



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Efeito da Terapêutica Biotecnológica nas Manifestações Extra-Articulares na Espondilite Anquilosante

Ana Luísa Rodrigues Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Cláudia Cristiana de Carvalho Vaz Pessoa
Co-orientador: Dr. Luís Pedro Bolotinha de Sousa Inês

Covilhã, Abril de 2017

Dedicatória

Aos meus pais, Emília e Manuel Carlos.

São o meu porto seguro e a minha força.

O vosso amor e dedicação são a minha maior inspiração.

Sem vocês não seria possível.

Agradecimentos

Chega ao final mais uma etapa e é com um sentimento de satisfação que olho para trás e revejo o caminho percorrido até aqui. Foram tempos de crescimento e de uma profunda aprendizagem. Um caminho que exigiu perseverança e empenho mas pautado de momentos de felicidade e conquista. Deixo o meu sincero agradecimento a quem me acompanhou neste percurso e me ajudou a chegar até aqui.

À minha orientadora, Dra. Cláudia Vaz, que aceitou o meu pedido para colaborar neste projeto e o tornou possível. Obrigada pelo tempo que sempre teve para mim, pela partilha de conhecimentos e motivação que sempre me deu durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Luís Inês, pelo empenho e interesse que sempre demonstrou. Obrigada por todos os ensinamentos que me transmitiu, pelo rigor e pelo importante papel que teve para a concretização deste projeto.

À Daniela, pela partilha em tempos de trabalho e de lazer. Obrigada pela compreensão, palavra amiga e toda a ajuda.

Ao Hélder, por tornar o caminho mais leve. Obrigada pela paciência, pelos sorrisos e carinho.

Aos amigos que estiveram sempre presentes. Obrigada por enriquecerem esta jornada e pelo apoio.

Ao meu irmão, Alexandre, por acreditar sempre em mim. Obrigada pela força, companheirismo e amizade incondicional.

Ao meu avô, Adelino, pelo carinho e orgulho que tinha em mim e a quem eu gostaria de poder mostrar estas palavras.

Aos meus pais, por tudo. Pelo que são, por me encorajarem a ser sempre melhor e, sobretudo, pelo vosso amor. Tudo o que sou é graças a vocês, muito obrigada.

Resumo

Introdução: Os fármacos biotecnológicos anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol) são eficazes e estão aprovados no tratamento da artrite da espondilite anquilosante (EA). No entanto, a evidência é escassa acerca da eficácia destes medicamentos nas manifestações extra-articulares da EA, nomeadamente da uveíte, doença intestinal inflamatória (DII) e dactilite.

Objectivos: Analisar a evidência existente acerca da potencial eficácia dos fármacos biotecnológicos aprovados para a EA na uveíte, DII e dactilite associadas a esta patologia.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura usando as bases de dados PubMed e Cochrane Library. Foram incluídos os estudos aleatorizados controlados (EAC), meta-análises e estudos observacionais (EO) existentes acerca do objectivo do estudo.

Resultados: Foram identificados e incluídos 50 estudos (17 EAC, 6 meta-análises e 27 EO). Uma meta-análise identificou uma incidência de uveíte menor nos pacientes tratados com etanercept em comparação com o placebo (8,6 e 19,3 por 100 pacientes/ano, respetivamente; $p=0,03$). Nos EAC, a incidência de uveíte sob infliximab, etanercept ou certolizumab variou entre 0,9-2,9% enquanto sob placebo foi 2,8-8,6%, em estudos com duração entre 12-24 semanas. Não foi reportada a incidência de uveíte nos EAC com adalimumab ou golimumab. Num EO que comparou os vários fármacos anti-TNF α , verificou-se que o risco de desenvolver de uveíte foi 1,9 vezes maior nos pacientes sob etanercept em comparação com o adalimumab ($p=0,0223$) e que o risco não é diferente entre o adalimumab e o infliximab. Noutro EO com administração de infliximab e etanercept verificou-se maior incidência de eventos de uveíte sob etanercept (8,0%) do que com infliximab (4,0%). Em EO, a incidência de eventos de uveíte em pacientes tratados com infliximab, etanercept ou adalimumab foi entre 0,0-29,6%, em estudos com duração entre 0,2-7 anos. Em EAC, a incidência de eventos de DII sob etanercept, adalimumab ou certolizumab foi 0,0-1,1%, enquanto sob placebo foi 0,0-0,9%, em estudos com duração entre 18-24 semanas. Nos EAC com infliximab e golimumab não foi reportada a incidência de DII. Em EO, a incidência de eventos de DII em pacientes tratados com etanercept ou adalimumab foi entre 0,6-7,7%, em estudos com duração entre 3,7 -7 anos. Nenhum estudo apresentou resultados relativamente à dactilite.

Conclusões: A eficácia da terapêutica anti-TNF α nas manifestações extra-articulares da EA está sub-reportada. As informações disponíveis sugerem eficácia de infliximab, adalimumab e certolizumab pegol na uveíte associada à EA, e do certolizumab pegol na DII. Não há evidência disponível acerca da eficácia dos fármacos anti-TNF α na dactilite associada à EA.

Palavras-Chave

Espondilite Anquilosante, Terapêutica Biotecnológica, Manifestações Extra-Articulares.

Abstract

Introduction: The anti-TNF α biotechnological drugs (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and certolizumab pegol) are effective and are approved for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) arthritis. However, evidence regarding the efficacy of these drugs in the extra-articular manifestations of AS, namely uveitis, inflammatory bowel disease (IBD) and dactylitis is scarce.

Objectives: To analyze evidence on efficacy of anti-TNF α drugs approved for AS treatment in uveitis, IBD and dactylitis associated with AS.

Methods: A systematic literature review was performed using the PubMed and Cochrane Library databases. Randomized controlled trials (RCT), meta-analyses and observational studies (OS) about the purpose of the study were included.

Results: Fifty studies (17 RCT, 6 meta-analyses and 27 OS) were identified and included. A meta-analysis identified a lower incidence of uveitis in patients treated with etanercept compared to placebo (8.6 and 19.3 per 100 patients / year, respectively; $p = 0.03$). In the RCT, the incidence of uveitis under infliximab, etanercept or certolizumab ranged from 0.9-2.9% while under placebo was 2.8-8.6% in studies lasting 12-24 weeks. The incidence of uveitis in RCT with adalimumab or golimumab has not been reported. In an OS that compared the various anti-TNF α drugs, it was found that the risk of developing uveitis was 1.9 times higher in patients under etanercept compared to adalimumab ($p = 0.0223$) and that the risk is not different between adalimumab and infliximab. In another OS with administration of infliximab and etanercept, there was a higher incidence of uveitis events under etanercept (8.0%) than with infliximab (4.0%). In OS, the incidence of uveitis events in patients treated with infliximab, etanercept or adalimumab was between 0.0-7.7% in studies ranging from 0.2-7 years. In RCT, the incidence of IBD events under etanercept, adalimumab or certolizumab was 0.0-1.1%, while under placebo was 0.0-0.9% in studies lasting between 18-24 weeks. In the RCT with infliximab and golimumab, the incidence of IBD was not reported. In OS, the incidence of IBD events in patients treated with etanercept or adalimumab was between 0.6-7.7% in studies ranging from 3.7 -7 years. No studies have reported results for dactylitis.

Conclusions: The efficacy of anti-TNF α therapy in extra-articular manifestations of AS is underreported. Available information suggests efficacy of infliximab, adalimumab and certolizumab pegol in uveitis associated with AS, and certolizumab pegol in IBD. There is no available evidence about the efficacy of anti-TNF α drugs in dactylitis associated to AS.

Key-words

Ankylosing spondylitis, Biotechnological drugs, Extra-articular manifestations.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	viii
Abstract	ix
Key-words	x
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	19
2. Métodos	23
3. Resultados	25
3.1. <i>Manifestações extra-articulares em meta-análises com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante</i>	25
3.2. <i>Uveíte em estudos com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante</i>	26
3.2.1. Uveíte em estudos com Infliximab na Espondilite Anquilosante	27
3.2.2. Uveíte em estudos com Etanercept na Espondilite Anquilosante	28
3.2.3. Uveíte em estudos com Adalimumab na Espondilite Anquilosante	30
3.2.4. Uveíte em estudos com Golimumab na Espondilite Anquilosante	31
3.2.5. Uveíte em estudos com Certolizumab Pegol na Espondilite Anquilosante	32

<i>3.3. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com terapia biotecnológica Espondilite Anquilosante</i>	<i>34</i>
3.3.1. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Infliximab na Espondilite Anquilosante	34
3.3.2. Doença intestinal inflamatória em estudos com Etanercept na Espondilite Anquilosante	35
3.3.3. Doença Intestinal Inflamatória em estudo com Adalimumab na Espondilite Anquilosante	37
3.3.4. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Golimumab na Espondilite Anquilosante	38
3.3.5. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Certolizumab Pegol na Espondilite Anquilosante	38
<i>3.4. Dactilite em estudos com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante</i>	<i>40</i>
<i>3.5. Manifestações extra-articulares em estudos observacionais em que é administrado mais que um fármaco da terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante</i>	<i>40</i>
4. Discussão	41
Conclusão	47
Bibliografia	49

Lista de Figuras

Figura 1 -Diagrama de seleção dos estudos incluídos para revisão sistemática. 23

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sumário dos dados principais de estudos aleatorizados controlados e estudos observacionais referentes à uveíte na EA, onde estão descritas as percentagens de pacientes com eventos. 33

Tabela 2. Sumário dos dados principais de estudos aleatorizados controlados e estudos observacionais referentes à DII na EA, onde estão descritas as percentagens de pacientes com eventos. 39

Lista de Acrónimos

ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosing Spondylitis
ASAS	The Assessment of SpondyloArthritis International Society
DII	Doença Intestinal Inflamatória
EA	Espondilite Anquilosante
EAC	Estudos Aleatorizados Controlados
EO	Estudos Observacionais
IBD	Intestinal Bowel Disease
OS	Observational Studies
RCT	Randomized Controlled Trials
TNFα	Factor de Necrose Tumoral α

1. Introdução

A espondilite anquilosante (EA) é uma forma de artrite crónica inflamatória caracterizada por sacroiliíte, entesite e uma propensão marcada para a fusão das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral. Faz parte da família das espondilartropatias e é distinguida pela inflamação ou fusão das articulações sacroilíacas e pela maior prevalência de anquilose vertebral. (1) Os sintomas clínicos mais típicos da EA são a dor, a rigidez articular e a perda da mobilidade da coluna vertebral, o que conseqüentemente se traduz em défices e diminuição da qualidade de vida. (2)

A prevalência de EA situa-se entre 0,1% e 0,8%, sendo que o género masculino é cerca de 3 vezes mais afetado que o género feminino. (2) Aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem os seus primeiros sintomas antes de atingirem 30 anos de idade e menos de 5% apresenta-se com sintomas iniciais depois dos 45 anos de idade. (2, 3)

As alterações mais avançadas nas articulações sacroilíacas, visíveis em radiografia, são a base dos critérios de classificação de Nova Iorque Modificados (4) para a EA. Estas alterações podem levar anos a surgir radiograficamente pois traduzem as conseqüências da inflamação e não a inflamação em si, o que limita os critérios de classificação por potencialmente excluir pacientes numa fase inicial da doença. Deste modo, a ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society) propôs critérios de classificação que são aplicáveis tanto aos pacientes numa fase inicial como aqueles numa fase tardia da doença, todos incluídos sobre o termo de espondilartrite axial. (5)

Além do envolvimento axial e do predomínio da inflamação das articulações sacroilíacas, a EA pode ser acompanhada de manifestações extra-articulares que se desenvolvem durante o curso da doença. Os pacientes com EA que desenvolvem estas manifestações utilizam maiores recursos de saúde, comparados com aqueles que não desenvolvem. (6)

As manifestações extra-articulares da EA focadas nesta revisão sistemática são: uveíte, doença intestinal inflamatória (DII) e dactilite. A escolha destas manifestações extra-articulares para revisão deve-se ao facto de atualmente serem temáticas pouco estudadas e com implicações diretas na qualidade de vida dos pacientes, para as quais urge encontrar soluções clínicas.

A uveíte surge em cerca de 26% dos pacientes com EA, existindo estudos que referem que entre 25% a 50% dos pacientes experienciam pelo menos um episódio de uveíte durante o curso da doença. Trata-se de uma inflamação do olho dolorosa e muitas vezes recorrente. É

uma das causas de cegueira, com maior potencial de prevenção em todo o mundo, além disso tem um impacto negativo na qualidade de vida relacionada com a saúde. (6)

A DII que engloba a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa, surge em cerca de 7% dos pacientes com EA. (6)

A Dactilite corresponde a um edema difuso de todo um dedo, resultante da inflamação dos tecidos moles, incluindo a bainha dos tendões e das articulações adjacentes, dando um aspeto característico ao dedo, o chamado “dedo em salsicha”. Se não identificada pode levar a anquilose óssea.

Nos últimos anos, a terapêutica biotecnológica veio modificar a abordagem aos pacientes com EA. A utilização de medicamentos biotecnológicos apresenta benefícios importantes na qualidade de vida dos doentes, recuperação funcional e potencialmente na prevenção do dano crónico causado pela doença. (7)

Os medicamentos biológicos aprovados pelo infarmed para o tratamento da EA são os inibidores do Factor de Necrose Tumoral (TNF α): Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab. (7)

O Infliximab, Adalimumab, Golimumab e Certolizumab pegol são anticorpos monoclonais, que se ligam especificamente às formas solúveis e ligadas à membrana do TNF α (Factor de Necrose Tumoral α). O Etanercept, por sua vez, trata-se de uma proteína de fusão que se liga ao TNF α solúvel. A ligação destes inibidores do TNF α , levam à neutralização do TNF α e previne a sua interação com as células inflamatórias, o que ajuda a inibir o processo inflamatório subjacente. (8)

Tanto o Adalimumab, como o Golimumab e o Certolizumab pegol são anticorpos monoclonais com uma sequência totalmente humana, o Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, ou seja, é derivado de murino com certas regiões que foram substituídas por componentes humanas. (8)

O Certolizumab pegol apresenta uma diferença em relação aos restantes anticorpos monoclonais uma vez que não possui a porção Fc do anticorpo, mas apenas o fragmento Fab do anticorpo anti-TNF α monoclonal. (8)

Todos são administrados de forma subcutânea, excepto o Infliximab cuja administração é por via endovenosa. (8)

O tratamento com estes medicamentos é efetivo e leva a melhorias significativas em vários parâmetros clínicos da actividade da EA. (9) No entanto, a evidência acerca da potencial eficácia destes medicamentos nas manifestações extra-articulares da EA, nomeadamente em

relação à uveíte e DII, é classificada como de muito baixa qualidade pelo American College of Rheumatology. (1)

Segundo as recomendações do ACR para o tratamento da uveíte é preconizado o adalimumab ou infliximab em detrimento do etanercept. Para o tratamento da DII é recomendado o uso de todos os anticorpos monoclonais mas não do etanercept. Em relação aos anticorpos monoclonais no tratamento da DII, o ACR admite menores riscos de recorrências ou novo início de doença com o uso de infliximab e adalimumab, no entanto, a evidência é considerada de muito baixa qualidade. (1) Quanto à dactilite não é fornecida nenhuma informação sobre o efeito da terapia biológica nesta manifestação.

A evidência sobre o efeito da terapia biotecnológica nas manifestações extra-articulares é de muito baixa qualidade e no caso da dactilite não existente. São situações clínicas com necessidades de tratamento não satisfeitas com fármacos sintéticos, e com implicações na qualidade de vida dos pacientes com EA. É por isso necessário estudar os potenciais efeitos destes medicamentos nestas complicações da EA. Uma vez que se tratam de diferentes moléculas é importante perceber o efeito de cada um deles em cada manifestação extra-articular, para inferir acerca da sua eficácia.

Dada a importância desta temática, foi realizada uma revisão sistemática com o objectivo de analisar a evidência científica existente acerca da potencial eficácia da terapia biotecnológica aprovada para a EA (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol) nas manifestações extra-articulares desta patologia (uveíte, DII e dactilite) em comparação com o placebo.

Dada a escassez de estudos aleatorizados controlados em dupla ocultação com a comparação destes fármacos com o placebo e meta-análises que reportem dados acerca das manifestações extra-articulares na EA foram também incluídos estudos observacionais nesta revisão sistemática.

2. Métodos

O processo de pesquisa bibliográfica sistemática foi feito a partir das bases de dados: PubMed (www.pubmed.gov) e Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com>), utilizando os seguintes termos de pesquisa: “spondylitis, ankylosing”, “infliximab”, “etanercept”, “adalimumab”, “golimumab” e “certolizumab pegol”.

Os tipos de estudo incluídos para revisão foram os seguintes: ensaios clínicos de fase 2,3 e 4, ensaios aleatorizados controlados, estudos observacionais e meta-análises. O horizonte temporal da pesquisa foi definido desde 1 de Janeiro de 1985 a 21 de Setembro de 2016. Este espaço temporal alargado deve-se à necessidade de incluir todos os ensaios clínicos relevantes realizados acerca dos fármacos biológicos aprovados para o tratamento da EA. Foram pesquisados estudos em Inglês, Português e Castelhana.

Durante a realização da pesquisa nas bases de dados verificou-se que os resultados das pesquisas eram os mesmos em ambas, sendo os estudos apresentados duplicados. Deste modo na pesquisa, foi obtido um total de 203 artigos diferentes. Na Figura 1 é apresentado o diagrama da seleção dos estudos. Quando o título do estudo pareceu relevante, o seu abstract foi revisto para possibilidade de inclusão. Da totalidade dos estudos, 83 foram excluídos pelo título e 62 excluídos pelo abstract, obtendo-se um total de 58 artigos potencialmente relevantes para inclusão. Os 58 artigos foram avaliados detalhadamente e destes 12 foram excluídos por não apresentarem informações relevantes.

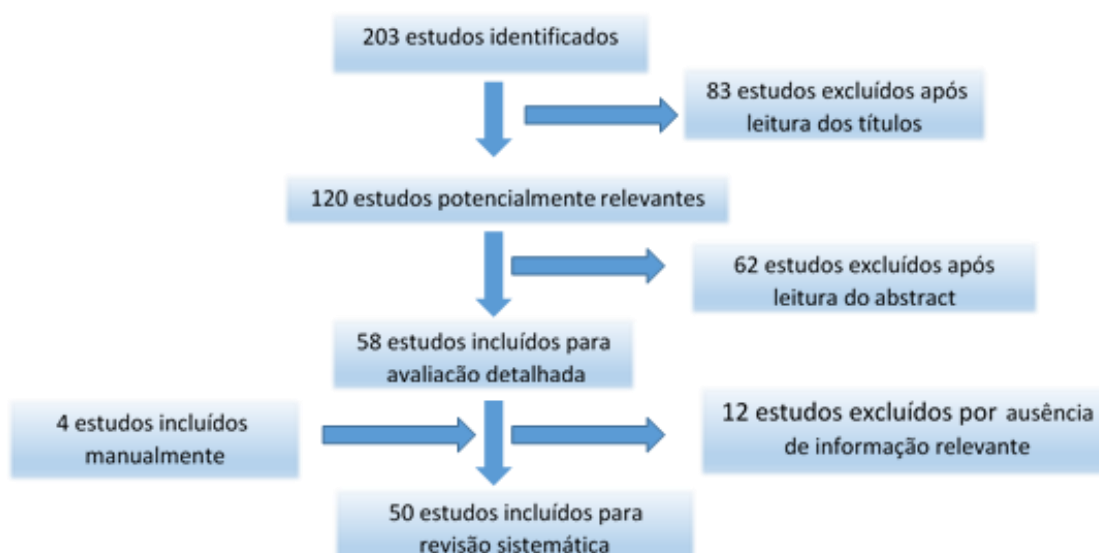


Figura 1 -Diagrama de seleção dos estudos incluídos para revisão sistemática.

A pesquisa foi suplementada através de pesquisa manual da bibliografia dos estudos incluídos pela pesquisa nas bases de dados, para assegurar que todos os estudos relevantes fossem incluídos. Deste modo foram adicionados mais 4 estudos à pesquisa. A pesquisa resultou assim em 50 estudos que foram incluídos para revisão sistemática.

O processo de recolha de informação e pesquisa de estudos decorreu desde o dia 1 de Agosto de 2016 a 21 de Setembro de 2016.

3. Resultados

Foram incluídas 6 meta-análises (2, 3, 9-12) e 17 estudos aleatorizados controlados em dupla ocultação em que é administrado um dos fármacos biotecnológicos para tratamento da EA ou placebo como comparador. (13-29) Na totalidade dos ensaios clínicos participaram 3120 pacientes. Foram também incluídos 27 estudos observacionais (6, 30-55), 2 destes estudos observacionais são tratados num capítulo apenas relativo aos mesmos uma vez que nestes é administrado mais do que um fármaco. (6, 55) Um dos estudos aleatorizados controlados teve uma extensão aberta, cujos dados são incluídos nos estudos observacionais. (28) Na totalidade dos estudos observacionais que apenas se referem a um dos fármacos participaram 2104 pacientes. (30-54). No final da secção relativa à uveíte e da DII foram incluídas, respetivamente a Tabela 1 e a Tabela 2 que sumariam os principais resultados acerca destas patologias.

3.1. Manifestações extra-articulares em meta-análises com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante

Relativamente às meta-análises, 2 referem-se à administração de etanercept em pacientes com EA (10, 12); 1 refere-se à administração de adalimumab (2), 2 referem-se à utilização de toda a terapia biotecnológica aprovada para o tratamento da EA (3, 9); e uma à utilização de etanercept, infliximab e adalimumab. (11)

Relativamente às meta-análises que se referem à utilização de etanercept, uma delas incluiu 40 estudos aleatorizados controlados em dupla ocultação para investigar a eficácia e segurança da administração de etanercept em pacientes com EA (10), mas não reporta qualquer informação acerca de manifestações extra-articulares nem quanto ao potencial efeito da terapia com etanercept nestas.

A outra meta-análise tem como objetivo identificar a incidência de uveíte com administração de terapia com etanercept nos pacientes com EA. (12) Para isso, utilizaram ensaios clínicos em que era comparada terapia com etanercept versus placebo e estudos abertos não controlados. Neste estudo verificou-se que nos ensaios clínicos em dupla ocultação e controlados com placebo, a incidência de uveíte é menor nos pacientes sob terapia com etanercept do que com placebo (incidência de 8,6 e 19,3 por 100 pacientes por ano, respetivamente; p value= 0,03). Concluíram também que a taxa de incidência de uveíte a longo prazo (incluindo estudos abertos) não aumentou com o uso de etanercept (12 eventos por 100 pacientes/ano).

Quanto à meta-análise referente à terapia com adalimumab (2) tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com adalimumab comparativamente ao placebo

em pacientes com EA. Para isso foram utilizados 8 ensaios clínicos aleatorizados controlados em dupla ocultação e em que o comparador da terapia com adalimumab é o placebo. Esta meta-análise não reporta qualquer informação acerca de manifestações extra-articulares da EA nem quanto à potencial eficácia da terapia com adalimumab nestas.

As três meta-análises restantes (3, 9, 11) utilizam estudos aleatorizados controlados comparando a terapia biológica com o placebo em pacientes com EA com o objetivo de avaliar a eficácia e evidência clínica desta terapia na EA. Uma apenas diz respeito à terapia com etanercept, infliximab e adalimumab (11) e incluiu 11 estudos, as outras duas dizem respeito à utilização de certolizumab pegol, adalimumab, infliximab, etanercept e adalimumab. Uma delas incluiu 20 estudos (9) e a outra 27 (3).

Nenhuma das três reporta qualquer informação acerca de manifestações extra-articulares da EA nem quanto à potencial eficácia da terapia biológica nestas manifestações.

3.2. Uveíte em estudos com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante

Nos ensaios clínicos, 14 dos 17 reportam história prévia de uveíte à entrada (13-18, 20-22, 24-28), apenas 6 dos 17 estudos reportam os eventos de uveíte no decurso do ensaio. (15, 19, 25-28).

A percentagem mediana de pacientes que apresentaram história prévia de uveíte à entrada em estudos aleatorizados controlados é de 34,4% (2,9% (22) - 46,4% (27)).

Nos 6 estudos que reportam eventos de uveíte durante o ensaio, a percentagem mediana de pacientes com eventos de uveíte foi de 2,5% (0,0% (27) - 5,8% (28)). Para os doentes que receberam terapêutica biológica a mediana foi de 1,8% e para os pacientes que receberam placebo a mediana foi de 4,0%. Não é reportada nenhuma análise de diferença estatística entre os pacientes que receberam biológico versus placebo. O tempo mediano de seguimento nestes estudos foi de 12 semanas.

Quanto aos estudos observacionais, dos 25 incluídos, 14 reportam história prévia de uveíte (30, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 45-49, 51, 53) e 15 estudos reportam ocorrência de casos de uveíte. (30, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 42, 43, 45, 48-50, 53, 54)

É importante referir que dos 25 estudos observacionais incluídos nesta revisão, 20 são extensões abertas de ensaios clínicos. (30-40, 42-46, 48, 51-53).

Para cálculo da mediana apresenta-se o valor da percentagem de pacientes com história prévia de uveíte à entrada no estudo, quando os valores reportados se referem ao início do

estudo observacional. Deste modo, a mediana da percentagem de pacientes que apresentaram história prévia de uveíte à entrada em estudos observacionais foi calculada apenas com 12 estudos (30, 33, 36, 41, 42, 45-49, 51, 53) e é de 30,5% (17,4% (51) - 44,7% (36)).

Nos estudos observacionais a mediana de pacientes com eventos de uveíte durante os estudos foi de 3,6%. O tempo máximo de seguimento foi de 7 anos (31) e o mínimo de 12 semanas (50).

3.2.1. Uveíte em estudos com Infliximab na Espondilite Anquilosante

Dos estudos aleatorizados controlados incluídos nesta revisão, 5 são estudos que se referem à utilização de infliximab nos participantes tendo como comparador o placebo. (14, 16, 17, 20, 27)

Todos eles reportam a percentagem de pacientes com uveíte à entrada no estudo, sendo que a percentagem mediana de pacientes com história prévia de uveíte é de 34,2% (7,7% (16) - 46,4% (27)).

Apenas 1 estudo reporta informação sobre eventos de uveíte durante o ensaio. (27) Neste estudo de 12 semanas, que incluía um total de 69 pacientes, 34 pacientes receberam infliximab e 35 placebo. A percentagem de pacientes com história prévia de uveíte era de 46,4%, sendo que no grupo que recebeu infliximab era de 50% e no grupo que recebeu placebo 43%. Foram reportados, ao longo do ensaio, 4 pacientes com eventos de uveíte (5,8%): 1 paciente no grupo que recebeu infliximab (2,9%) e os restantes 3 no grupo placebo (8,6%).

Quanto aos 8 estudos observacionais referentes ao Infliximab (32, 34, 36-39, 41, 49), destes, apenas 5 se referem a eventos de uveíte. (34, 36, 37, 39, 49)

De entre estes 8, 6 são extensões abertas de ensaios clínicos. Os estudos (32, 34, 36-38) são extensões do ensaio clínico (27) e o estudo (39) é uma extensão do ensaio clínico (14).

Reportando-nos à história prévia de uveíte à entrada dos estudos observacionais, que nos é dada apenas em 3 estudos (36, 41, 49), a mediana de pacientes com história prévia de uveíte à entrada é de 30,8%.

A ocorrência de eventos de uveíte durante os estudos foi apenas reportada em 5 deles. (34, 36, 37, 39, 49).

Nas 5 extensões (32, 34, 36-38) do estudo aleatorizado controlado (27) foram reportados apenas 2 pacientes com eventos de uveíte em 5 anos de seguimento: 1 ocorreu no 1º ano na extensão aberta em que continuou a ser administrado infliximab (37), e outro no 3º

ano de tratamento com infliximab (34), sendo que no 4º e 5º ano de continuação de tratamento com infliximab não ocorreu nenhum caso. Iniciaram a primeira extensão, 65 participantes (37) e iniciaram a última extensão 38 participantes. (36) Temos assim uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte de 3,1%.

Na extensão (39), do ensaio clínico (14), com a duração de 2 anos, ocorreram eventos de uveíte em apenas 2 pacientes em tratamento com infliximab, com um número total de participantes de 279, havendo assim uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte de 0,72%. Neste mesmo estudo ambos os casos de uveíte ocorreram após aumento da dose de infliximab de 5mg/kg para 7,5mg/kg.

Quanto aos restantes 2 estudos observacionais referentes ao infliximab (41, 49), apenas um deles reporta eventos de uveíte e refere que em 2 anos de tratamento num total de 19 pacientes, com infliximab 5mg/kg até às 56 semanas e posterior redução para 3 mg/kg durante o 2º ano não ocorreram casos de uveíte. (49)

3.2.2. Uveíte em estudos com Etanercept na Espondilite Anquilosante

Os estudos aleatorizados controlados que se referem à utilização de etanercept, tendo como comparador o placebo são 6. (15, 23-26, 28) Destes, 1 estudo não reporta a percentagem de pacientes com história prévia de uveíte à entrada. (23) A mediana da percentagem de pacientes com história de uveíte à entrada no estudo nos outros 5 estudos é de 29,6% (10,4% - 33,3%). (15, 24-26, 28)

Apenas 4 ensaios clínicos reportam eventos de uveíte durante o estudo e que apresentam uma mediana de duração de 12 semanas. (15, 25, 26, 28) Sendo que o estudo de maior duração tem 24 semanas (25) e o de menor duração 6 semanas. (28) Este último estudo, apresenta uma fase aberta discutida com os estudos observacionais referentes à administração de etanercept.

A mediana de participantes nestes estudos foi de 180,5 participantes, sendo que o estudo com menos participantes incluía 30 participantes (28) e o estudo com mais participantes incluía 356. (15) Nestes estudos, a mediana de pacientes com eventos de uveíte foi de 1,9%. Sendo que, no grupo de participantes a que foi administrado etanercept a mediana foi de 1,1% e no grupo a que foi administrado placebo 3,5%.

Após pesquisa sistemática foram incluídos 10 estudos observacionais referentes à administração de etanercept (30, 31, 33, 42, 43, 45, 46, 48, 50, 54) em pacientes com EA. Dos 10 estudos incluídos, 8 são extensões abertas de estudos aleatorizados controlados. Os estudos observacionais (30, 31, 33) são extensões abertas do ensaio clínico (28) que por apresentar uma

parte observacional os dados dessa mesma parte são agora aqui referenciados. Os estudos (42, 43) são extensões abertas do ensaio clínico (25); os estudos (45, 48) são extensões abertas do ensaio clínico (26) e o estudo (46) é uma extensão aberta do ensaio clínico (24).

Quanto à história prévia de uveíte à entrada em estudos observacionais, esta apenas é reportada em 6 estudos (30, 31, 33, 42, 45, 46, 48). No entanto, tal como acontece em relação aos estudos observacionais referentes ao infliximab, uma vez que 8 dos 10 estudos observacionais incluídos são extensões de ensaio clínicos conseguimos obter a partir do ensaio clínico que lhes deu origem, se reportada, a percentagem de participantes com história prévia de uveíte à entrada no estudo.

Acerca das extensões abertas (30, 31, 33) é reportada a informação que no ensaio clínico inicial a percentagem de participantes com história prévia de uveíte foi de 26,7%. Estas extensões reportam a administração de etanercept até 7 anos de seguimento (31). No estudo inicial (28) entraram 30 pacientes, iniciaram as extensões abertas 26 pacientes e terminaram os 7 anos de seguimento 16 pacientes. Durante os 7 anos de seguimento é reportada a informação de que ocorreram 7 pacientes com eventos de uveíte, o que nos dá uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte de 26,9%.

Quanto às extensões abertas (42, 43), tal como nas extensões anteriores a percentagem de participantes com história de uveíte é reportada no ensaio clínico inicial (25) e é de 29,6% no total de 277 pacientes. As extensões de seguimento reportam até às 192 semanas, durante este tempo no total de pacientes que recebeu etanercept no estudo randomizado controlado ou nas extensões (267 pacientes) foram reportados 72 casos de uveíte (27,0%).

Relativamente às extensões (45, 48), ambas reportam a percentagem de participantes com história prévia de uveíte à entrada no estudo e também fornecem dados acerca desta percentagem e da ocorrência de eventos de uveíte durante o ensaio clínico inicial. (26) Neste mesmo estudo os participantes com história prévia de uveíte eram 33,3% do total, e em 3 pacientes ocorreram eventos de uveíte sendo que 1 paciente pertencia ao grupo que recebeu etanercept (2,2%) e 2 pacientes ao grupo que recebeu placebo (5,1%). Na primeira extensão aberta que reporta até às 96 semanas (45), mais 10 pacientes reportam ocorrência de eventos de uveíte. Na última extensão aberta, (48) que reporta até aos 5 anos, 12 pacientes reportam eventos de uveíte, dos quais 2 pacientes tiveram também eventos de uveíte na primeira extensão aberta.

No total dos 5 anos ocorreram casos de uveíte em 23 pacientes, sendo que 2 destes pacientes receberam placebo. Todos os pacientes que receberam placebo, entraram na primeira extensão aberta, tendo recebido etanercept, desde modo pode-se concluir que em 23 pacientes ao longo dos 5 anos ocorreram eventos de uveíte, o que totaliza uma percentagem de pacientes com uveíte de 27,4%.

Quanto à extensão aberta (46) do estudo aleatorizado controlado (24), este estudo observacional reporta a percentagem de pacientes com história prévia de uveíte à entrada no estudo que é de 31,2%, no entanto, tal como o ensaio clínico em que tem origem, não fornece dados acerca da ocorrência de eventos de uveíte durante a sua realização.

Relativamente aos restantes 2 estudos observacionais referentes à administração de etanercept (50, 54), nenhum dos dois reporta a percentagem de pacientes com história prévia de uveíte à entrada no estudo, o estudo (54) exclui à partida pacientes com uveíte. No entanto, ambos os estudos reportam ocorrência de eventos de uveíte durante a sua realização.

No estudo observacional (50) 1 paciente teve evento de uveíte num total de 108 pacientes (0,9%) durante as 12 semanas de estudo. No estudo observacional (54) ocorreram 5 pacientes com uveíte num total de 47 pacientes (10,6%) durante 6 meses de realização do estudo. Todos estes 5 pacientes, no estudo (54), são pacientes com novos casos de uveíte após administração de etanercept, uma vez que inicialmente todos os pacientes com história de uveíte foram excluídos do estudo.

3.2.3. Uveíte em estudos com Adalimumab na Espondilite Anquilosante

Quanto à administração de adalimumab em comparação com o placebo, foram encontrados 3 estudos aleatorizados controlados referentes a este tratamento. (13, 18, 22) Todos eles reportam a percentagem de participantes com história prévia de uveíte à entrada, sendo que a mediana é de 30,2% (2,9% (22) - 39,0% (18)).

Nenhum destes ensaios clínicos reporta informações acerca de eventos de uveíte durante a sua realização, deste modo não é possível obter quaisquer dados acerca do possível efeito do adalimumab nesta manifestação extra-articular.

Quanto aos estudos observacionais referentes à administração de adalimumab, após pesquisa sistemática apenas foram encontrados 3. (47, 52, 53) Dos 3, 2 deles (52, 53) são extensões abertas do ensaio clínico. (13)

De referir que num dos estudos observacionais aqui incluído (47), pacientes com uveíte apenas poderiam ser incluídos no estudo se estas condições estivessem estáveis e bem controladas pelo menos 4 semanas antes do início do estudo.

Apenas 2 dos 3 estudos incluídos reportam a percentagem de participantes com história de uveíte, sendo que num deles com 311 participantes a percentagem com história prévia de uveíte é de 30,2% (53) e no outro com 41 pacientes é de 19,5%. (47)

Os eventos de uveíte que ocorreram durante a realização dos estudos foram apenas reportados em um dos estudos (53) que, como referido anteriormente, é uma extensão aberta de um ensaio clínico. (13) Nesta extensão aberta com uma duração total de 2 anos, em que os participantes receberam adalimumab, ocorreram eventos de uveíte em 12 dos 311 participantes, o que se refere a uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte de 3,9%. O estudo observacional aqui incluído (52) que também é extensão do mesmo estudo aleatorizado controlado, mas que reporta o total de 5 anos de seguimento, não reporta nenhum dado acerca de eventos de uveíte.

3.2.4. Uveíte em estudos com Golimumab na Espondilite Anquilosante

À semelhança dos estudos aleatorizados controlados acerca do fármaco adalimumab, também os ensaios clínicos que comparam a administração de golimumab e placebo são escassos. Foram apenas incluídos 2 ensaios clínicos em dupla ocultação referentes ao golimumab. (21, 29)

Destes, apenas um reporta a percentagem de participantes com história prévia de uveíte à entrada no estudo. (21) Neste estudo com um total de 356 participantes em que 278 receberam golimumab e 78 receberam placebo, há um total de 83 pacientes com história de uveíte, o que se refere a 23,3% da população total do estudo. Quanto aos pacientes que apresentavam história prévia de uveíte à entrada no estudo, 58 pertenciam ao grupo aos quais foi administrado golimumab (20,8%) e 25 participantes pertenciam ao grupo dos que receberam placebo (32,1%).

Nenhum dos dois estudos reporta dados acerca de eventos de uveíte durante a sua realização, não sendo possível obter dados acerca do possível efeito do tratamento com golimumab na uveíte em pacientes com EA.

Nos estudos observacionais referentes ao golimumab que são apenas 3, (35, 40, 44) são todos extensões abertas do mesmo ensaio clínico. (21)

Nenhum dos 3 estudos reporta a percentagem de pacientes com história prévia de uveíte à entrada no estudo, nem informações acerca de eventos de uveíte durante a sua realização. Por esse motivo torna-se impossível, tal como acontece em relação aos ensaios clínicos, inferir acerca do possível efeito do golimumab nesta manifestação extra-articular da EA.

3.2.5. Uveíte em estudos com Certolizumab Pegol na Espondilite Anquilosante

Apenas um estudo aleatorizado controlado em que é utilizado certolizumab pegol em comparação com o placebo foi encontrado. (19) Este estudo com uma duração total de 24 semanas e em que participaram 325 pacientes, em que 218 receberam terapêutica com certolizumab pegol e 107 receberam placebo, não reporta a história prévia de uveíte. No entanto, reporta dados acerca de eventos de uveíte durante a sua realização. Em 5 pacientes ocorreu uveíte (1,5%), sendo que 2 casos ocorreram no grupo que recebeu certolizumab pegol (0,9%) e 3 casos no grupo que recebeu placebo (2,8%).

A extensão aberta deste estudo é o único estudo observacional (51) encontrado após pesquisa sistemática em relação à administração de certolizumab pegol. Trata-se de um estudo observacional de 96 semanas, que se refere a 218 dos 325 participantes que entraram inicialmente no ensaio clínico, que foram os que receberam certolizumab pegol desde o início do ensaio clínico até ao final das 96 semanas desta extensão. Dos 218 pacientes, neste estudo observacional, 38 apresentam história prévia de uveíte à entrada no estudo (17,4%), no entanto, não reporta dados acerca de ocorrência de eventos de uveíte durante a sua realização.

Efeito da Terapêutica Biotecnológica nas Manifestações Extra-Articulares na Espondilite Anquilosante

Tabela 1. Sumário dos dados principais de estudos aleatorizados controlados e estudos observacionais referentes à uveíte na EA, onde estão descritas as percentagens de pacientes com eventos. 1-valores medianos

UVEÍTE	Estudos aleatorizados controlados			Estudos observacionais	
	% de pacientes com Uveíte sob Terapia	% de pacientes com Uveíte sob Placebo	Tempo de seguimento	% de pacientes com Uveíte sob Terapia	Tempo de seguimento
Infliximab	2,9	8,6	12 semanas	3,1 0,72 0,0	5 anos 2 anos 2 anos
Etanercept	1,1 ¹	3,5 ¹	12 semanas ¹	29,6 27,0 27,4 0,9 10,6	7 anos 3,7 anos 5 anos 0,2 anos 0,5 anos
Adalimumab	-	-	-	3,9	2 anos
Golimumab	-	-	-	-	-
Certolizumab pegol	0,9	2,8	24 semanas	-	-
Terapia biotecnológica	1,8 ¹	4,0 ¹	12 semanas ¹	3,6 ¹	0,2-7 anos

3.3. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com terapia biotecnológica Espondilite Anquilosante

Em relação à DII enquanto manifestação extra-articular da EA, dos 17 estudos aleatorizados controlados em dupla ocultação incluídos, apenas 10 reportam a percentagem de pacientes com história prévia de DII. (13-18, 20-22, 25) Somente 4 dos 17 incluídos reportam os eventos de DII durante o seu decurso. (13, 15, 19, 25)

A percentagem mediana de pacientes que apresentavam história prévia de DII é de 6,1% (0,0%-11,3%). (16) (18)

Nos 4 estudos que reportam os eventos de DII ocorridos durante o ensaio, a percentagem mediana de pacientes com eventos foi de 0,5% (0,0% (15) - 1,8% (25)). Para os pacientes que receberam terapêutica biotecnológica a mediana foi de 0,5% (0,0% (15, 19) - 2,2% (25)). Para os pacientes que receberam placebo a mediana foi de 0,5% (0,0% - 1,4%). O tempo mediano de seguimento destes estudos foi de 24 semanas

Em relação aos estudos observacionais dos 25 incluídos, somente 7 fornecem dados acerca da história prévia de DII à entrada no estudo (41, 42, 45, 47, 48, 51, 53). Também 7 dos 25 incluídos reportam informações acerca de eventos de DII durante o seu decurso. (30, 31, 33, 42, 45, 48, 53)

A percentagem mediana de participantes com história prévia de DII à entrada nos estudos observacionais é de 5,5% (4,6% (51) -9,7% (41)). A percentagem mediana de pacientes com eventos de DII foi de 3,4% (0,0% (31) - 4,9% (45)). A mediana de participantes nestes estudos foi de 59 participantes (26 pacientes (33) - 311 pacientes (53)). O tempo máximo de seguimento foi de 7 anos (31) e o mínimo de 2 anos (53).

3.3.1. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Infiximab na Espondilite Anquilosante

Dos 5 estudos aleatorizados controlados incluídos que se referem à utilização de infiximab tendo como comparador placebo, 4 reportam quantos participantes apresentam história prévia de DII. (14, 16, 17, 20)

Estes 4 estudos, apresentam uma duração mediana de 18 semanas, o número mediano de participantes é de 63,5 pacientes (36 pacientes (17) - 279 pacientes (14)).

A percentagem mediana de pacientes que à entrada no estudo apresentam história prévia de DII é de 8,0% (11,1% (17) - 0,0% (16)). No grupo que recebeu infiximab a mediana foi de 9,4% e no grupo que recebeu placebo 11,0%.

Nenhum dos 5 ensaios clínicos reporta quaisquer informações acerca da ocorrência de eventos de DII durante o seu decurso, sendo assim impossível inferir acerca do possível efeito do infliximab na DII na EA.

Quanto aos 8 estudos observacionais referentes ao infliximab, (32, 34, 36-38, 39, 41,49) apenas 1 destes reporta a percentagem de pacientes com história prévia de DII. (41) Neste estudo com a duração de 1 ano, 24 de entre os 247 participantes no estudo (9,7%) apresentavam história prévia de DII. No entanto, não nos fornece informações acerca de eventos de DII durante o seu decurso.

Como referido anteriormente, 6 dos 8 estudos incluídos são extensões abertas de ensaios clínicos. (32, 34, 36-39)

Nos estudos observacionais (32, 34, 36-38) que são extensões abertas do ensaio clínico (27) em que a última extensão se reporta até aos 5 anos de seguimento, não é fornecida qualquer informação quanto à percentagem de participantes no estudo que apresentavam história prévia de DII, bem como durante todo o seguimento não é reportado nenhum dado acerca de eventos desta manifestação extra-articular da EA.

Quanto à extensão aberta com um seguimento de 2 anos de um total de 279 pacientes (39) do ensaio clínico (14), a percentagem de pacientes com história prévia de DII no ensaio clínico era de 6,8%. No entanto, não é reportada qualquer informação acerca de eventos de DII durante o seu decurso.

No último estudo observacional incluído, referente ao infliximab com a duração de 2 anos e a participação de 19 pacientes (49), também não são fornecidos dados acerca da história prévia de DII nem de eventos desta patologia durante a sua realização.

3.3.2. Doença intestinal inflamatória em estudos com Etanercept na Espondilite Anquilosante

Dos 6 estudos aleatorizados controlados incluídos que se referem ao etanercept (15, 23-26, 28) apenas 2 reportam dados acerca da percentagem e pacientes com história de DII à entrada no estudo e estes mesmos estudos reportam dados acerca da ocorrência de DII durante a sua realização. (15, 25)

Nestes estudos (15, 25), com uma média de 316,5 pacientes e um tempo médio de 18 semanas, a percentagem média de pacientes com história prévia de DII nos estudos foi de 3,6%, sendo que no grupo ao qual foi administrado etanercept foi de 3,4% e aos quais foi administrado placebo de 6,1%. Quanto aos pacientes nos quais ocorreu eventos de DII, em média no grupo etanercept a percentagem de pacientes foi de 1,1% e no grupo placebo 0,7%.

Quanto aos 10 estudos observacionais referentes ao etanercept, (30, 31, 33, 42, 43, 45, 46, 48, 50, 54) apenas 3 deles reportam a percentagem de pacientes com história prévia de DII. (42, 45, 48). No entanto, 6 deles reportam informação acerca de eventos de DII que ocorreram durante o seu decurso. (30, 31, 33, 42, 45, 48)

Como referido, anteriormente, dos 10 estudos incluídos, 8 são extensões abertas de ensaios clínicos. (30, 31, 33, 42, 43, 45, 46, 48)

Relativamente às extensões abertas (30, 31, 33) do ensaio clínico (28) não há nenhuma informação sobre história prévia de DII. No entanto, durante os 7 anos de seguimento, através das extensões abertas, é dada a informação de que ocorreram 2 casos de Doença de Crohn sob a administração de etanercept. Um paciente durante a primeira extensão aberta (33) e outro durante a segunda. (30) Sendo que os pacientes que iniciaram estas extensões foram 26, a percentagem de pacientes com eventos de DII foi de 7,7% sob a administração de etanercept.

Nas extensões abertas (42, 43) do ensaio clínico (25) com um total de seguimento de 192 semanas, a percentagem de participantes com história prévia de DII é reportada no ensaio clínico e é de 4,7% num total de 277 pacientes. As extensões abertas reportam até as 192 semanas, durante este tempo em 267 pacientes foram reportados 10 casos de DII (3,7%).

As extensões abertas (45, 48) do ensaio clínico (26) ambas reportam a percentagem de participantes com história prévia de DII e acerca da ocorrência de eventos durante o seu decurso. Nestas duas extensões que totalizam um seguimento de 5 anos, na primeira extensão (45) com um total de 2 anos e em que 8,6% do total de participantes (81) tinha história prévia de DII, ocorreram eventos em 4 pacientes. Na segunda extensão (48) com um seguimento de 5 anos, durante os 3 anos seguintes aos 2 reportados na extensão anterior ocorrem eventos em mais 2 pacientes. Ou seja, em 5 anos ocorrem eventos de DII em 6 pacientes sob a administração de etanercept, o que significa que 7,4% dos pacientes em tratamento com etanercept tiveram eventos de DII.

Relativamente aos restantes 3 estudos observacionais referentes ao etanercept (46, 50, 54) nenhum deles reporta nem a história prévia de DII nem acerca de eventos da mesma durante o seu decurso.

O estudo observacional (54) exclui à partida pacientes com Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa.

3.3.3. Doença Intestinal Inflamatória em estudo com Adalimumab na Espondilite Anquilosante

Nos 3 estudos aleatorizados controlados incluídos referentes à administração de adalimumab tendo como comparador o placebo, todos eles reportam o número de pacientes que apresenta história prévia de DII. (13, 18, 22) No entanto, apenas um deles reporta informação acerca de eventos de DII durante a sua realização. (13)

A percentagem mediana de participantes com história prévia de DII é de 4,9% (0,3% (13) - 5,4% (22)).

Quanto ao ensaio clínico que reporta eventos de DII durante a sua realização, (13) este teve uma duração de 24 semanas com 315 participantes, em que 208 receberam adalimumab e 107 receberam placebo. A percentagem de pacientes com história prévia de DII neste estudo é de 5,4% sendo que no grupo que recebeu adalimumab foi de 7,2% e no grupo ao qual foi administrado placebo de 1,9%. Ocorreram eventos de DII (Colite Ulcerosa) em 2 pacientes no grupo que recebeu Adalimumab (1,0%) e no grupo que recebeu placebo não ocorreram eventos (0,0%). De salientar que a percentagem de pacientes com história prévia desta patologia (Colite Ulcerosa) era de 4,3% no grupo que recebeu adalimumab e de 0,9% no grupo que recebeu placebo.

Relativamente aos 3 estudos observacionais incluídos referentes ao adalimumab, (47, 52, 53) 2 são extensões abertas (52, 53) de um ensaio clínico (13), mas apenas um deles reporta eventos de DII. (53) Neste estudo de seguimento de 2 anos em que entraram 311 pacientes dos 315 iniciais que participaram no ensaio clínico, ocorreram eventos de Colite Ulcerosa num paciente e de Doença de Crohn noutra com uso de adalimumab. Sendo assim, 0,6% dos pacientes que participaram no estudo tiveram eventos de DII com uso de adalimumab.

Quanto ao estudo observacional (47) com uma duração de 60 semanas e um total de 41 participantes que receberam adalimumab, este estudo apenas nos dá a informação de que à entrada no estudo 2 pacientes apresentavam história prévia de DII (Colite Ulcerosa) (4,9%). No entanto, não é fornecida qualquer informação acerca de ocorrência de eventos de DII durante o seu decurso. De salientar que neste estudo apenas poderiam entrar pacientes com DII se esta se encontrasse estável e bem controlada pelo menos 4 semanas antes do início do estudo.

3.3.4. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Golimumab na Espondilite Anquilosante

Quanto aos 2 estudos aleatorizados controlados incluídos que se referem ao golimumab (21, 29) apenas um deles nos dá informações sobre o número de pacientes que entraram no estudo com história prévia de DII (7,3%). (21) No entanto, nenhum dos dois reporta qualquer informação sobre eventos de DII durante o seu decurso. Sendo assim impossível inferir acerca do possível efeito do golimumab na DII como manifestação extra-articular da EA.

Relativamente às 3 extensões abertas (35, 40, 44) do ensaio clínico (21) referentes ao adalimumab, com um seguimento até 5 anos, nenhuma delas reporta qualquer informação sobre eventos de DII durante o seu decurso.

3.3.5. Doença Intestinal Inflamatória em estudos com Certolizumab Pegol na Espondilite Anquilosante

Quanto ao certolizumab pegol, apenas foram incluídos 2 estudos, um estudo aleatorizados controlado (19) e a sua extensão aberta. (51) Apesar de no ensaio clínico em que participaram um total de 315 pacientes, que receberam ou certolizumab pegol ou placebo durante 24 semanas, não ser facultada a informação relativamente à percentagem de pacientes com história prévia de DII, é reportada informação acerca de um paciente com evento desta patologia durante o decurso do estudo no grupo que recebeu placebo (0,9%) enquanto que nos pacientes que receberam certolizumab pegol não ocorreu qualquer evento.

Na sua extensão aberta com duração de 96 semanas de seguimento, em que entraram 218 dos 325 pacientes iniciais, é dada a informação que 10 dos pacientes têm história prévia de DII (4,6%). No entanto, não é reportada qualquer informação acerca de eventos de DII durante o seu decurso.

Efeito da Terapêutica Biotecnológica nas Manifestações Extra-Articulares na Espondilite Anquilosante

Tabela 2. Sumário dos dados principais de estudos aleatorizados controlados e estudos observacionais referentes à DII na EA, onde estão descritas as percentagens de pacientes com eventos. 1- valores medianos

DII	Estudos aleatorizados controlados			Estudos observacionais	
	% de pacientes com DII sob Terapia	% de pacientes com DII sob Placebo	Tempo de seguimento	% de pacientes com DII sob Terapia	Tempo de seguimento
Infliximab	-	-	-	-	-
Etanercept	1,1 ¹	0,7 ¹	18 semanas ¹	3,7 7,4 7,7	3,7 anos 5 anos 7 anos
Adalimumab	1,0	0,0	24 semanas	0,6	2 anos
Golimumab	-	-	-	-	-
Certolizumab pegol	0,0	0,9	24 semanas	-	-
Terapia biotecnológica	0,5 ¹	0,5 ¹	24 semanas ¹	3,4 ¹	2-7 anos

3.4. Dactilite em estudos com terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante

Relativamente à dactilite não foram encontrados estudos que reportassem quaisquer dados acerca do potencial efeito da terapêutica biotecnológica utilizada na EA nesta manifestação extra-articular.

Apenas um **estudo aleatorizados controlado** (21) com a duração de 24 semanas e a participação de 356 pacientes, que compara a administração de golimumab com o placebo, refere um total de 23 pacientes (6,5%) com história prévia de dactilite à entrada no estudo. No entanto, não reporta quaisquer dados acerca de eventos de dactilite durante o seu decurso.

3.5. Manifestações extra-articulares em estudos observacionais em que é administrado mais que um fármaco da terapia biotecnológica na Espondilite Anquilosante

Foram incluídos 2 estudos observacionais que em que é administrado mais que um fármaco da terapia biotecnológica. (6, 55)

Um destes (6) é retrospectivo com o objetivo de comparar o risco de desenvolver uveíte em pacientes com EA sem história prévia de uveíte e naïves para terapêutica biológica anti-TNF α , que iniciaram terapêutica biológica com infliximab ou adalimumab ou etanercept. Foram incluídos 2115 pacientes, em que 1087 receberam etanercept, 311 receberam infliximab e 717 adalimumab. Neste estudo, o tempo mediano para um evento de uveíte foi mais longo com o adalimumab (243 dias), seguido pelo etanercept (182 dias) e infliximab (144 dias). Durante 1 ano de seguimento nos três grupos a percentagem de pacientes com um evento de uveíte foi menor no grupo de pacientes sob adalimumab (2,4%), seguido pelo infliximab (3,2%) e etanercept (4,5%). O risco de uveíte foi 1,9 vezes maior nos pacientes sob etanercept em comparação com aqueles sob adalimumab (p value= 0.0223). Nos pacientes sob infliximab, o risco de desenvolver uveíte não foi significativamente diferente dos que iniciaram adalimumab (p value= 0,4566).

Relativamente ao segundo estudo observacional (55), neste estudo com 50 pacientes com EA e duração de 54 semanas, foi administrado infliximab a 25 dos pacientes e etanercept aos restantes 25. O estudo não reporta história prévia de qualquer manifestação extra-articular nos participantes. No entanto, reporta que em 3 pacientes ocorreram eventos de uveíte (6,0%), um paciente no grupo que recebeu infliximab (4,0%) e dois pacientes no grupo que recebeu etanercept (8,0%).

4. Discussão

Esta revisão sistemática foi realizada com o objetivo de analisar a potencial eficácia da terapia biotecnológica aprovada para o tratamento da EA nas suas manifestações extra-articulares, nomeadamente na Uveíte, DII e Dactilite.

Relativamente à **Uveíte** os resultados dos estudos aleatorizados controlados indicam uma eficácia superior da terapia biotecnológica comparativamente ao placebo, uma vez que a percentagem mediana de pacientes com eventos de uveíte sob terapia biotecnológica (1,8%) foi inferior à dos pacientes sob placebo (4,0%). No entanto, este resultado apenas se refere ao infliximab, etanercept e certolizumab pegol, pois não existem dados relativamente a eventos de uveíte em estudos aleatorizados controlados em relação ao golimumab e adalimumab.

Verifica-se uma percentagem de pacientes com uveíte superior nos estudos observacionais relativamente aos ensaios aleatorizados controlados. Esta diferença deve-se ao facto de os estudos observacionais se reportarem a tempos superiores de seguimento em comparação aos ensaios clínicos.

A terapia com **infliximab** demonstrou a maior diferença relativamente à terapia com placebo, com uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte inferior (2,9%) comparativamente aos pacientes que receberam placebo (8,6%). O que nos permite inferir que, comparativamente ao placebo, o infliximab terá maior eficácia na uveíte. No entanto, é uma inferência que se baseia apenas num único ensaio clínico e que, provavelmente, apresentaria uma evidência mais forte caso houvesse mais ensaios clínicos que fornecessem dados acerca desta patologia. A percentagem de pacientes a receber terapia com infliximab em estudos observacionais que desenvolveram uveíte também é baixa (0,0%-3,1%) comparativamente ao etanercept (0,9%-29,6%), o que sugere que o infliximab em relação ao etanercept terá maior eficácia. Resultados que fundamentam as recomendações do ACR. (1)

O outro fármaco recomendado pelo ACR para a uveíte, além do infliximab, é o adalimumab. Contudo, dos 3 estudos aleatorizados controlados referentes ao **adalimumab** nenhum analisou os eventos de uveíte durante o seu decurso, pelo que a evidência científica existente é limitada. Quanto aos estudos observacionais apenas um reporta eventos e a percentagem de pacientes com eventos de uveíte é de 3,9%.⁽⁵³⁾ Neste estudo 94 dos 311 participantes (30,2%) apresentam história prévia de uveíte, sendo que em 12 pacientes ocorreram eventos de uveíte. O estudo dá-nos a informação que ocorreram apenas 3 novos casos (1,0%) e que 9 pacientes tiveram recorrências. Deste modo, dos pacientes com história prévia apenas 9,6% tiveram recorrências, o que sugere uma potencial eficácia do adalimumab em relação à uveíte nos pacientes com EA, pois 90,4% dos pacientes com história prévia de uveíte não tiveram recorrências durante os 2 anos de seguimento.

Um dos estudos observacionais exclui pacientes com uveíte, caso esta condição não estivesse controlada pelo menos 4 semanas antes. (47)

Foi incluído um estudo observacional retrospectivo que nos permite inferir acerca do efeito do adalimumab na uveíte como manifestação extra-articular da EA. (6) Neste estudo o adalimumab associa-se a um risco significativamente menor de desenvolver esta condição, em pacientes com EA sem história prévia de uveíte, relativamente ao etanercept e a um risco estatisticamente semelhante ao infliximab. Além disso o adalimumab, neste mesmo estudo, associa-se a um tempo mediano para o aparecimento de um evento de uveíte superior, tanto ao infliximab como ao etanercept, sendo que o infliximab foi o fármaco que se associou a um menor tempo. Apesar do infliximab se associar a um menor tempo de aparecimento de uveíte, segundo o artigo isso não significa que seja menos eficaz uma vez que a análise do tempo mediano para o primeiro evento de uveíte não foi estatisticamente significativo entre os três grupos. São apontadas como limitações a este estudo, o facto de não analisar o risco de uveíte para além da duração de 1 ano e o facto de não comparar algumas terapias aprovadas para o tratamento da EA como o golimumab e o certolizumab pegol.

Nesta revisão sistemática, relativamente aos estudos aleatorizados controlados com **etanercept**, verificou-se uma percentagem mediana de pacientes com eventos de uveíte menor em pacientes a receber terapia com etanercept (1,1%) do que com o placebo (3,5%). O que sugere que o etanercept terá maior eficácia que o placebo.

Da mesma forma, a meta-análise (12) que analisou a incidência de uveíte nos ensaios clínicos realizados com etanercept em pacientes com EA e concluiu que a incidência de uveíte era menor nos pacientes que receberam terapia com etanercept em comparação com o placebo. Concluíram também que a taxa de incidência não aumentou com o uso de etanercept a longo prazo, pois a análise combinada para determinar a taxa de incidência a longo prazo de uveíte, calculada com os ensaios clínicos e estudos abertos não controlados foi similar à taxa dos ensaios clínicos controlados em dupla ocultação. Contudo, são admitidas como limitações a este estudo o facto de a história prévia de uveíte não ter sido especificada e de a taxa de incidência de uveíte neste estudo possivelmente ter sido subestimada.

A nossa análise dos resultados dos estudos observacionais, que se referem a tempos de seguimento mais longos sob terapêutica, demonstra percentagens de pacientes com eventos de uveíte superiores com o etanercept (0,9%-29,6%) comparativamente ao infliximab (0,0%-3,1%) e adalimumab (3,9%). Um estudo observacional em que foi administrado etanercept e infliximab (55), apresentou percentagens de pacientes com eventos de uveíte superior com o etanercept (8,0%) relativamente ao infliximab (4,0%). Estes resultados fundamentam o recomendado pelo ACR, e permitem-nos pressupor uma potencial eficácia superior do infliximab e adalimumab comparativamente ao etanercept na uveíte associada à EA.

Em relação ao **golimumab**, a nossa revisão sistemática não nos permite inferir acerca do potencial efeito deste fármaco na uveíte associada à EA. Os estudos identificados não reportam informação acerca de eventos desta patologia.

Quanto ao **certolizumab pegol** apenas um estudo reporta informação sobre eventos de uveíte em pacientes com EA e este fármaco demonstra uma percentagem de pacientes com eventos de uveíte inferior ao placebo. Não há informação prévia acerca do possível efeito deste fármaco nesta manifestação extra-articular da EA. É possível que o certolizumab pegol tenha um efeito positivo na uveíte associada a EA, no entanto, uma limitação desta conclusão é o facto de se basear apenas num estudo.

Relativamente à **DII** os estudos incluídos que reportam informações acerca de eventos desta manifestação extra-articular da EA são muito escassos.

Avaliando a percentagem mediana de pacientes com eventos desta patologia nos 4 ensaios aleatorizados controlados que reportam informações acerca da mesma, (13, 15, 19, 25) o resultado poderia sugerir uma ausência de efeito da terapia biotecnológica, uma vez que esta percentagem é igual nos pacientes que receberam terapia biológica e nos pacientes que receberam placebo. No entanto, estes resultados devem-se, sobretudo, à escassez de ensaios clínicos que nos facultam informações sobre eventos desta manifestação. Para os fármacos infliximab e golimumab, não temos quaisquer dados em ensaios aleatorizados controlados e, portanto, estes resultados referem-se apenas ao etanercept, adalimumab e certolizumab pegol. Como referido anteriormente, o ACR não recomenda o uso de etanercept no tratamento da DII associada à EA, e seria de esperar um resultado superior de pacientes com eventos com DII que receberam este fármaco versus placebo, resultado que se confirmou nos resultados desta dissertação. Deste modo, não tendo resultados positivos acerca de dois fármacos à partida potencialmente eficazes (infliximab e golimumab) e tendo um resultado negativo de um fármaco à partida não eficaz (etanercept) e que também contribui para esta percentagem mediana, conseguimos perceber esta percentagem igual tanto para a terapia biotecnológica (0,5%) como para o placebo (0,5%).

Verifica-se uma percentagem de pacientes com eventos de DII superior nos estudos observacionais relativamente aos ensaios aleatorizados controlados. Esta diferença deve-se, tal como relativamente à uveíte, ao facto de os estudos observacionais se reportarem a tempos superiores de seguimento em comparação aos ensaios clínicos.

Como referido, relativamente ao **infliximab e golimumab**, a nossa revisão sistemática não originou quaisquer resultados relativamente a estes fármacos, nenhum estudo de entre meta-análises, ensaios clínicos ou estudos observacionais reporta informações.

Em relação ao **etanercept**, a terapia com este fármaco em estudos aleatorizados controlados revelou uma maior percentagem mediana de pacientes com eventos de DII comparativamente ao placebo. Estes resultados estão de acordo com as recomendações do ACR, que privilegia o uso de infliximab ou adalimumab em detrimento do etanercept, uma vez que o etanercept será ineficaz para a DII.

Apenas um estudo aleatorizado controlado relativo ao **adalimumab** nos dá informações relativamente a pacientes com eventos de DII, no entanto, neste ensaio clínico os resultados relativamente à ocorrência de eventos desta patologia não estão de acordo com o preconizado pelo ACR. Há uma maior percentagem de pacientes com eventos de DII no grupo que recebeu adalimumab (1,0%) comparativamente ao placebo (0,0%). Neste estudo (13) é dada a informação que os pacientes nos quais ocorreram eventos foram, especificamente, eventos de Colite Ulcerosa e eram pacientes com história prévia desta patologia. A percentagem de pacientes com história prévia desta patologia (Colite Ulcerosa) era de 4,3% no grupo que recebeu adalimumab e de 0,9% no grupo que recebeu placebo. Tendo acesso a estas dados compreende-se então esta discrepância em relação ao que é preconizado para o tratamento desta manifestação extra-articular. A percentagem de pacientes com eventos de DII foi superior no grupo adalimumab mas à partida neste grupo havia uma maior percentagem de pacientes com histórico da mesma, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de eventos em relação a um grupo com menor percentagem de pacientes com história prévia.

Relativamente ao único estudo observacional referente ao adalimumab que reporta informações acerca desta manifestação extra-articular, o adalimumab apresenta uma percentagem de pacientes com EA e eventos de DII de 0,6% durante um período de 2 anos. Percentagem também inferior às percentagens apresentadas em estudos observacionais para o etanercept (3,7%-7,7%) durante um período de 3,7-7 anos. O que sugere uma eficácia superior do adalimumab relativamente ao etanercept.

Quanto ao **certolizumab pegol** apenas um ensaio aleatorizado controlado nos dá informações e verificamos que a percentagem de pacientes com eventos de DII foi inferior no grupo que recebeu terapia com este fármaco comparativamente ao placebo. É possível que este fármaco possa ter um efeito positivo nesta manifestação extra-articular da EA, no entanto, seriam necessários mais ensaios clínicos para sustentar com uma evidência mais forte esta conclusão.

Relativamente à **dactilite** não foram obtidos resultados, apesar de ser uma manifestação extra-articular com potenciais consequências graves não encontramos nenhum estudo que reportasse informações acerca da potencial eficácia da terapia biotecnológica nesta manifestação.

Actualmente está a decorrer em Portugal um ensaio clínico aleatorizado controlado que visa contribuir para a clarificação do algoritmo terapêutico da dactilite, como uma manifestação clínica da Artrite Psoriática. (NCT02065713) Para avaliar a eficácia do golimumab em associação ao metotrexato comparativamente ao metotrexato em monoterapia, na melhoria da dactilite e entesite, em doentes naïves ao metotrexato. Apesar de não se referir à patologia que estamos a estudar, EA, mas sim à Artrite Psoriática não deixa de ser interessante constatar que estão a ser feitos esforços para caracterizar melhor esta manifestação extra-articular com implicações prognósticas em duas doenças reumatológicas e para a qual até à data se desconhece qual a terapia mais eficaz.

Apesar das manifestações extra-articulares da EA acarretarem consequências nefastas, esta revisão sistemática demonstra o facto de serem manifestações clínicas muito pouco estudadas. Existe uma grande escassez de estudos relativamente a esta temática, o que dificultou o nosso trabalho e não nos permitiu tirar conclusões acerca do efeito de todos os fármacos aprovados para EA nas manifestações extra-articulares que nos propusemos a investigar.

Ainda que nos ensaios clínicos, a percentagem mediana da história prévia de pacientes com EA e eventos de uveíte ou DII ou dactilite fosse significativa em estudos aleatorizados controlados, respectivamente 34,4%, 6,1% e 6,5%, é notória a falta de informação acerca das mesmas.

A escassez de estudos é assim a grande limitação deste trabalho, as nossas inferências são baseadas em poucos estudos o que consequentemente estará associado a viés. Para conseguir resultados mais fidedignos será necessário o investimento em estudos futuros que possam trazer mais evidências científicas acerca do potencial efeito da terapia biotecnológica nas manifestações extra-articulares da EA.

Ainda assim, este trabalho fornece importantes informações acerca do possível efeito da terapia biotecnológica nas manifestações extra-articulares e vem corroborar o publicado anteriormente pelo ACR. Além disso, alerta para a necessidade de investigação desta temática, que tem importantes consequências clínicas para os pacientes que sofrem de manifestações extra-articulares de EA e para os quais a Medicina necessita dar resposta. Não é conhecido, com grau de evidência científica de qualidade qual o fármaco de entre a terapia biotecnológica aprovada para a EA que terá maior efeito benéfico na manifestação extra-articular, o que se traduz numa lacuna na prestação de cuidados de saúde a estes pacientes.

Conclusão

Os nossos resultados apoiam a utilização de infliximab e adalimumab na uveíte como manifestação extra-articular da EA e a possível eficácia do certolizumab pegol. Relativamente à DII associada à EA os nossos resultados sugerem que o certolizumab pegol, tal como para a uveíte, também poderá ser potencialmente eficaz, no entanto, o etanercept não será eficaz. Relativamente à dactilite associada à EA não existem estudos que nos permitam inferir acerca do potencial efeito da terapia biotecnológica.

Estudos futuros com fármacos anti-TNF α deverão analisar a eficácia da terapêutica anti-TNF α nas manifestações extra-articulares da EA.

Bibliografia

1. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016.
2. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(2):142-8.
3. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2199-213.
4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83.
6. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwala YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. 2014.
7. infarmed. Utilização dos medicamentos biológicos em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica; 2015.
8. Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. *Inflammopharmacology*. 2015;23(2-3):71-7.
9. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1241-8.
10. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2013;23(5):497-506.
11. Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(alpha) agents on patients with ankylosing spondylitis. *The American journal of the medical sciences*. 2013;346(6):455-61.
12. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):226-9.

13. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(7):2136-46.
14. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):582-91.
15. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1572-7.
16. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):101-7.
17. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(8):1728-34.
18. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(10):2030-7.
19. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):39-47.
20. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(6):1203-10.
21. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(11):3402-12.
22. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):587-94.
23. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *The New England journal of medicine*. 2002;346(18):1349-56.
24. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):799-804.

25. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(11):3230-6.
26. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1594-600.
27. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9313):1187-93.
28. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(6):1667-75.
29. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology*. 2014;53(9):1654-63.
30. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(6):856-63.
31. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(3):R67.
32. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R439-44.
33. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2005;44(3):342-8.
34. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology*. 2005;44(5):670-6.
35. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1107-13.
36. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):340-5.
37. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational,

extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(8):2224-33.

38. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):229-34.

39. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(9):1270-8.

40. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):661-7.

41. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):88-97.

42. Davis JC, Jr., van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):346-52.

43. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(11):1557-62.

44. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):757-61.

45. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1256-64.

46. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology*. 2012;51(9):1687-96.

47. Kobayashi S, Harigai M, Mozaffarian N, Pangan AL, Sharma S, Brown LS, et al. A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012;22(4):589-97.

48. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(2):238-45.

49. Morck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-d'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:289845.
50. Navarro-Sarabia F, Fernandez-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology*. 2011;50(10):1828-37.
51. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(3):668-77.
52. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):700-6.
53. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):922-9.
54. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(7):1177-85.
55. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2010;30(11):1437-40.