critérios de elegibilidade apropriados para essa revisão
2. Preocupação em relação aos métodos utilizados para identificar ou selecionar estudos	<p>2.1 A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bases de dados / eletrônica de estudos publicados e não publicados?</p> <p>2.2 Foram utilizados métodos adicionais para a pesquisa de bases de dados usada para identificar estudos relevantes?</p> <p>2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca tinham probabilidade de recuperar tantos estudos elegíveis quanto possível?</p> <p>2.4 As restrições foram baseadas na data, formato de publicação ou idioma apropriado?</p> <p>2.5 Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?</p>	<p>2.1 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>2.2 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>2.3 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>2.4 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>2.5 S/PS/PN/N/Ni</p>	2. Baixa	Houve esforço substancial para buscar estudos relevantes, tanto quanto possível por uma variedade de métodos de pesquisa, utilizando uma estratégia de busca sensível e apropriada e medidas foram tomadas para minimizar erros de seleção.
3. Preocupação com a coleta de dados e análise	3.1 Foram feitos esforços para minimizar erros na coleta de dados?	<p>3.1 S/PS/PN/N/Ni</p> <p>3.2 S/PS/PN/N/Ni</p>	3. Incerto	Não há informações suficientes

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
crítica dos estudos	3.2 Existiam informações disponíveis suficientes sobre as características dos estudos para tanto os autores da revisão quanto os leitores serem capazes de interpretar os resultados? 3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para serem usados na síntese? 3.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados? 3.5 Foram feitos esforços para minimizar erros na avaliação do risco de viés?	3.3 S/PS/PN/N/NI 3.4 S/PS/PN/N/NI 3.5 S/PS/PN/N/NI		relatadas para informar um julgamento sobre o risco de viés.
4. Preocupação com relação aos métodos utilizados para a síntese e resultados	4.1 A síntese incluiu todos os estudos que deveria? 4.2 Todas as análises predefinidas foram relatadas ou os resultados explicados? 4.3 A síntese foi apropriada dada a natureza e semelhança em questões de pesquisa, desenho de estudo e resultados dos estudos incluídos? 4.4 A variação mínima entre os estudos (heterogeneidade) foi abordada na síntese? 4.5 Os achados foram robustos i. e. como demonstrado por meio do gráfico de funil ou em análises de sensibilidade? 4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou foram abordados na síntese?	4.1 S/PS/PN/N/NI 4.2 S/PS/PN/N/NI 4.3 S/PS/PN/N/NI 4.4 S/PS/PN/N/NI 4.5 S/PS/PN/N/NI 4.6 S/PS/PN/N/NI	4. Incerto	Não há informações suficientes relatadas para informar um julgamento sobre o risco de viés.
Risco de viés nas revisões				
D. A interpretação dos achados aborda todas as preocupações identificadas nos domínios 1 ao 4?		S/PS/N/PN/NI		
E. A relevância dos estudos incluídos para a questão clínica foi apropriadamente considerada?		S/PS/N/PN/NI		
F. Os revisores evitaram enfatizar os resultados baseados na significância estatística?		S/PS/N/PN/NI		
Risco de viés: BAIXO, ALTO E INCERTO				

S: Sim / PS: Provavelmente Sim/ N: Não / PN: Provavelmente Não/ NI: Não Informado

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para a implementação

Critérios de Inclusão

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com vasculopatia digital

Critérios de Exclusão

- Infarto agudo do miocárdio;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Angina instável ou pós-infarto;
- Estenose aórtica grave;
- Hipotensão;
- Gestação (antes da 20ª semana) ou lactação.

O Quadro X apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro X. Anlodipino comparado a placebo para o tratamento da vasculopatia digital na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito (Anlodipino versus placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anlodipino	Placebo		
Frequência de ataques isquêmicos ²⁴										
1	RS de ECR*	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	58	59	DM -8,31** (IC 95% – 15.71 a – 0.91); ²⁴	⊕⊕○○ Baixa
Gravidade de ataques isquêmicos ²⁴										
1	RS de ECR*	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	58	59	DM – 0.69** (IC 95% – 1.21 a – 0.17 - 35%); ²⁴	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; DMP: Diferença média padronizada; RS: Revisão Sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado; ES: Esclerose Sistêmica; *A revisão sistemática incluiu 6 ECRs.

**Resultados negativos indicam efeito favorável a intervenção testada.

Explicações

a.Reduzido um nível devido à presença de estudos da classe terapêutica (bloqueadores dos canais de cálcio), porém ausência de estudos com o anlodipino.

b.Reduzido um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

Referências

24.Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1841-7. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1841::AID-ART322>3.0.CO;2-8. PMID: 11508437

QUESTÃO 9. Deve-se usar sildenafil para tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos usar sildenafil em pacientes com Esclerose Sistêmica e úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canal de cálcio (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Sildenafil

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); Raynaud *condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR avaliando a eficácia da sildenafil para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canais de cálcio em pacientes com ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro Y.

Quadro Y. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da sildenafil em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Sildenafil Citrate"[Mesh] OR Citrate, Sildenafil OR Revatio OR Sildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Sildenafil Lactate OR Sildenafil Nitrate OR Desmethyl Sildenafil	92

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#3 ((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>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1 AND 2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'sildenafil'/exp OR sildenafil OR aphrodisiac OR edegra OR ejertol OR erectol OR erili OR eroxim OR granpidam OR mysildecard OR patrex OR penegra OR revatio OR rigix OR 'ripor (sildenafil)' OR sildefil OR 'sildenafil citrate' OR 'supra (drug)' OR viagra OR vigain OR vizarsin OR zwagra</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR</p>	87

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>(random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 # 3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 # 6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 [Sildenafil Citrate] explode all trees</p> <p>#5 sildenafil citrate OR Sildenafil Lactate OR Sildenafil Citrate OR Sildenafil Nitrate OR Sildenafil OR Desmethyl Sildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Homosildenafil OR Revatio</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	41
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND</p>	1

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	mh:"citrato de Sildenafil" OR (Sildenafil Citrate) OR (Citrato de Sildenafil) OR viagra OR mh:D02.065.884.675\$ OR mh:D02.886.590.700.675\$ OR mh:D03.383.606.854\$ OR mh:D03.633.100.759.824\$ Filter: Lilacs	
Epistemonikos	(title:(Systemic Scleroderma) OR abstract:(Systemic Scleroderma)) AND (title:(Sildenafil Citrate) OR abstract:(Sildenafil Citrate))	0

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canais de cálcio

(b) Tipo de intervenção

Sildenafil em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECR.

(d) Desfecho de eficácia: tempo de cicatrização das úlceras, recorrência (presença de novas úlceras); Raynaud *condition score*; dor; frequência e intensidade da crise; qualidade de vida. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 221 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 2 textos completos. Um estudo foi excluído por possuir população que não se encaixava nos critérios de elegibilidade - não refratária a bloqueadores de canais de cálcio ²⁵. Para auxiliar na tomada

de decisão, 1 estudo foi incluído ²⁶. O processo de seleção é detalhado na Figura Q.

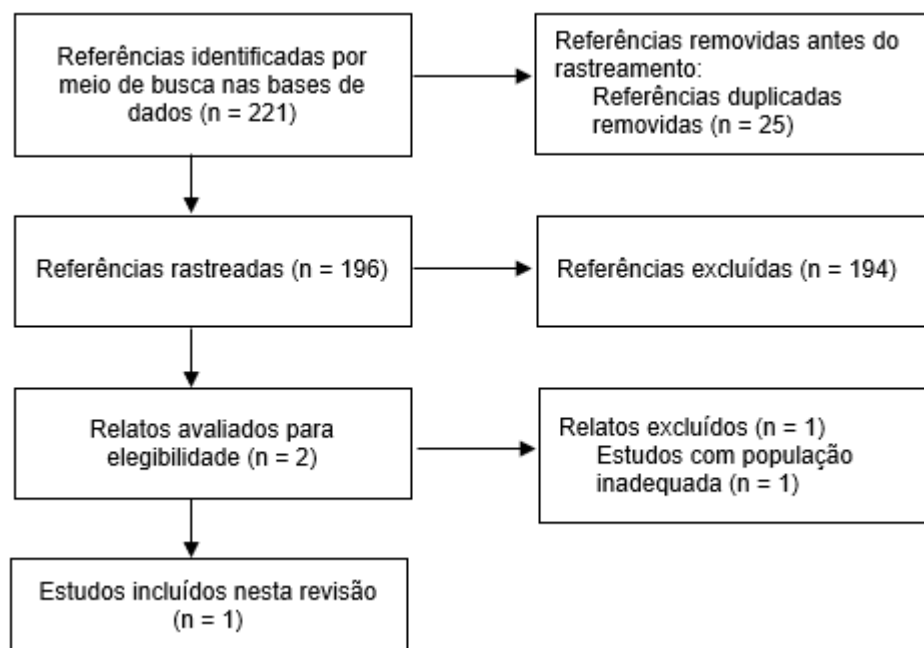


Figura Q. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso de sildenafila comparado a outros fármacos ou placebo para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canais de cálcio na ES

Análise e apresentação dos resultados

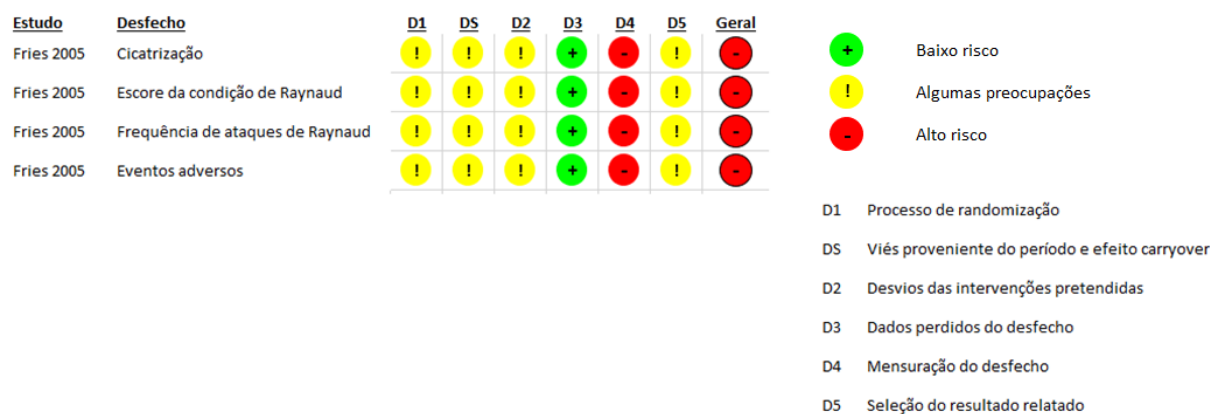
A avaliação do risco de viés do estudo incluído foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0 ⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa da mudança pré-pós) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Um ECR²⁶ do tipo *crossover* avaliou a eficácia e segurança da sildenafil no tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio em indivíduos com ES. Este estudo randomizou 16 participantes para receber 50 mg de sildenafil ou PBO duas vezes ao dia durante 4 semanas. Os sintomas foram obtidos por cartões de diário, incluindo a Pontuação de Condição de Raynaud de 10 pontos. Ao usar sildenafil, a frequência média de ataques de Raynaud foi menor (35 ± 14 versus 52 ± 18 , $p = 0,0064$) e a média do *Raynaud's Condition Score* foi menor ($2,2 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,5$, $p = 0,0386$). Não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de cicatrização de úlceras digitais (RR 5,00; IC 95% 0,29 a 86,43) e eventos adversos (RR 25,00; IC 95% 1,59 a 392,73). Dentre os eventos adversos ocorridos no grupo que recebeu sildenafil foram relatados dor de cabeça, tontura e dor muscular nas pernas.

O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto. Considerou-se alto risco para medida do desfecho e algumas preocupações quanto ao processo de randomização, efeito carryover, desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura R.



Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que a utilização da sildenafil é indicada em pacientes com ES, com os critérios clínicos de elegibilidade que serão descritos a seguir:

Critérios de inclusão

- Pacientes que preencherem os critérios do EULAR/EUSTAR de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com úlceras digitais

Critérios de exclusão

- Hipersensibilidade a sildenafil ou quaisquer excipientes da fórmula
- Uso concomitante de nitratos (risco de hipotensão refratária)
- Falência cardíaca grave (grau IV) ou angina instável
- Presença de doença degenerativa da retina, isquemia óptica ou retinopatia proliferativa diabética
- Alteração hepática grave
- Função renal alterada com creatinina $\geq 2,5$ mg/dL
- Gestação ou lactação
- Pacientes com alterações hemodinâmicas ou hipotensão ortostática
- Pacientes com doenças que predisõem ao priapismo como anemia falciforme, mieloma ou leucemia

Para o monitoramento dos pacientes, os especialistas sugerem que devem ser monitorizados os eventos adversos, sendo os mais frequentes (acima de 10%):

- cefaleia
- vasodilatação com rubor facial
- dispepsia

E menos frequentes (até 10%):

- epistaxe
- tonturas
- congestão nasal
- distúrbios visuais

- Sugere-se monitorar pacientes com história de acidente vascular encefálico prévio, infarto agudo do miocárdio ou arritmia grave nos seis meses pregressos ao início do tratamento

Perfil de evidências:

O Quadro Z apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro Z. Sildenafil comparada a placebo para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canal de cálcio na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito (Sildenafil versus Placebo)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sildenafil	Placebo		
Cicatrização das Úlceras Digitais (avaliado em 4 semanas) ²⁶										
1	ECR do tipo crossover	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	2/6	0/6	RR 5,00 (IC 95% 0,29 a 86,43) ²⁶	⊕○○○ Muito baixa
Raynaud's Condition Score (avaliado em 4 semanas) ²⁶										
1	ECR do tipo crossover	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	16	16	Sildenafil (média) 2,2 ± 0,4 versus Placebo 3,0 ± 0,5, p = 0,0386 ²⁶	⊕○○○ Baixa
Frequência do ataques de Raynaud's (avaliado em 4 semanas) ²⁶										
1	ECR do tipo crossover	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	16	16	Sildenafil (média) 35 ± 14 versus Placebo 52 ± 18, p = 0,0064 ²⁶	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos(avaliado em 4 semanas) ²⁶										
1	ECR do tipo crossover	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	12/18 (66,67%)	0/18 (0%)	RR 25,00 (IC 95% 1,59 a 392,73) ²⁶	⊕○○○ Muito baixa

ECR: Ensaio clínico randomizado; DM: Diferença de Médias

Explicações

a. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com alto risco de viés geral - um estudo com alto risco para medida do desfecho e algumas preocupações quanto ao processo de randomização, efeito carryover, desvios das intervenções pretendidas e seleção do resultado relatado)

b. Diminuído dois níveis devido à presença de tamanho amostral reduzido e ampla variabilidade ou IC amplo

c. Diminuído um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

Referências

26. Fries R, Shariat K, von Wilmsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. Circulation. 2005 Nov 8;112(19):2980-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523324. PMID: 16275885.

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

O Quadro AA apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de sildenafila para o tratamento de úlceras refratárias aos bloqueadores de canais de cálcio em pacientes com ES, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Quadro AA. Processo de tomada de decisão referente ao uso de sildenafila para tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores de canal de cálcio na ES

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Pequeno	Sildenafil versus Placebo: <i>Raynaud's condition score</i> Sildenafil (média) $2,2 \pm 0,4$ versus Placebo $3,0 \pm 0,5$, $p = 0,0386$; Frequência de ataques de Raynaud: Sildenafil (média) 35 ± 14 versus Placebo 52 ± 18 , $p = 0,0064$
Efeitos indesejáveis	Pequeno	Sildenafil versus Placebo: Eventos adversos: Sildenafil 66,67% (ex: Dor de cabeça, tontura, dor muscular nas pernas; Placebo 0%
Balanço entre riscos e benefícios:	Provavelmente favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é provavelmente favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Muito baixa	Julgamento da certeza baseado no método GRADE
Recursos requeridos:	Moderados	Sildenafil: R\$ 3,94 reais/comprimido de 25 mg, Posologia: 25 mg a cada 8 horas; R\$ 354,60 reais por mês e R\$ 4.255,00 reais por ano de tratamento para úlceras digitais
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 10. Deve-se usar prednisona para melhorar o acometimento visceral grave em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar prednisona para o tratamento do acometimento visceral grave em pacientes com Esclerose Sistêmica (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Prednisona

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; morbidade (crise renal esclerodérmica); sobrevida.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR avaliando a eficácia da prednisona comparada a outros fármacos ou placebo para o tratamento do acometimento visceral grave na ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro AB.

Quadro AB. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da prednisona em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Prednisone"[Mesh] OR Prednison* OR Dehydrocortisone OR delta-Cortisone OR Rectodelt OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR Apo-Prednisone OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkortolon OR Kortancyl OR Liquid Pred OR Meticorten OR Orasone OR	288

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>Panasol OR Predni Tablinen OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Sone</p> <p>#3 ((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>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'prednisone'/exp OR prednison* OR ancortone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR cutason OR</p>	83

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>dacorten OR 'de cortisyl' OR decortancyl OR decortin OR 'decortin e merck' OR decortine OR decortisyl OR dehydrocortisone OR dekortin OR delitison OR 'dellacort a' OR 'delta 1' OR dehydrocortisone OR 'delta cortelan' OR 'delta cortisone' OR 'delta dome' OR 'delta e' OR 'delta prenovis' OR delta-dome OR deltacorten OR deltacortene OR deltacortisone OR deltacortone OR deltasone OR deltison OR deltisona OR deltra OR 'di adreson' OR di-adreson OR diadreson OR drazone OR encorton OR encortone OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR 'liquid pred' OR lodotra OR me-korti OR meprison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine OR nisona OR 'nsc 10023' OR 'nsc10023' OR orasone OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR prednicen-m OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednitone OR pronison OR pronisone OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR 'sterapred ds' OR ultracorten OR urtilone OR winpred</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees #3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #4 #1 #OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees #6 Prednison* OR Dehydrocortisone OR delta-Cortisone OR Rectodelt OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR Apo-Prednisone OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkortolon OR Kortancyl OR Liquid Pred OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR Predni Tablinen OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Sone #7 #5 OR #6 #8 #7 AND #4	63
Lilacs via Portal BVS	mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND mh:Prednisone OR mh:D04.210.500.745.432.719.702\$ OR Prednison* OR Dehydrocortisone OR delta-Cortisone OR Rectodelt OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR Apo-Prednisone OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkortolon OR Kortancyl OR (Liquid Pred) OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR (Predni Tablinen) OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Sone Filter: Lilacs	9
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Prednisone) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Prednisone))	7

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Prednisona em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou placebo.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECR.

(d) Desfechos de eficácia: função pulmonar; capacidade funcional; resistência vascular pulmonar; pressão estimada arterial pulmonar; pressão capilar pulmonar; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 450 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foram avaliados 2 textos completos. Um estudo foi excluído por tratar-se de comparador inadequado²⁷. Um estudo foi incluído para auxiliar na tomada de decisão²⁸. O processo de seleção é detalhado na Figura S.

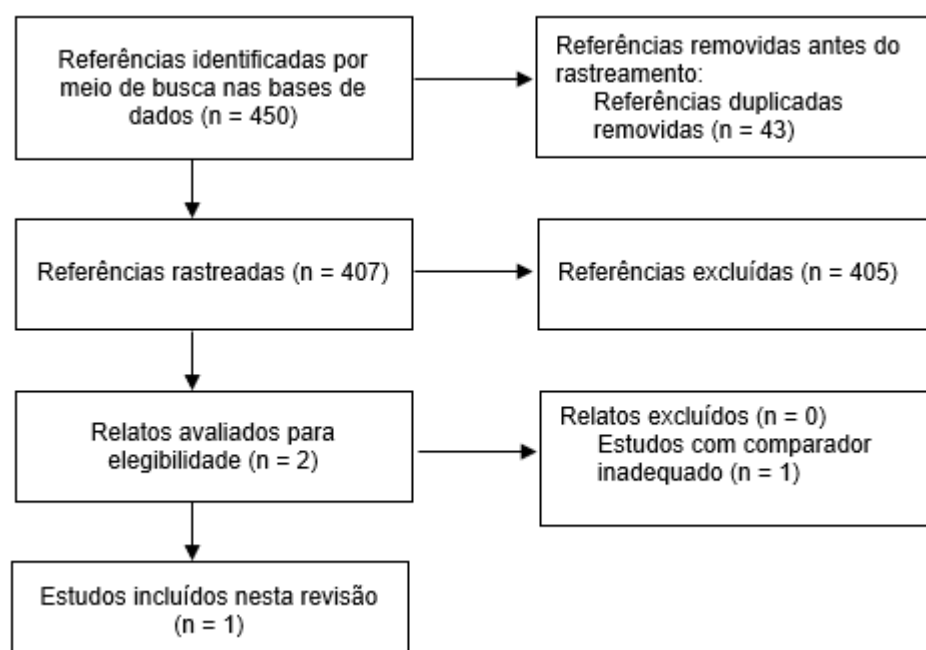


Figura S. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da prednisona para o tratamento do acometimento visceral grave na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo incluído foi realizada por dois avaliadores por meio da

ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada Risk of bias (ROB) 2.0⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa pós-intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Domiciano et al. (2010)²⁸ randomizaram 18 pacientes com ES para receber prednisona associada à ciclofosfamida ou ciclofosfamida durante 12 meses. Após 1 ano de tratamento, não houve diferença entre os grupos quanto à função pulmonar avaliada pela CVF (porcentagem do valor predito) (DM -1,22; IC 95% -14,33 a 11,89); FEV1 porcentagem do valor predito) (DM -0,46; IC 95% -13,66 a 12,74). Entretanto, o grupo prednisona associada à ciclofosfamida apresentou maior capacidade de difusão do monóxido de carbono corrigida pela hemoglobina (DM 18,37; IC 95% 4,59 a 32,15) e menor comprometimento cutâneo, conforme avaliado pelo mRSS (DM -13,39; IC 95% -3 a -23,78). Com relação à mortalidade, apenas um paciente de cada grupo morreu durante o segundo ano de acompanhamento, ambos por causas não relacionadas ao tratamento: insuficiência cardíaca isquêmica, no grupo ciclofosfamida, e pneumonia aspirativa, no grupo ciclofosfamida associada à prednisona. Quanto aos eventos adversos, taxas semelhantes foram encontradas em ambos os grupos: infecção cutânea ocorreu em dois pacientes (um em cada grupo), sinusite em um paciente (grupo ciclofosfamida), infecção urinária em dois pacientes (grupo prednisona associada à ciclofosfamida) e pneumonia bacteriana em um paciente (grupo ciclofosfamida). Todas estas infecções foram leves e tratadas com sucesso por via oral com antibióticos. Dois pacientes (um em cada grupo) evoluíram com linfopenia (cerca de 800 linfócitos/mm³), tratada com redução da dose de ciclofosfamida (0,8 g/cm²).

O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto. Houve algumas preocupações quanto ao processo de randomização e relato seletivo do desfecho e alto risco de viés devido a desvios das

intervenções pretendidas. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura T.

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Domiciano 2010	Função pulmonar	!	-	+	+	!	-	+
Domiciano 2010	Mortalidade	!	-	+	+	!	-	!
Domiciano 2010	Eventos adversos	!	-	+	+	!	-	-

-	D1	Processo de randomização
-	D2	Desvios das intervenções pretendidas
-	D3	Dados perdidos do desfecho
-	D4	Mensuração do desfecho
-	D5	Seleção do resultado relatado

Figura T. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso da prednisona associada à ciclofosfamida comparada à ciclofosfamida para o tratamento do acometimento visceral grave na ES

O Quadro AC apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para implementação

Critérios de Inclusão

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com acometimento visceral grave

Critérios de Exclusão

- Diabetes mellitus descompensado;
- Infecção sistêmica;

- Úlcera péptica ativa;
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada.

Quadro AC. Prednisona associada à ciclofosfamida comparado à ciclofosfamida para o tratamento do acometimento visceral grave na ES

Avaliação da certeza da evidência							Nº de participantes		Efeito		Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Prednisona associada à ciclofosfamida	Ciclofosfamida	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Capacidade vital forçada (seguimento: 12 meses); ²⁸ ; avaliado com: porcentagem do predito)											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	9	9	DM 1,22 menor (14,33 menor a 11,89 maior) ²⁸		⊕⊕○○ Muito Baixa
FEV1 (seguimento: 12 meses); ²⁸ ; avaliado com: % do predito)											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	9	9	DM 0,46 menor (13,66 menor a 12,74 maior) ²⁸		⊕⊕○○ Muito Baixa
Capacidade de difusão do CO (seguimento: 12 meses); ²⁸ ; avaliado com: % do predito)											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	9	9	DM 18,37 maior (4,59 maior a 32,15 maior) ²⁸		⊕⊕○○ Muito Baixa
Comprometimento cutâneo (seguimento: 12 meses; ²⁸ ; avaliado com mRSS)											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	9	9	DM 13,39 menor (3 menor a 23,78 menor) ²⁸		⊕⊕○○ Muito Baixa
Mortalidade (seguimento 12 meses); ²⁸											
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	1/9 (11,11%)	1/9 (11,11%)	RR 1,00 (IC 95% 0,07 a 13,64) ²⁸	0 menos por 1000 (103 menos a 1000 mais) ²⁸	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos (seguimento: 12 meses); ²⁸ ; avaliado com infecções cutâneas, urinárias e do trato respiratório											
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	3/9 (33,33%)	3/9 (33,33%)	RR 1,00 (IC 95% 0,27 a 3,69) ²⁸	0 menos por 1000 (243 menos a 897 mais) ²⁸	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos (seguimento 12 meses); Linfopenia ²⁸											
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	1/9 (11,11%)	1/9 (11,11%)	RR 1,00 (IC 95% 0,07 a 13,64) ²⁸	0 menos por 1000 (103 menos a 1000 mais) ²⁸	⊕○○○ Muito baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado

Explicações

a. Diminuído um nível devido à presença de limitações metodológicas (1 estudo com alto risco de viés geral - algumas preocupações quanto ao processo de randomização e relato seletivo do desfecho e alto risco de



viés devido a desvios das intervenções pretendidas)

b. Diminuído dois níveis devido à presença de tamanho amostral muito reduzido e IC amplo

c. Diminuído dois níveis devido à presença de poucos eventos e IC amplo

Referências

28. Domiciano, D. S., Bonfá, E., Borges, C. T. L., Kairalla, R. A., Capelozi, V. L., Parra, E., & Christmann, R. B. (2010). A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. *Clinical Rheumatology*, 30(2), 223–229. doi:10.1007/s10067-010-1493-4

**QUESTÃO 11. Deve-se usar captopril para o tratamento da crise renal esclerodérmica?**

Recomendação: Sugerimos utilizar captopril para o tratamento da crise renal esclerodérmica em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Captopril

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: controle da Pressão arterial sistêmica; manutenção da função renal (uréia, creatinina, clearance de creatinina); mortalidade; prevenção de complicações como: encefalopatia, edema pulmonar e convulsões; qualidade de vida por questionários validados.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR ou estudos observacionais avaliando a efetividade do captopril para o tratamento da CRE na ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro AD.

Quadro AD. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do captopril em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Captopril"[Mesh] OR Lopirin OR Capoten #3 ((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])	63

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#8 - #1 AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'captopril'/exp OR captopril OR 'ace bloc' OR acenorm OR acepress OR acepril OR aceprilex OR aceril OR aceten OR adocor OR alopresin OR altran OR apuzin OR asisten OR capace OR capocard OR caposan OR capoten OR capotena OR capotril OR capril OR captace OR captensin OR capti OR captoflux OR captohexal OR captolane OR captomax OR capton OR captopren OR captoprilan OR captoril OR captral OR cardiopril OR cardipril OR catona OR catoplin OR catopril OR cesplon OR cryopril OR debax OR dexacap OR ecapres OR ecaten OR epicordin OR epsitron OR farcopril OR farmoten OR hiperil OR hypopress OR hypotensor OR insucar OR iopril OR isopresol OR katopil OR ketanine OR keyerpril OR lapril OR locap OR lopirin OR lopril OR medepres OR midrat OR minitent OR nolectin OR 'oltens ge' OR petacilon OR praten OR primace OR rilcapton OR ropril OR smarten OR 'sq 14225' OR sq14225 OR tenofax OR tensicap OR tensiomen OR tensiomin</p>	21

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR tensobon OR tensoprel OR tensoril OR tenzib OR topace OR toprilem OR 'typril ace' OR vasosta OR zapto OR zorkaptil</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Captopril] explode all trees</p> <p>#5 Lopirin OR Capoten</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#7 #4 OR #5</p> <p>#8 #6 AND #7</p>	2
Lilacs via Portal BVS	<p>mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$</p> <p>AND</p> <p>mh:captopril OR mh:D12.125.072.401.623.270\$ OR Capoten OR Lopirin</p>	3

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	Filter: Lilacs	
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Captopril) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Captopril))	1

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com CRE

(b) Tipo de intervenção

Captopril em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados estudos observacionais.

(d) Desfechos de eficácia: controle da Pressão arterial sistêmica; manutenção da função renal (uréia, creatinina, clearance de creatinina); mortalidade; prevenção de complicações como: encefalopatia, edema pulmonar e convulsões; qualidade de vida por questionários validados. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 90 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foi avaliado 1 texto completo. Para auxiliar na tomada de decisão, um estudo foi incluído ²⁹. O processo de seleção é detalhado na Figura U.

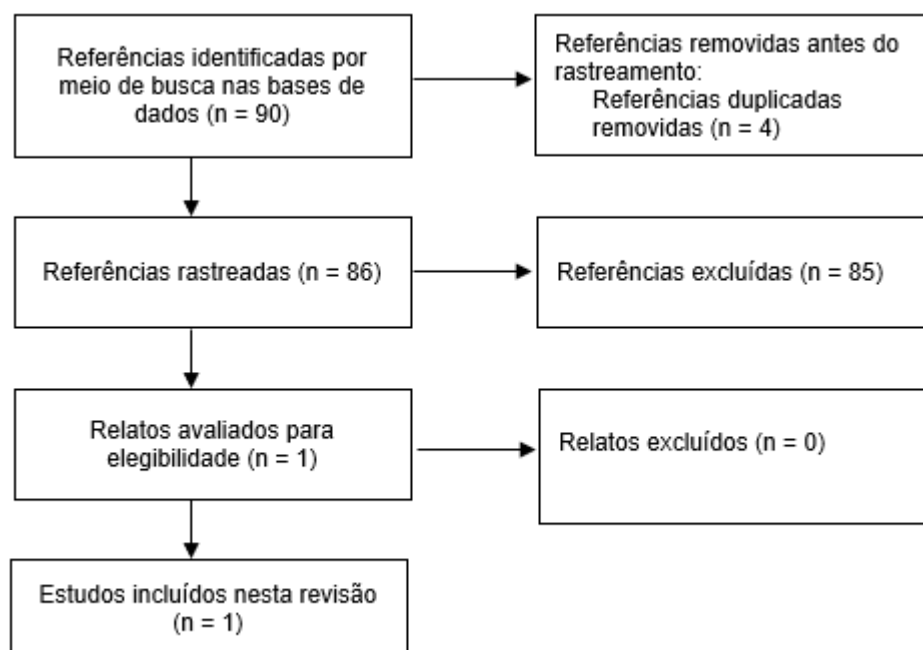


Figura U. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso de IECA para o tratamento da CRE na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of bias in non-randomised studies* (ROBINS-I) ³⁰. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis dicotômicas foram sumarizados usando frequências.

Resumo das evidências:

Um estudo acompanhou 108 pacientes com ES entre os anos de 1972 e 1987. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o uso ou não de IECA no tratamento da CRE ²⁹. Cinquenta e três pacientes não receberam um IECA e 55 pacientes o fizeram. Quarenta e sete dos 55 pacientes receberam apenas captopril. Um paciente foi inicialmente tratado com enalapril e 7 pacientes apresentaram toxicidade ao captopril (geralmente, uma erupção cutânea) e seus tratamentos foram alterados com sucesso para o enalapril. Os resultados do estudo indicam que a terapia com inibidores da ECA melhorou dramaticamente a sobrevida de pacientes com CRE (sobrevida em 1 ano, 15% sem

e 76% com Inibidores de ACE; $P < 0,001$). No entanto, 24 (44%) dos 55 pacientes que foram tratados com inibidores da ECA morreram precocemente ou necessitam de diálise permanente.

O risco de viés geral do estudo²⁹ foi julgado como grave. Foi considerado haver grave risco de viés na seleção dos participantes do estudo, desvios das intervenções pretendidas, dados perdidos de desfecho e viés na mensuração do desfecho. Os detalhes da avaliação do risco de viés encontram-se na Figura V.

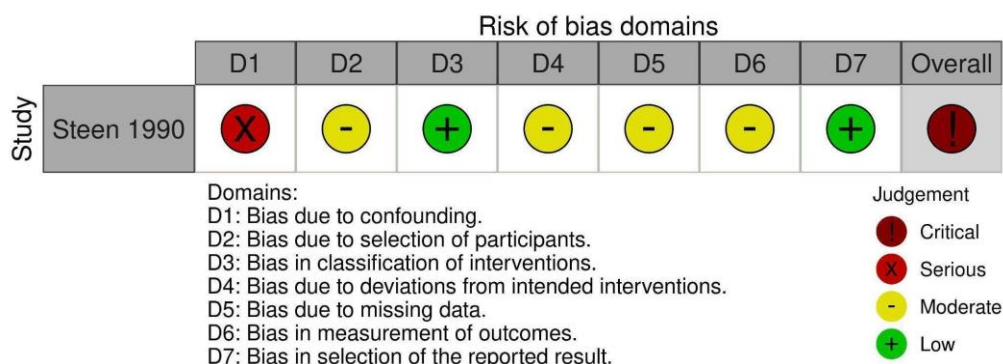


Figura V. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso de IECA comparado ao não uso para o tratamento da CRE na ES

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para implementação

Critérios de Inclusão

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial com CRE

Critérios de Exclusão

- História de hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula e gestação

O Quadro AE apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro AE. Captopril comparado a controle para o tratamento da crise renal esclerodérmica

Avaliação da certeza da evidência							Nº de participantes		Efeito (Captopril versus controle)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistên cia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Captopril	Controle		
Sobrevida; avaliada em 1 ano ²⁹										
1	Observacional	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	associação forte ^d	55	53	A terapia com inibidores da ECA melhorou a sobrevida em 1 ano (15% sem e 76% com Inibidores de ACE; P <0,001) ²⁹	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado

Explicações

a.Reduzido um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com risco de viés geral grave - grave risco de viés na seleção dos participantes do estudo, desvios das intervenções pretendidas, dados perdidos de desfecho e viés na mensuração do desfecho).

b.Reduzido um nível devido à presença de estudo da classe terapêutica. Porém, nem todos os participantes do estudo utilizavam o medicamento em questão

c.Reduzido um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

d.Aumentado um nível devido a presença de tamanho de efeito grande

Referências

29. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990 Sep 1;113(5):352-7. doi: 10.7326/0003-4819-113-5-352. PMID: 2382917.

QUESTÃO 12. Deve-se usar metoclopramida para melhora da motilidade esofágica e da plenitude gástrica em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar metoclopramida para a melhora da motilidade esofágica e plenitude gástrica em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Metoclopramida

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: melhora da motilidade gastroesofágica; qualidade de vida por instrumentos validados.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para atualizar as evidências acerca da questão. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro AF.

Quadro AF. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso da metoclopramida em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	<p>#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#2 "Metoclopramide"[Mesh] OR Metaclopramide OR Maxolon OR Rimetin OR Metoclopramide OR Monohydrochloride OR Primperan OR Reglan OR Cerucal</p> <p>#3 ((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>	16

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#8 - #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'metoclopramide'/exp OR metoclopramide OR 'ahr 3070 c' OR 'ahr 3070c' OR ahr3070c OR ametic OR anausin OR apo-metoclop OR aputern OR betaclopramide OR bondigest OR 'carnotprim primperan' OR cerucal OR clodilion OR clopamon OR clopan OR clopra OR clopra-yellow OR clopram OR degan OR 'del 1267' OR del1267 OR dibertil OR duraclamid OR emenil OR emetal OR emetard OR emitasol OR emperal OR encil OR enzimar OR 'gastro timelets' OR gastrobi OR gastrobid OR 'gastrobid continus' OR gastronerton OR gastrosil OR gastrotem OR gastrotimelets OR gavistal OR gensil OR gimoli OR gimoti OR hemesis OR hyrin OR imperan OR 'm 813' OR m813 OR 'maalox nausea' OR maril OR maxeran OR maxeron OR maxolan OR maxolon OR 'mcp-beta tropfen' OR meclomid OR meclopamide OR meclopamide OR meclopran OR megaldrate OR meramide OR metaclopramide OR metadrate OR metagliz OR metamide OR methochlopramide OR methoclopramide OR methoclopramine OR metlazel</p>	10

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>OR metochlopramide OR metoclopamide OR metoclopramid OR metoclor OR metoclorpramide OR metocobil OR metocyl OR metodopramide OR metolon OR metopram OR metox OR metozolv OR metpamid OR metram OR moriperan OR mygdalon OR nausil OR neopramiel OR netaf OR 'neu sensamide' OR nilatika OR normastin OR octamide OR opram OR pasperten OR 'pasperten retard' OR perinorm OR pharmanyork OR plasil OR pramidin OR pramin OR pramotel OR primperan OR primperil OR prinparl OR 'prokinyl lp' OR prowel OR pulin OR reclomide OR reglan OR 'reglan injectable' OR 'reglan odt' OR reliveran OR rimetin OR sensamide OR sotatic-10 OR terperan OR tomid OR vertivom OR vomitrol OR zumatrol</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p> <p>#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma*</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Metoclopramide] explode all trees</p> <p>#5 Metoclopramide OR Metaclopramide OR Maxolon OR Rimetin OR Metoclopramide OR Monohydrochloride OR Primperan OR Reglan OR Cerucal</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3</p>	1

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	#7 #4 OR #5 #8 #6 AND #7	
Lilacs via Portal BVS	mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND mh:Metoclopramide OR mh:D02.065.277.573\$ OR mh:D02.241.223.100.050.500.647\$ OR mh:D02.241.223.100.100.510\$ OR mh:D02.241.223.100.200.750\$ OR mh:D02.241.223.100.300.350.625\$ OR mh:D02.241.511.390.350.625\$ OR mh:D02.455.426.559.389.127.020.937.647\$ OR mh:D02.455.426.559.389.127.085.510\$ OR mh:D02.455.426.559.389.127.250.750\$ OR mh:D02.455.426.559.389.127.281.350.625\$ OR mh:D02.455.426.559.389.657.654.638.625\$ Filter: Lilacs	1
Epistemonikos	(title:((Systemic Scleroderma) AND Metoclopramide) OR abstract:((Systemic Scleroderma) AND Metoclopramide))	0

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Metoclopramida em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ECR.

(d) Desfechos de eficácia: melhora da motilidade gastroesofágica; qualidade de vida. Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

:

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 28 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foi avaliado 1 texto completo. Para auxiliar na tomada de decisão, 1 estudo foi incluído ³¹. O processo de seleção é detalhado na Figura W.

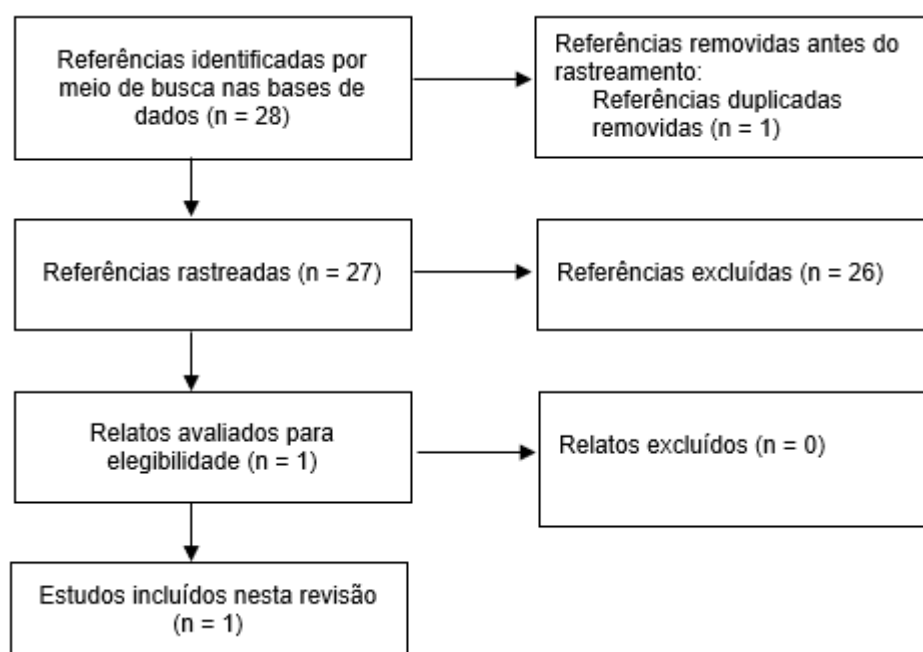


Figura W. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da metoclopramida comparada a eritromicina para a melhora da motilidade esofágica na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of bias* (ROB) 2.0 ⁵. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio foi julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés.

Resumo das evidências:

O risco de viés geral do estudo ³¹ foi julgado como alto. Foi considerado haver alto risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas e algumas preocupações quanto ao risco de viés no processo de randomização e na seleção do resultado relatado. Os detalhes da avaliação do risco de viés encontram-se na Figura X.



Figura X. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso da metoclopramida comparada a eritromicina para a melhora da motilidade esofágica na ES

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para a implementação

Critérios de Exclusão:

- História de hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Contraindicado em situações em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal; em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros medicamentos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas; em pacientes com feocromocitoma, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor.

O Quadro AG apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro AG. Metoclopramida comparado a controle para o tratamento da motilidade esofágica e plenitude gástrica em pacientes com ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Metoclopramida versus controle)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistên cia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Tempo de esvaziamento gástrico; avaliado em 1 mês ³¹								
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Houve diferença entre os grupos quanto ao tempo de esvaziamento gástrico avaliado no final (pós) do estudo no grupo metoclopramida vs eritromicina (42,68 ± 18,50 vs 29,58 ± 6,41 p <0,01); 27 participantes; 1 estudo ³¹	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado;

Explicações

a. Reduzido um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com risco de viés geral alto - alto risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas e algumas preocupações quanto ao risco de viés no processo de randomização e na seleção do resultado relatado).

b. Reduzido um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

Referências

31.Vera Lastra O, Rodríguez Molinar LE, Normandia Almeida A, Rodríguez Alejandro A, Lira Carreón CE, Jara LJ, et al. Utilidad de la eritromicina en la gastroparesia por esclerodermia. Estudio comparativo con metoclopramida. Rev mex Reum. 2001;361–6.

QUESTÃO 13. Deve-se usar omeprazol para melhora do refluxo gastroesofágico em pacientes com Esclerose Sistêmica?

Recomendação: Sugerimos utilizar omeprazol para a melhora do refluxo gastroesofágico em pacientes com ES (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com Esclerose Sistêmica

Intervenção: Omeprazol

Comparador: Outros fármacos ou placebo

Desfechos de eficácia: melhora da motilidade gastroesofágica; qualidade de vida por instrumentos validados.

Desfechos de segurança: eventos adversos graves; eventos adversos gerais.

Métodos e resultados da busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier, Cochrane Library, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos para localizar ECR ou estudos observacionais avaliando a eficácia do omeprazol para a melhora do refluxo gastroesofágico na ES. A busca foi realizada em 22 de julho de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro AH.

Quadro AH. Estratégias de busca para identificação de estudos sobre o uso do omeprazol em pacientes com ES.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	#1 "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #2 "Omeprazole"[Mesh] OR Prilosec OR Omeprazole Sodium OR Omeprazole Magnesium #3 ((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])	23

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #5 NOT #7</p>	
EMBASE	<p>#1 'systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'sclerosis, systemic' OR 'sclerosis, progressive' OR 'progressive sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma OR dermatosclerosis OR schleroderma OR sclerema OR sclerodermia OR 'skin sclerosis'</p> <p>#2 'omeprazole'/exp OR benzimidazole OR aleprozil OR antra OR 'antra mups' OR arapride OR audazol OR baromezole OR desec OR dolintol OR domer OR dudencer OR duogas OR emeproton OR epirazole OR ezipol OR gasec OR 'gasec gastrocaps' OR gastec OR gastop OR gastrimut OR gastrolac OR gastroloc OR glaveral OR hovizol OR hyposec OR inhibitron OR inhimpump OR logastric OR lomac OR lopraz OR losamel OR losec OR losec mups OR losecosan OR ludea OR madiprazole OR maxor OR medoprazole OR medral OR meiceral OR mepral OR mepzol OR mezzopram OR miol OR miracid OR mopral OR mopralpro OR nocid OR ocid OR ogal OR olexin OR omedar OR</p>	1

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>omelon OR 'omep uno' OR omepral OR omeprazen OR omeprazol OR 'omeprazole magnesium' OR 'omeprazole sodium' OR omeprazon OR omepril OR omeraz OR omesec OR omestad OR omezin OR omezol OR omezolan OR omezole OR omezzol OR omisec OR omizac OR omolin OR ompranyt OR omprazole OR onexal OR oprax OR ozoken OR parizac OR penrazole OR pepticum OR peptidin OR peptilcer OR peptizole OR pra-sec OR prazidec OR prazole OR prilosec OR 'prilosec otc' OR prisolec OR probitor OR proceptin OR protoloc OR ramezol OR reglacid OR 'result (drug)' OR risek OR romep OR roweprazol OR secrepina OR severon; OR stomacer OR stomec OR stozole OR suifac OR ulceral OR ulcozol OR ulnor OR ulsek OR ulsen OR ulzol OR vulcasid OR wonmp OR xoprin OR zatrol OR zefxon OR zenpro OR zimor OR zoltum</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees</p>	4

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	#3 Systemic Scleros* OR Systemic Scleroderma* #4 #1 #OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Omeprazole] explode all trees #6 Omeprazole Sodium OR Omeprazole Magnesium #7 #5 OR #6 #8 #7 AND #4	
Lilacs via Portal BVS	mh:"Scleroderma, Systemic" OR (Systemic Scleros*) OR (Systemic Scleroderma*) OR mh:C17.300.799\$ OR mh:C17.800.784\$ OR mh:"Scleroderma, Diffuse" OR mh:C17.300.799.602\$ OR mh:C17.800.784.602\$ AND mh: Omeprazol OR Omeprazole OR Oméprazole OR mh: D02.886.640.074.500\$ OR D03.383.725.024.500\$ OR D03.633.100.103.034.500\$ Filter: Lilacs	0
Epistemonikos	(title:(Systemic Scleroderma) OR abstract:(Systemic Scleroderma)) AND (title:(Omeprazole) OR abstract:(Omeprazole))	0

Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Eventuais discordâncias entre os metodologistas quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Para otimizar o processo de seleção, foi utilizado o aplicativo Rayyan ².

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com ES classificados por meio dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial

(b) Tipo de intervenção

Omeprazol em qualquer dose ou forma de administração comparado a outros fármacos ou PBO.

(c) Tipos de estudos

Revisões sistemáticas de ECRs (recentes e de qualidade adequada). Na ausência de revisões sistemáticas recentes e de adequada qualidade, foram considerados ECRs.

(d) Desfechos: Melhora da motilidade gastroesofágica; Qualidade de vida por instrumentos validados; Eventos adversos graves e Eventos adversos gerais.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 28 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas e realizada a avaliação com base nos títulos e resumos. Por fim, foi avaliado 1 texto completo. Um estudo foi incluído para auxiliar na tomada de decisão ³². O processo de seleção é detalhado na Figura Y.

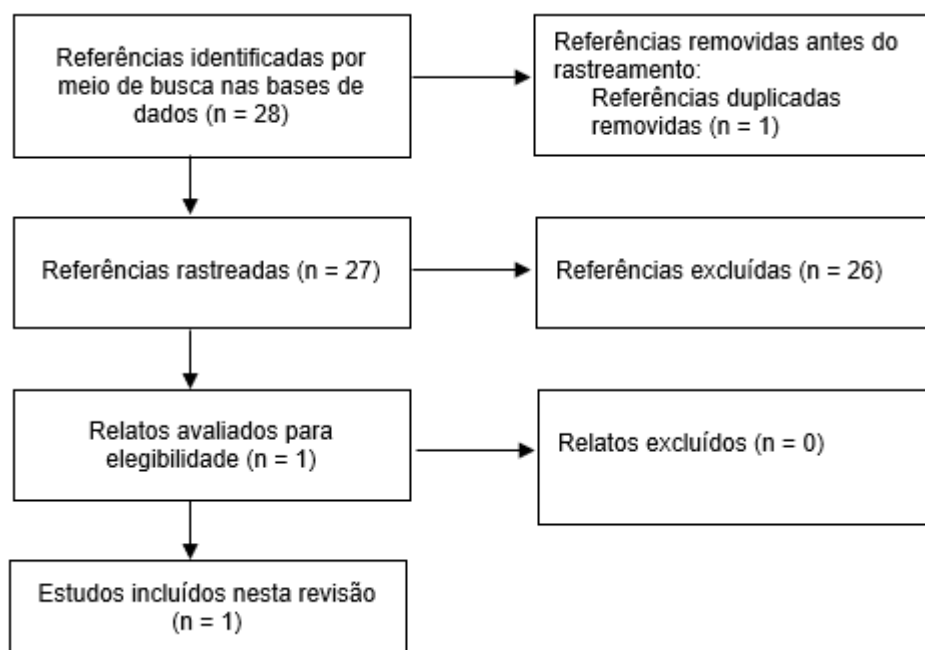


Figura Y. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso do omeprazol para o tratamento do refluxo gastroesofágico na ES

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of bias in non-randomised studies (ROBINS-I)* ³⁰ em estudo de um único braço, como descrito por Jullien et al ³³. Eventuais discordâncias entre os avaliadores quanto ao julgamento do estudo foram resolvidas em consenso ou, se necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Os desfechos relatados no estudo incluído por meio de variáveis contínuas foram apresentados por meio de DM entre os grupos (estimativa do pós-pré intervenção) com IC de 95%. As variáveis dicotômicas foram sumarizadas usando RR com IC de 95%.

Resumo das evidências:

Um estudo avaliou os efeitos do omeprazol no tratamento do refluxo gastroesofágico em indivíduos com ES. Neste estudo ³², vinte e cinco pacientes com ES e doença do refluxo gastroesofágico grave foram tratados com 20 a 80 mg de omeprazol por dia por até 5 anos. O tempo com pH abaixo de 4 durante a pHmetria ambulatorial de 24 h foi de 36% na pré-entrada (10-97%, mediana e intervalo) e 13% (6-41%) após, pelo menos, 6 meses de tratamento com omeprazol. Descobriu-se que treze pacientes tinham refluxo gastroesofágico residual, apesar de estarem em tratamento.

O risco de viés geral do estudo foi julgado como crítico. Foi considerado haver moderado risco de viés por desvio das intervenções pretendidas e mensuração do desfecho e risco crítico de viés para confundidores. A avaliação completa do risco de viés deste estudo é apresentada na Figura Z.

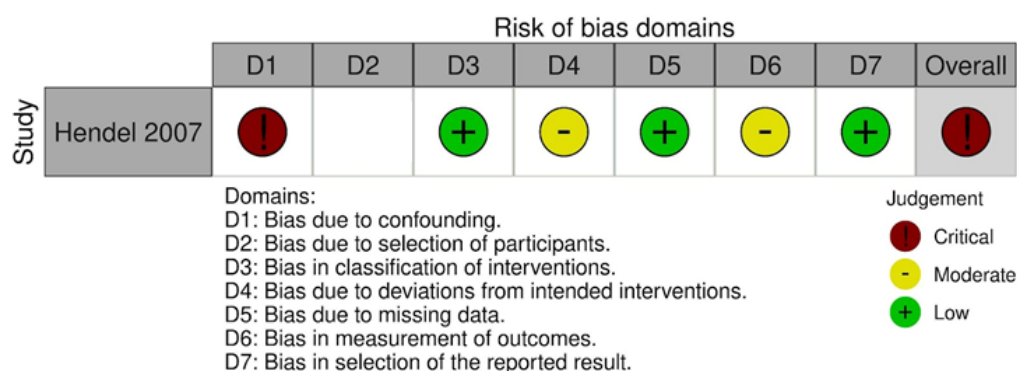


Figura Z. Risco de viés do estudo incluído avaliando o uso do omeprazol para o tratamento do refluxo gastroesofágico na ES.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que esta atualização deveria manter a recomendação que já constava do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017.

Considerações gerais e para implementação

Critérios de Exclusão:

- História de hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula.

O Quadro A1 apresenta os resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os principais desfechos.

Quadro AI. Omeprazol para o tratamento do refluxo gastroesofágico em pacientes com ES

Avaliação da certeza da evidência							Efeito (Omeprazol)	Certeza da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Phmetria; ³²								
1	Observacional	muito grave^a	não grave	não grave	grave^b	nenhum	O tempo com pH abaixo de 4 durante a pHmetria ambulatorial de 24 h foi de 36% na pré-entrada (10-97%, mediana e intervalo) e 13% (6-41%) após pelo menos 6 meses de tratamento com omeprazol; 25 participantes (braço único); 1 estudo ³²	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio clínico randomizado;

Explicações

a.Reduzido um nível devido à presença de limitações metodológicas (um estudo com risco de viés geral crítico - moderado risco de viés por desvio das intervenções pretendidas e mensuração do desfecho e risco crítico de viés para confundidores).

b.Reduzido um nível devido à presença de tamanho amostral reduzido

Referências

32.Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6(5):565–77.



REFERÊNCIAS

1. Group. GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, [Internet]. 2004;328:1490. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
2. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5.
3. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSIS trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov;79(11):1478–84.
4. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun;380(26):2518–28.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). 2021. Available from: [Available from: www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
6. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):625–31.
7. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271–80.
8. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD open* [Internet]. 2017 Jul 28;3(2):e000384–e000384. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879049>
9. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Umemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M SS. Safety and Efficacy of Rituximab for Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Parallel-Group Comparison, Investigators Initiated Confirmatory Randomized Clinical Trial (DESIRE Study) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(suppl 10).
10. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec;57(12):2106–13.



11. Owen C, Ngian G-S, Elford K, Moore O, Stevens W, Nikpour M, et al. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):170–6.
12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):205–12.
13. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1595–9.
14. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleeup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708–19.
15. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):207–16.
16. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3962–70.
17. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun;354(25):2655–66.
18. Rahman, M.N.; Islam, M.N.; Hassan, M.; Islam MA. Efficacy and safety of 25 mg methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(0):274.
19. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1351–8.
20. Van den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, Rasker JJ, Van Lier HJJ, Van De Putte LBA. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a



- 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial.
Rheumatology. 1996;35(4):364–72.
21. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud’s phenomenon. Cochrane database Syst Rev. 2017 Dec;12(12):CD000467.
 22. Kahan A, Weber S, Amor B, Menkes CJ, Hodara M, Degeorges M. Nifedipine and Raynaud’s phenomenon associated with connective tissue diseases. Int Angiol. 1985;4(2):221–3.
 23. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225–34.
 24. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1841–7.
 25. Hachulla E, Hatron P, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. OP0058 Efficacy of Sildenafil on Ischaemic Digital Ulcer Healing in Systemic Sclerosis: The Placebo-Controlled Seduce Study. Ann Rheum Dis. 2015 May 20;74.
 26. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud’s phenomenon resistant to vasodilatory therapy. Circulation. 2005 Nov;112(19):2980–5.
 27. Pérez Campos D, Estévez Del Toro M, Peña Casanovas A, González Rojas PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez Rojas AR. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? Reumatol Clin. 2012;8(2):58–62.
 28. Domiciano DS, Bonfá E, Borges CTL, Kairalla RA, Capelozzi VL, Parra E, et al. A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. Clin Rheumatol. 2011 Feb;30(2):223–9.
 29. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TAJ. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990 Sep;113(5):352–7.
 30. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;355:i4919.
 31. Vera Lastra O, Rodríguez Molinar LE, Normandia Almeida A, Rodríguez Alejandro A, Lira Carreón CE, Jara LJ, et al. Utilidad de la eritromicina en la gastroparesia por esclerodermia. Estudio comparativo con metoclopramida. Rev mex Reum. 2001;361–6.

32. Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(5):565–77.
33. Jullien S, Ryan H, Modi M, Bhatia R. Six months therapy for tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9).



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**