

Utilidade dos fármacos biotecnológicos nas diferentes manifestações clínicas da Doença de Behçet – revisão sistemática

Sara da Silva Amaro Douro de Carvalho

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

Orientadora: Dr.^a Ana Filipa Rocha Águeda
Co-orientadora: Dr.^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

Maiο de 2022

Dedicatória

Dedico esta dissertação ao meu bisavô Armando, ao meu avô Manuel e à minha avó Rosa.

Agradecimentos

Deixo o meu agradecimento a todos aqueles que, de algum modo, me ajudaram a concretizar este projeto.

Agradeço, em particular, à minha orientadora, a Dr.^a Ana Águeda, pela orientação, apoio e disponibilidade constantes. Da mesma forma, agradeço à Dr.^a Margarida Oliveira pela disponibilidade imediata em coorientar esta dissertação.

Agradeço aos meus pais, ao meu irmão, ao Daniel e à Taninha por todo o apoio incondicional durante a elaboração desta tese.

Resumo

Introdução: a Doença de Behçet (DB) corresponde a uma vasculite de envolvimento multissistémico cuja variabilidade demográfica, clínica, terapêutica e prognóstica, a tornam numa doença de elevada complexidade. Embora rara, associa-se a morbimortalidade prematura e significativa.

Objetivo: avaliar a ação dos fármacos biotecnológicos nas diferentes manifestações clínicas da DB em adultos.

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática da literatura incluindo estudos de avaliação de eficácia e segurança do uso de fármacos biotecnológicos nas diversas manifestações clínicas da DB. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE, sem limite temporal na busca. Todos os títulos e *abstracts* foram avaliados, de forma independente, por dois revisores. A extração de dados dos artigos elegíveis foi realizada com base em formulário próprio elaborado para a extração dos mesmos. O risco de viés das publicações foi avaliado com base na “*National Heart, Lung and Blood Institute: Study Quality Assessment Tools*”. Os *outcomes* aferidos foram a eficácia do tratamento, capacidade de induzir a remissão e a segurança, nomeadamente, possíveis eventos/efeitos adversos, necessidade de hospitalização e mortalidade subjacente ao uso destes fármacos. No final da análise dos estudos e da avaliação dos *outcomes* supracitados, procedeu-se à síntese narrativa dos resultados adquiridos.

Resultados: identificámos vinte e um estudos que cumpriam critérios de inclusão. Destes, dois eram ensaios clínicos randomizados e, os restantes, eram estudos observacionais tipo coorte (onze) e série de casos (oito). Os anti-TNF- α , anti-IL1, anti-IL17, anti-IL12-23 e anti-IL-6 foram os biotecnológicos investigados, isoladamente ou em conjunto com outros biotecnológicos ou com outras classes farmacológicas. O número mínimo de doentes incluídos nos estudos variou entre 20 e 473, sendo que, na grande maioria o sexo masculino prevalecia. Nesta revisão, os anti-TNF- α , nomeadamente o Infliximab e o Adalimumab, demonstraram ser eficazes e seguros em todas as manifestações clínicas escrutinadas isoladamente ou em conjunto. Adicionalmente, o Gevokizumab foi eficaz e seguro no envolvimento ocular, o Tocilizumab e Golimumab no envolvimento cardíaco, o Etarcept e Ustekinumab no envolvimento mucocutâneo e o Anakinra e o Canakinumab no envolvimento multissistémico da DB.

Discussão: a análise isolada de cada um dos artigos aponta para um efeito positivo dos biotecnológicos sobre as múltiplas manifestações clínicas avaliadas. Em relação aos

outcomes, os biotecnológicos provaram ser eficazes e capazes de induzir a remissão clínica, alguns dos quais com relevância estatística altamente significativa. Tal verificou-se, globalmente, com o aumento das remissões completas e sustentadas no tempo, com a diminuição da frequência de agudizações, com diminuição analítica dos marcadores de fase aguda e com a diminuição dos imunossupressores utilizados. Além disso, demonstraram um perfil de segurança positivo pois apesar de presentes múltiplos efeitos adversos estes eram pouco graves, como é verificado pelas, hospitalizações e mortes reduzidas e/ou nulas.

Conclusões: os biotecnológicos tem um impacto positivo na eficácia e indução terapêutica, ao mesmo tempo que, apresentam um perfil de segurança confiável, com hospitalizações e mortalidade reduzidas.

Palavras-chaves

Doença de Behçet;Fármacos Biotécnicos;Inibidores TNF.alfa;Adultos

Abstract

Introduction: Behçet's Disease (BD) corresponds to a vasculitis with multisystem involvement whose demographic, clinical, therapeutic and prognostic variability make it a highly complex disease. Although rare, it is associated with premature and significant morbidity and mortality.

Objective: to evaluate the action of biotechnological drugs on the different clinical manifestations of BD in adults.

Methods: a systematic review of the literature was performed, including studies evaluating the efficacy and safety of biotechnological drugs in the various clinical manifestations of BD. The search was carried out in the PubMed/MEDLINE and EMBASE databases, with no time limit on the search. All titles and abstracts were independently evaluated by two reviewers. Data extraction from eligible articles was performed based on a specific form created for their extraction. The risk of bias was assessed based on the “National Heart, Lung and Blood Institute: Study Quality Assessment Tools”. Outcomes assessed were treatment efficacy, ability to induce remission and safety, namely, possible adverse events/effects, hospitalization and mortality underlying the use of these drugs. At the end of the analysis of the studies and the evaluation of the aforementioned outcomes, a narrative synthesis of the acquired results was carried out.

Results: we identified twenty studies that meet the inclusion criteria. Of these, two were randomized clinical trials and the remaining were observational cohort (eleven) and case series (eight) studies. Anti-TNF- α , anti-IL1, anti-IL17, anti-IL12-23 and anti-IL-6 were the biotechnologicals investigated, alone or together with other biotechnologicals or with other pharmacological classes. The minimum number of patients included in the studies ranged from 20 to 473, with the majority being male. In this review, anti-TNF- α , namely Infliximab and Adalimumab, are effective and safe in all manifestations as clinically intended alone or in combination. In addition, Gevokizumab was effective and safe in ocular involvement, Tocilizumab and Golimumab in cardiac involvement, Etarnecept and Ustekinumab in mucocutaneous involvement, and Anakinra and Canakinumab in the multisystem involvement of BD.

Discussion: the isolated analysis of each of the articles points to a positive effect of biotechnology on the multiple clinical manifestations evaluated. Regarding outcomes, biotechnologicals proved to be effective and capable of inducing clinical remission, some of which have highly significant statistical significance. This was globally observed with the

increase in complete and sustained remissions over time, with the decrease in the frequency of exacerbations, with an analytical decrease in acute phase markers and with the decrease in immunosuppressants used. In addition, they demonstrated a positive safety profile because, despite the presence of multiple adverse effects, they were not very serious, as seen by reduced and/or zero hospitalizations and deaths.

Conclusions: biotechnologicals have a positive impact on therapeutic efficacy and induction, while presenting a reliable safety profile, with reduced hospitalizations and mortality.

Keywords

Behçet's Disease; Biotechnological Drugs; TNF.alpha Inhibitors; Adults.

Índice

Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xv
Lista de acrónimos e siglas	xvii
1. Introdução.....	19
1.1. Evolução histórica.....	19
1.2. Epidemiologia e demografia	20
1.3. Fisiopatologia.....	20
1.4. Manifestações clínicas	22
1.5. Diagnóstico	23
2. Metodologia.....	26
2.1. Critérios de inclusão	26
2.2. Critérios de exclusão.....	27
2.3. Pesquisa	27
2.4. Seleção de estudos	27
2.5. Extração de dados.....	28
2.6. Avaliação do risco de viés	28
3. Resultados	29
3.1. Seleção dos estudos.....	29
3.2. Características dos estudos.....	30
3.3. Risco de Viés	32
3.4. Outcomes	34
3.4.1. Eficácia do tratamento e indução da remissão.....	34
3.4.2. Segurança e Eventos/Efeitos Adversos	52
3.4.3. Hospitalização e Mortalidade.....	55
4. Discussão.....	57
5. Conclusão	60
6. Bibliografia.....	61
7. Anexos	65
Anexo 1 - Estratégia de pesquisa	65
Anexo 2 – Definição e validação do outcome	66
Anexo 3 – Tabela de resultados do envolvimento ocular	75

Lista de figuras

Figura 1 - A função da imunidade inata na patogenicidade da DB.....	21
Figura 2 - A função dos linfócitos T autoimunes e citocinas associadas na patogenicidade da DB.....	21
Figura 3 - Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.....	29
Figura 4 - Classificação qualitativa do risco de viés para cada um dos estudos incluídos..	33
Gráfico 1- Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem do total de estudos incluídos.	33

Lista de tabelas

Tabela 1 - Fármacos biotecnológicos e respectivos alvos moleculares	25
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos estudos incluídos	30
Tabela 3- Envolvimento vascular	35
Tabela 4 - Envolvimento intestinal	41
Tabela 5 - Envolvimento cardíaco	45
Tabela 6 - Envolvimento mucocutâneo	46
Tabela 7- Envolvimento multissistêmico	50
Tabela 8- Efeitos adversos.....	52

Lista de acrónimos e siglas

ADA	Adalimumab
AF	Angiografia com fluoresceína
ANA	Anakinra
AZA	Azatioprina
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form
BOS24	Behçet's disease ocular attack score 24
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Score
CAN	Canakinumab
CYA	Ciclosporina A
CYC	Ciclofosfamida
CYS	Ciclosporina
DIABD	Disease activity index for intestinal Behçet's disease
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drug
ETA	Etarnecept
GLB	Golimumab
GVK	Gevokizumab
ICDB	International Criteria for Behçet's disease
IFX	Infliximab
IGRA	Interferon gamma release assay
ISG	International Study Group
JBDC	Japanese Behçet's disease criteria
MMF	Micofenolato mofetil
PCR	Proteína C reativa
RCT	Randomized controlled trial
TCZ	Tocilizumab
UTK	Ustekinumab
VS	Velocidade de sedimentação eritrocitária

1. Introdução

A Doença de Behçet (DB) corresponde a uma vasculite multissistêmica que demonstra grande heterogeneidade clínica, terapêutica e prognóstica (1), associando-se, na ausência de tratamento, a morbimortalidade prematura e significativa.

Assim, a DB caracteriza-se pela alternância entre períodos recorrentes de agudização e remissão, tendo o envolvimento mucocutâneo e ocular como sinais cardinais, na forma de úlceras aftosas orais e genitais recorrentes bem como uveíte, respetivamente. De forma menos frequente, mas potencialmente grave pode apresentar envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e trato gastrointestinal. A nível vascular a DB pode atingir tanto veias como artérias de grande, médio e pequeno calibre. O atingimento venoso ocorre habitualmente com trombose, enquanto o atingimento vascular arterial pode culminar na formação de pseudoaneurismas, nomeadamente da artéria pulmonar. (2)

De etiologia desconhecida, a DB constitui, indubitavelmente, uma doença complexa com possível implicação de fatores genéticos, ambientais e infecciosos no seu cerne. O tratamento é igualmente complexo e recorre ao uso de imunossuppressores convencionais e fármacos biotecnológicos para suprimir o estado inflamatório induzido pela DB, induzir e manter a remissão da doença e, desta forma, melhorar a qualidade de vida. (3, 4)

Assim, com esta revisão sistemática os autores propõem-se a rever a ação dos fármacos biotecnológicos nas diferentes manifestações clínicas da DB, não obstante da realização de uma revisão breve, introdutória ao tema.

1.1. Evolução histórica

Apesar do conhecimento dos sintomas desde a antiguidade, graças a Hipócrates, foi apenas em 1937 que o dermatologista turco Hulusi Behçet associou a sintomatologia e caracterizou a, então, DB. Apresentada como o Complexo de Triplo Sintoma, verificava-se o envolvimento mucocutâneo, com aftose oral e genital, e o envolvimento ocular, com uveíte anterior e hipópion. (5) Simultaneamente, o oftalmologista grego Benedictos Adamantiades, reportou vários casos de inflamação hipopiônica recorrente acompanhada de lesões mucocutâneas e sintomas articulares, no entanto, não associou à patologia descrita pelo colega, declarando que a iridociclite correspondia a uma entidade distinta. Porém, devido à notoriedade do trabalho desenvolvido pelo doutor Behçet, as especificidades desta patologia disseminaram-se mundialmente, tendo esta sido aceite e patenteada como uma entidade única e singular. Com o advento científico-tecnológico,

investigações subsequentes provaram que, a DB, se tratava de uma entidade mais complexa, com envolvimento multiorgânico inflamatório crônico. (6)

1.2. Epidemiologia e demografia

Historicamente associada à Rota da Seda, unindo o oriente com o ocidente, a DB, atualmente, encontra-se disseminada mundialmente. As migrações entre países desencadearam a propagação da doença, no entanto, esta mantém-se mais comum na Turquia com cerca de 400 casos por 100 mil habitantes. Em comparação, Portugal apresenta uma prevalência de 1,5 casos por 100 mil habitantes. (5)

Nos locais mais comumente afetados pela doença, a prevalência entre sexos é idêntica, no entanto, considerando os países ocidentais (Estados Unidos da América e Norte da Europa) verifica-se primazia para o sexo feminino. (7) Afeta, tipicamente jovens adultos, dos 20 aos 40 anos de idade e, embora infrequente é, também, diagnosticada em crianças. A maioria dos casos são esporádicos, porém, já foram reportadas ocorrências da patologia em famílias, considerando-se a existência de uma variante familiar e tendo-se verificado que a presença DB num familiar de 1º grau aumenta o risco de desenvolvimento da doença. A gravidade da doença é superior no sexo masculino, sendo que, as principais causas de morbimortalidade são o envolvimento ocular (2/3 dos doentes), o vascular (1/3 dos doentes) e o do sistema nervoso central (entre 10-20% dos doentes). (7)

1.3. Fisiopatologia

A etiologia da DB, atualmente, é desconhecida. Tal como em outras doenças imunomediadas, a DB pode apresentar uma atividade imune aberrante desencadeada pela exposição a um agente, provavelmente infeccioso, que induzirá desenvolvimento da patologia em doentes com predisposição genética para tal. (8)

Os mecanismos major de doença identificados são (8):

- Influência genética, nomeadamente associação com os antígenos humanos leucocitários (HLA) como o HLA-B*51, assim como genes não HLA;
- Alterações epigenéticas;- Resposta aberrante a bactérias simbióticas e não simbióticas;
- Alteração da função da imunidade inata;
- Alteração da população de células hematopoiéticas e citocinas associadas;
- Presença de complexos imunes e autoanticorpos;

- Ativação endotelial vascular e hipercoagulação;
- Ativação neutrofílica;

Por outro lado, os agentes propostos como potenciais desencadeadores da doença incluem antígenos virais e bacterianos, assim como, fontes ambientais como químicos e metais pesados. O tabagismo não mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia. (8)

As figuras 1 e 2 esquematizam, sucintamente, prováveis mecanismos fisiopatológicos da DB. (9)

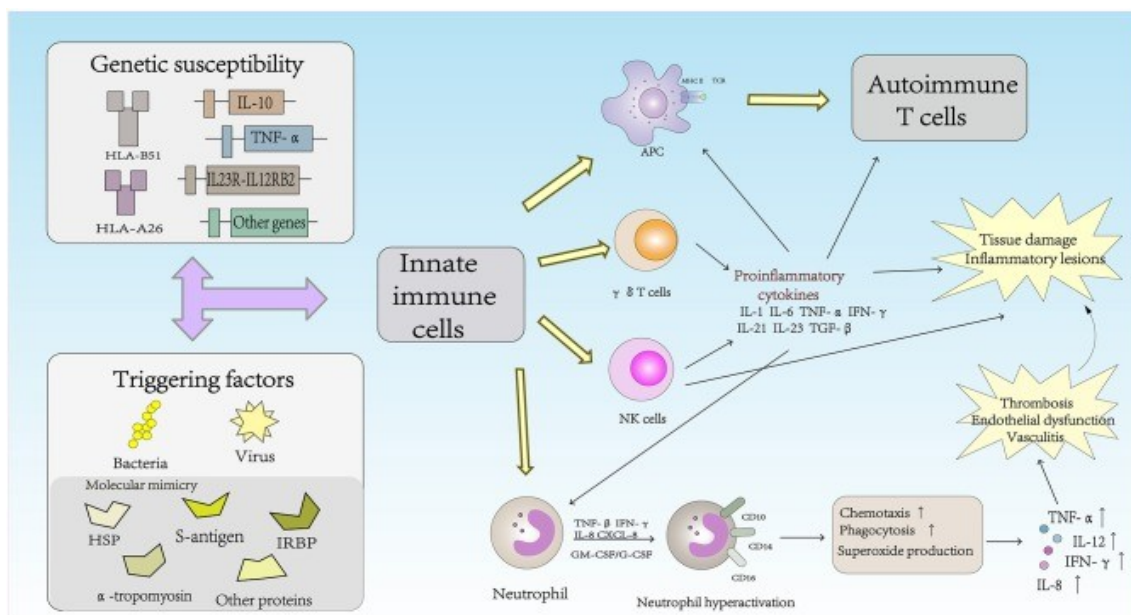


Figura 1 - A função da imunidade inata na patogênese da DB, retirada de Tong et al.2019

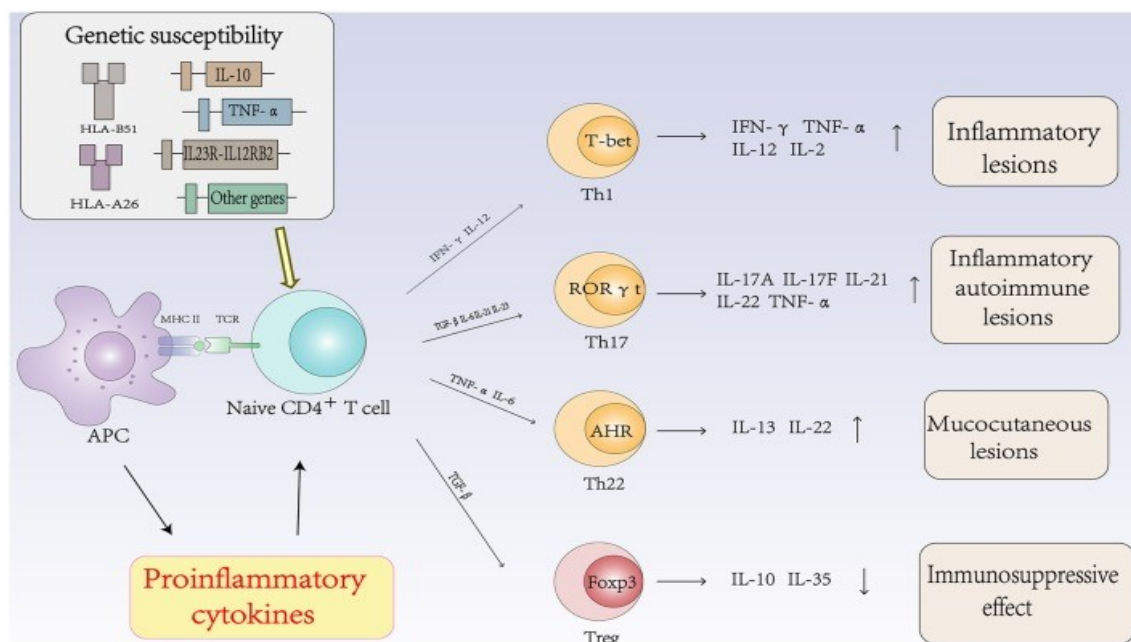


Figura 2 - A função dos linfócitos T autoimunes e citocinas associadas na patogênese da DB, retirada de Tong et al. 2019

1.4. Manifestações clínicas

A manifestação clínica mais comum na DB é a presença de úlceras aftosas orais e genitais recorrentes. As restantes manifestações clínicas são mais variáveis, diferindo consoante a população e a pessoa afetada. Assim, as manifestações mucocutâneas e articulares são frequentemente encontradas, enquanto o envolvimento renal e do sistema nervoso central é raro. (7)

O envolvimento mucocutâneo com aftose oral observa-se em cerca de 97-99% dos doentes e é frequentemente a primeira manifestação da doença. As lesões aftosas orais da DB ocorrem em localizações típicas da orofaringe, como a mucosa labial e língua, mas podem também ocorrer em localizações mais atípicas, nomeadamente na região posterior da orofaringe. As aftas orais na DB ocorrem de forma recorrente e são frequentemente múltiplas, de dimensão variável. O padrão mais frequente é o de aftas minor, que habitualmente resolvem em cerca de 15 dias sem deixar cicatriz. Aftas major (> 10 mm) ocorrem de forma mais infrequente, têm resolução mais prolongada e podem levar a cicatriz. Podem também ocorrer aftas em padrão herpetiforme. As úlceras genitais representam a lesão mais específica de DB e localizam-se habitualmente no escroto nos homens e nos lábios minor e major, nas mulheres, ainda que podem ocorrer noutras localizações. Comparativamente com as úlceras orais, as genitais são maiores, mais profundas, menos recorrentes, mas mais resistentes ao tratamento, resolvendo muitas vezes com cicatriz local. A combinação de úlceras aftosas orais e genitais é classicamente descrita como aftose bipolar ou complexa. O envolvimento mucocutâneo pode ainda ocorrer na forma de lesões tipo eritema nodoso *like*, tromboflebite superficial, lesões papulopustulares que se confundem frequentemente com lesões acneicas bem como lesões foliculite *like*.

Em termos oftalmológicos, a uveíte é a manifestação predominante, na forma de uveíte posterior não granulomatosa ou panuveíte e que pode ser bilateral.(10, 11) Os quadros de uveíte são habitualmente mais frequentes e graves no sexo masculino. Hipópion, vitrite, vasculite da retina e oclusão vascular são manifestações igualmente encontradas e que acarretam elevada morbidade, por diminuição da acuidade visual, frequentemente de forma irreversível. (7)

O envolvimento vascular na DB ocorre em cerca de 15 a 30% dos doentes e é mais comum em jovens do sexo masculino. Pode ser arterial ou venoso e apresenta tendência trombótica. Ao contrário de outras vasculites, na DB predomina o atingimento venoso, sendo a tromboflebite e trombose venosa profunda dos membros inferiores as manifestações mais comuns. O atingimento arterial pode acometer artérias de calibre

variável e constitui uma das principais causas de mortalidade, nomeadamente o aneurisma da artéria pulmonar. (7)

Outras manifestações como presença de trombos intracardíacos, pericardite, miocardite e aneurismas coronários são mais raras.(12)

Adicionalmente à ocorrência de aneurismas arteriais pulmonares, na DB pode ocorrer também envolvimento parenquimatoso pulmonar com presença de nódulos, infiltrados ou mesmo alterações de pneumonia organizativa. (13)

O envolvimento gastrointestinal faz diagnóstico diferencial com a doença inflamatória intestinal, complicando a sua gestão e é mais comum em doentes de ascendência japonesa e coreana. É comum manifestar-se com ulcerações, que provocam dor abdominal, diarreia, hemorragias e, embora raramente, podem levar a perfuração intestinal.(14, 15)

O envolvimento do sistema nervoso central na DB pode dividir-se em parenquimatoso e vascular. O envolvimento parenquimatoso leva à ocorrência de lesões inflamatórias no parênquima cerebral enquanto o envolvimento vascular decorre mais frequentemente com trombose do seio dural e apresenta melhor prognóstico que o envolvimento parenquimatoso. (7)

As manifestações renais, como a amiloidose são raras. (7)

Sendo uma doença multissistémica a DB pode apresentar também sintomas constitucionais, como febre, fadiga e mal-estar geral. O risco aumentado de desenvolver neoplasias e de contrair infeções é também uma realidade nesta patologia. (7)

1.5. Diagnóstico

O amplo espetro clínico da DB, com manifestações clínicas que, na sua grande maioria, são frequentes e atinentes a outras enfermidades, juntamente com as dessemelhantes características étnicas e geográficas e a ausência de um teste laboratorial patognomónico, tornam o diagnóstico complexo e dependente da experiência da equipa médica. (6)

Como a aftose oral é frequente na população em geral e a DB é rara, a DB só será considerada perante a presença de aftose oral recorrente e outras manifestações sistémicas e de órgão alvo suspeitas, nomeadamente, o envolvimento ocular (hipópion, panuveíte ou vasculite da retina), neurológico e/ou vascular (aneurismas da artéria pulmonar, síndrome de Budd-Chiari, trombose venosa cerebral). Classicamente, a realização do teste de patergia pode auxiliar o diagnóstico. Este teste é considerado positivo na presença de uma pápula \geq 2mm que se desenvolve 24 a 48h após a inserção de uma agulha, a 5 mm de profundidade,

na pele. Apesar de ser pouco específico, este teste pode ser útil, particularmente em pessoas originárias da bacia mediterrânea e de leste. (7) A nível laboratorial, ainda que não existam testes específicos para DB, na presença de clínica sugestiva, a verificação de elevação de parâmetros de fase aguda, como a velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e proteína C reativa (PCR), bem como a identificação do alelo HLA-B*51 reforçam a hipótese diagnóstica. (16, 17)

Apesar da inexistência de critérios de diagnóstico, ao longo dos anos e, com vista à inclusão de doentes em ensaios clínicos, foram desenvolvidos vários critérios de classificação. Estes são empregues muitas vezes na prática clínica, ainda que de forma errónea, dado não serem critérios de diagnóstico. O International Study Group (ISG), desenvolvido em 1990, e o International Criteria for Behçet's Disease (ICBD), desenvolvido em 2006, são os mais amplamente utilizados. O ISG apresenta sensibilidade e especificidade superior ao ICBD.(7) Pela elevada prevalência da DB na Ásia, o Japan Research Committee for Behçet's Disease desenvolveu o Japanese Behçet's disease criteria (JBDC), em 1972. (6)

1.6. Tratamento

Dada a complexidade e diversidade da DB, o tratamento requer frequentemente uma abordagem multidisciplinar e individualizada considerando as especificidades de cada doente.

Dependendo do sistema de órgãos afetado, o tratamento é variado e escalado de acordo com a severidade da doença, com vista ao controlo da atividade inflamatória e prevenção de recorrências. Para este efeito, pode ser necessário fazer uso de fármacos imunossupressores e/ou imunomoduladores, nomeadamente fármacos biotecnológicos, perante casos severos ou refratários à terapia preconizada *ad initio*.(18) A compreensão dos mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento da DB permitiu a identificação de possíveis alvos terapêuticos, o que levou à consideração do uso destes fármacos, capazes de atuar mais especificamente nas vias indutoras da doença. Estes encontram-se organizados em classes, decorrente do seu papel na cascata patológica da DB. (19, 20) Os agentes “bloqueadores de citocinas” incluem os antagonistas do fator de necrose tumoral α (TNF- α), os antagonistas do recetor da interleucina-6 (IL-6), os antagonistas da interleucina-1 (IL-1), os agentes anti-interleucina-17 (anti-IL-17) e antagonistas da interleucina-12 e 23 (IL-12/23). Já os agentes “bloqueadores linfocitários” incluem antagonistas dos linfócitos B, antagonistas dos linfócitos T e moduladores de co-estimulação dos linfócitos T. (21, 22)

Em baixo, encontram-se explicitados os fármacos biotecnológicos, mais utilizados na DB e respetivas funções moleculares. (21-23)

Tabela 1 - Fármacos biotecnológicos e respetivos alvos moleculares

Fármaco biotecnológico	Alvo molecular
Infliximab	Anticorpo monoclonal quimérico Anti-TNF- α
Adalimumab	Anticorpo monoclonal humano recombinante Anti-TNF- α
Golimumab	Anticorpo monoclonal IgG1 k humano Anti-TNF- α
Etarnecept	Proteína da fusão dimérica recombinante humanizada Anti-TNF- α e Anti-TNF- β
Rilonacept	Proteína de fusão dimérica humana Anti-IL-1 Não autorizado pela EMA
Anakinra	Antagonista do recetor humano da IL-1 Anti-IL-1
Gevokizumab	Anti-IL-1 β
Canakinumab	Anticorpo monoclonal humano Anti-IL-1 β
Daclizumab	Anticorpo monoclonal humano recombinante Anti-IL2
Tocilizumab	Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado Anti-IL-6
Ustekinumab	Anticorpo monoclonal IgG humano Anti-IL-12/23
Secukinumab	Anticorpo monoclonal IG1 recombinante totalmente humano Anti-IL-17A
Rituximab	Anticorpo monoclonal quimérico Anti-CD20
Abatacept	Proteína de fusão Anti-CD80/86

Os fármacos biotecnológicos, nomeadamente os anti-TNF- α melhoram, magnanimamente, a gestão das doenças reumáticas crónicas, no entanto, a sua administração associa-se a um risco aumentando de complicações infecciosas, nomeadamente reativação de tuberculose latente. Deste modo, o rastreio prévio ao início da terapêutica biotecnológica torna-se improrrogável, apesar das limitações práticas existentes e de possíveis fatores confundidores. (24) Este rastreio está previsto nas normas nacionais e internacionais em todos os doentes candidatos a tratamento biotecnológico que implica a colheita de uma história clínica completa, realização de prova tuberculínica, teste de *Interferon gamma release assay* (IGRA) e radiografia de tórax. Na virtude de positividade, deve diferenciar-se a presença de tuberculose ativa de latente e o tratamento direcionado deve ser iniciado e, idealmente, terminado antes de iniciar o tratamento

biotecnológico. Atualmente, encontramos regimes terapêuticos que permitem o sincronismo medicamentoso dos anti-tuberculostáticos e fármacos biotecnológicos. (25)

2. Metodologia

O protocolo completo da revisão sistemática foi publicado na base de dados internacional de registo de revisões sistemáticas PROSPERO apresentando o seguinte código de identificação, CRD42022320483.

Devido ao contexto epidemiológico atual, o National Institute for Health Research (NIHR), de forma a priorizar as investigações que abordam o Covid-19, regista automaticamente os protocolos um mês após submissão à aprovação, sem que, a equipa do PROSPERO verifique a sua elegibilidade.

Aquando da entrega desta dissertação, a publicação manual ainda não tinha sido aquiescida.

A presente revisão sistemática será relatada de acordo com a metodologia PRISMA-P 2015 e tem como objetivo principal a revisão de dados de eficácia e segurança relativos a administração de fármacos biotecnológicos no tratamento das variadas manifestações clínicas da DB. Desta forma, os outcomes em escrutínio eram: eficácia do tratamento, nomeadamente a capacidade de indução e manutenção de remissão e segurança, com foco nos efeitos adversos reportados nomeadamente relativos á necessidade de hospitalização e mortalidade em relação com o uso destes fármacos.

2.1. Critérios de inclusão

- Idade adulta (≥ 18 anos)
- Doença de Behçet cumprindo critérios de classificação especificados;
- Administração de fármacos biotecnológicos
 - Infliximab (IFX); Adalimumab (ADA); Etarnecept (ETA); Rituximab; Ustekinumab (UTK); Abatacept; Daclizumab; Canakinumab (CAN); Anakinra (ANA); Riloncept; Tocilizumab (TCZ); Gevokizumab (GVK); Secukinumab; Golimumab (GLB)

2.2. Critérios de exclusão

- Participantes com menos de 18 anos de idade;
- Estudos realizados em animais;
- Amostra total representada por menos de 20 participantes;
- Não publicado em Inglês, Espanhol ou Português;
- Patologia confundidora concomitante, considerada pelos autores como invalidante dos resultados obtidos;
- Não incluir os efeitos adversos e/ou segurança e/ou indução da remissão e/ou mortalidade e/ou hospitalização e/ou eficácia como outcome de tratamento;
- Não incluir explicitação da metodologia utilizada para realização do estudo;
- Case reports.

2.3. Pesquisa

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE (desde a formação das bases de dados até fevereiro de 2022) com o objetivo de encontrar estudos sobre a utilização de biotecnológicos na DB. A pesquisa foi realizada utilizando termos MeSH. Na inexistência de termos MESH foram utilizados termos apropriados de pesquisa em módulo de Title/Abstract. A estratégia detalhada de pesquisa para a MEDLINE é descrita no anexo 1 e foi adaptada para a EMBASE.

2.4. Seleção de estudos

Após a remoção automatizada de artigos duplicados, foi efetuada uma primeira avaliação com base no título e *abstract*. Estes foram sistemática e manualmente avaliados, de forma independente, por dois revisores (S.C. e A.Á.) e verificando-se o cumprimento dos critérios de inclusão e na ausência de critérios de exclusão, os artigos relevantes foram selecionados para leitura integral. Artigos que não tinham *abstract* disponível ou cuja leitura do *abstract* era inconclusiva foram também retidos para leitura integral para avaliação de elegibilidade. Por outro lado, os artigos, cujo título e/ou *abstract* se mostravam indisponíveis, foram alvo de uma pesquisa mais aprofundada, ao qual, quando não obtida qualquer informação, foram excluídos.

O diagrama PRISMA, representado na figura 3, resume as etapas de seleção dos artigos e as características dos estudos excluídos. Perante as situações de desacordo, quanto à elegibilidade de um estudo, procedeu-se à intervenção de um terceiro revisor.

2.5. Extração de dados

Para a extração de dados, elaborou-se um formulário adequado, para o qual se retirava, para cada um dos estudos incluídos na revisão, as seguintes características: autores, ano, tipo do estudo, tamanho da amostra (intervenção e controlos), duração do estudo, duração do tratamento, duração da DB, duração do seguimento, idade média dos participantes, rácio masculino/feminino, critérios de classificação utilizados, manifestações clínicas da DB, fármaco(s) testado(s) e respetivas particularidades (posologia, frequência, forma de administração), tratamentos concomitantes, *outcomes* medidos (eficácia do tratamento, indução da remissão, dados de segurança, hospitalização, mortalidade, e efeitos adversos documentados).

Pela complexidade e falta de padronização de *outcomes na DB*, em cada artigo, apresentavam definições e validações distintas, empregando múltiplas designações, escalas e métodos complementares de diagnóstico e terapêutica para a sua classificação. Estes encontram-se descritos no Anexo 2.

2.6. Avaliação do risco de viés

O risco de viés, de cada um dos estudos, foi avaliado, com recurso a “*National Heart, Lung and Blood Institute: Study Quality Assessment Tools*” (26), cuja última atualização ocorreu em julho de 2021.

3. Resultados

3.1. Seleção dos estudos

A pesquisa nas bases de dados obteve 1984 resultados. Desses, 205 artigos foram removidos com recurso à função de remoção de duplicados do *software Endnote*. Manualmente, ainda se excluíram 66 estudos duplicados. Via leitura do título e *abstract*, foi possível excluir 1589 artigos. Deste modo, 124 artigos foram considerados potencialmente elegíveis e, portanto, lidos na íntegra. Após apreciação do texto integral desses estudos, 21 foram incluídos nesta revisão sistemática. As premissas que nos levaram a excluir os restantes estão resumidas em baixo, na figura 3.

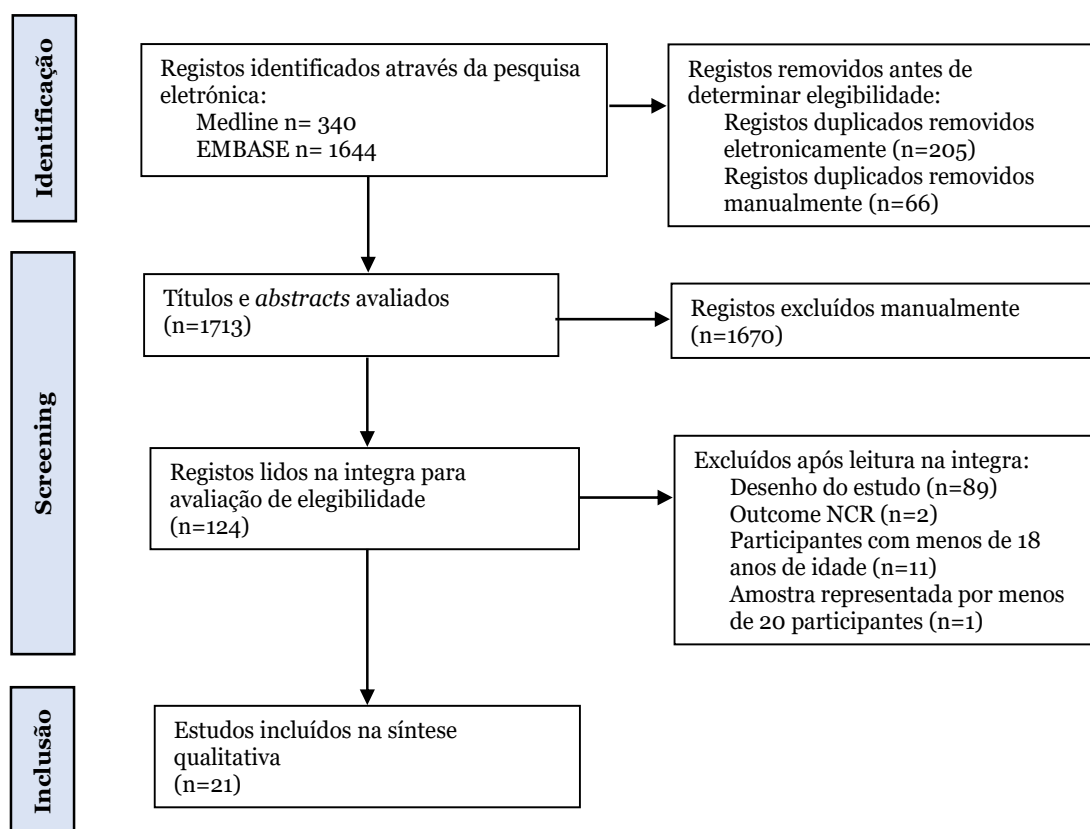


Figura 3 - Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos. NCR= não cumpre requisitos

3.2. Características dos estudos

Para a síntese qualitativa dos estudos foram incluídos 21 artigos. Da nossa análise, advieram, maioritariamente, estudos observacionais tipo coorte (onze) e séries de casos (oito), sendo que, apenas dois eram RCTs (27, 28).

De entre os critérios de exclusão dos doentes observados nos estudos incluídos, o diagnóstico de tuberculose, ativa ou latente, foi um dos principais motivos. Dois estudos excluía doentes com tuberculose ativa (27, 29), seis estudos excluía doentes com tuberculose ativa e latente (28, 30-34). Já 3 estudos permitiam doentes com tuberculose latente, diagnosticada via radiografia de tórax, prova tuberculínica ou IGRA, desde que tratada com isoniazida durante 9 meses. (35-37)

De salvasguardar que, na maioria dos artigos incluídos, se encontra explicito a obtenção do consentimento livre e informado, em todos os doentes, assim como o seguimento de protocolos éticos, quer nacionais, quer internacionais, concordantes com o estabelecido na Declaração de Helsínquia.

Em baixo, a tabela 2 sumariza as principais caraterísticas clínicas e demográficas dos 21 artigos incluídos.

Tabela 2 - Caraterísticas clínicas e demográficas dos estudos incluídos

ID Estudo	Fármaco biotecnológico, modo de inoculação	Classificação DB	Manifestação clínica	Nº de doentes	Rácio sexo masculino/feminino (%)	Média de idades (anos)
Emmi et al. 2018 (38)	ADA, sc	ICBD	TVP e TVS	35	51,5/48,5	42.8±11.2
Aksoy et al. 2020 (37)	IFX, iv e ADA, sc	ICBD	DB vascular venosa e arterial	24 vs 3	88.89/11.11	24-55
Tugal-Tutkun et al. 2018 (27)	GVK, sc	ISG	Uveíte posterior	40	72,50/27,50	34.4±9.7
Martín-Varillas et al. 2018 (35)	ADA, sc OT vs ADA, sc NOT	ISG	Uveíte	23 vs 42	65.22/34.78 vs 45.24/54.76	37.2±13.4 vs 39.1± 9.3
Martín-Varillas et al. 2021 (39)	IFX, iv OT vs IFX, iv NOT	ISG	Uveíte	18 vs 42	55.60/44.40 vs 59.50/40.50	39.5±9.8 Vs 38.8±10.5

Atienza-Mateo et al. 2019 (36)	IFX, iv vs ADA, sc	ICBD	Uveíte	103 vs 74	53.40/46.60 vs 52.77/47.23	40.4±10.1 vs 38.7±11.3
Fabiani et al. 2017 (32)	ADA, n.e.	ISG e ICBD	Uveíte	40	55.00/45.00	41.9±11.9
Hamza et al. 2016 (40)	IFX, intravítreo	ISG	Uveíte posterior	20	95.00/5.00	31.40±3.4 5
Umazume et al. 2018 (41)	Após 2 anos de IFX, iv vs Após 4 anos de IFX, iv	ISG	Uveíte	38 vs 28	71.05/28.95 vs 75.00/25.00	48.8±13.1 vs 47.3±12.1
Yoshida et al. 2012 (42)	Sem EO após 1 ano de IFX, iv vs Com EO após 1 ano de IFX, iv	JBDC	Uveíte	17 vs 12	88.24/11.76 vs 66.67/33.33	38.5 ± 9.4 vs 42.5 ± 10.8
Suzuki et al. 2021 (43)	ADA, sc	JBDC	DB intestinal	462	51.30/48.70	46.3±17.2
Miyagawa et al. 2019 (31)	Anti-TNF-α com CS vs Anti-TNF-α sem CS vs CS sem Anti-TNF-α	ISG e JBDC	DB intestinal	20 vs 29 vs 22	25.00/75.00 vs 24.14/75.86 vs 45.50/54.50	42.2±13.4 vs 40.7±14.7 vs 34.1±11.8
Zou et al. 2017a (33)	IFX, iv	JBDC	DB intestinal	27	55.56/44.44	18-65
Zou et al. 2017b (34)	IFX, n.e. 3.5 mg/kg vs IFX, n.e. 5 mg/kg	JBDC	DB intestinal	10 vs 10	60.00/40.00 vs 50.00/50.00	36.7 vs 37.3
Sun et al. 2021 (29)	ADA, sc e IFX, iv e TCZ, iv e GLB, sc	ICBD/ Diagnóstico clínico	Insuficiência aórtica severa	3 e 1 e 11 e 5	95.00/5.00	23-57

Melikoglu et al. 2005 (28)	ETA, sc	ISG	Envolvimento mucocutâneo e articular	20	100.00%/0.0	28.5 ± 5.3
Mirouse et al. 2019 (44)	UTK, sc	ISG	Úlceras orais	30	53.00/47.00	33-45
Vitale et al. 2017 (45)	ADA, sc	ISG/ICBD	Envolvimento multissistémico	100	56.00/44.00	41.4±12.1
Fabiani et al. 2020 (30)	ANA/CAN, n.e. RS vs ANA/CAN, n.e. NRS	ISG/ICBD	Envolvimento multissistémico	18 vs 18	44.45/55.55 vs 44.45/55.55	43.3 ± 14.4 vs 41.1 ± 11.5
Sfikakis et al. 2017 (46)	Anti-TNF- α , n.e.	ISG	Envolvimento multissistémico	29	51.72/48.28	36-48
Vallet et al. 2015 (47)	Anti-TNF- α total vs IFX vs ADA	ISG	Envolvimento multissistémico	124 vs 77 vs 37	48.00/52.00 vs 55.30/44.70 vs 40.50/59.50	28-40 vs 27-37 vs 31-46
(EO – exacerbações oculares; n.e. – não especificado; NOT – não otimizado; ; NRS – não responsivo; iv – intravenoso; OT- otimizado; RS – responsivo sc – subcutâneo; vs – versus)						

3.3. Risco de Viés

O viés, refere-se à presença de um erro, que pode sub ou sobrestimar o efeito de determinada ação. Nos ensaios clínicos, os vieses podem diferir em magnitude e direção, sendo que, na maioria das vezes, pode não ser possível determinar o grau de afetação nos resultados adquiridos. De salientar que, a mesma falha metodológica pode originar vieses opostos ou até mesmo não resultar em qualquer tipo de enviesamento, dependendo da intervenção analisada. Deste modo, torna-se pertinente avaliar o “Risco de Viés”, em detrimento, da sua existência ou ausência. (48)

Para este efeito foram desenvolvidos vários instrumentos de análise. Tal é o caso do *NHLBI: Study Quality Assessment Tools*. Este categoriza, qualitativamente, os artigos em alto, intermédio e baixo risco de viés, apresentando escalas dirigidas ao tipo de estudo em análise. O “baixo risco” apresenta o risco de viés mais baixo e, portanto, resultados mais

válidos. Um artigo de “risco intermédio” apresenta maior suscetibilidade ao viés, no entanto, não o suficiente para invalidar os seus dados. Por fim, o “alto risco” é indicativo de risco significativo de viés e que pode invalidar/questionar os resultados obtidos. (26)

Em vários estudos, o risco de viés não era notório, pelo que, surgiram dificuldades no seu discernimento em “baixo risco”, “risco intermédio” ou “alto risco”. Os autores das publicações não foram contactados para tentar esclarecer estes casos, dada a limitação de tempo para entrega da dissertação e o contexto geral do trabalho. No entanto, propusemo-nos a fazer esse contacto antes do envio desta revisão para publicação.

Tugal-Tutkun et al. 2018 (27), um *randomized controlled trial* (RCT), foi o único artigo graduado com “alto risco” de viés. Tal sucedeu, principalmente, pela randomização inadequada e ocultação não explicitada.

Em baixo, a figura 4 e o gráfico 1, demonstram o resultado final da classificação qualitativa dos artigos.

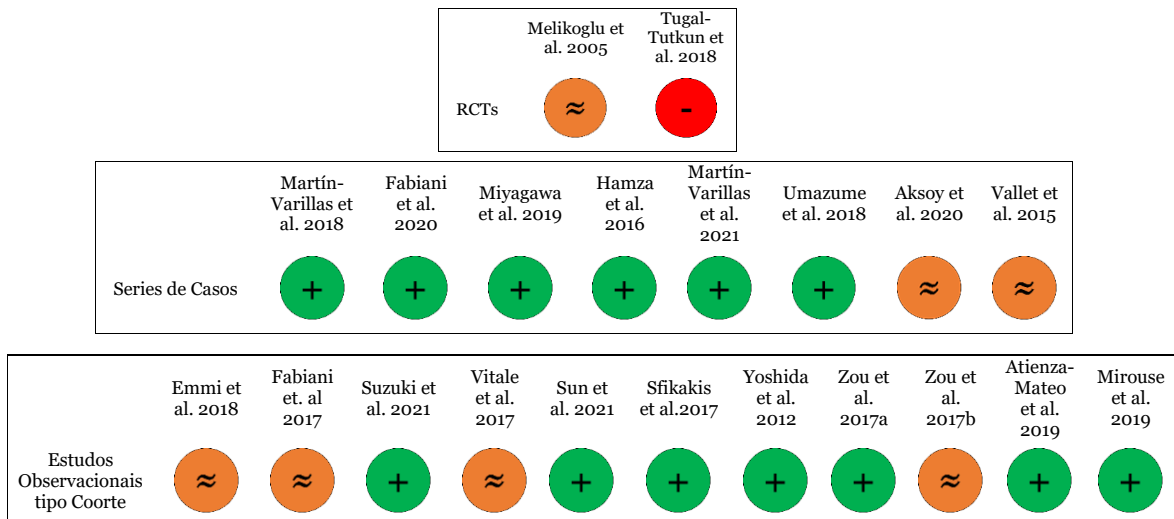


Figura 4 - Classificação qualitativa do risco de viés para cada um dos estudos incluídos. (Vermelho – alto risco; Laranja – risco intermédio; Verde – baixo risco)

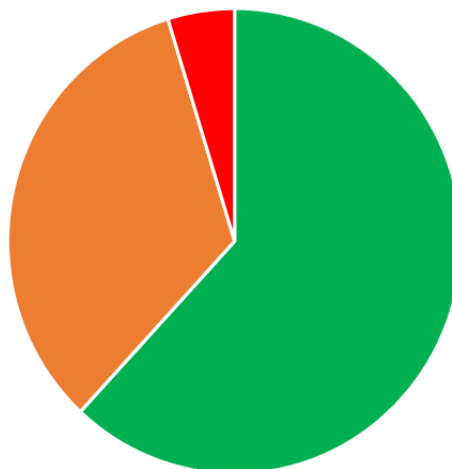


Gráfico 1- Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem do total de estudos incluídos.

3.4. Outcomes

Os *outcomes* avaliados nesta revisão sistemática foram relativos aos efeitos dos fármacos biotecnológicos nas diversas manifestações da DB, nomeadamente dados de eficácia, como a capacidade de indução e manutenção de remissão, bem como dados de segurança. De entre os dados de segurança foram avaliados efeitos adversos minor e major, registados durante o uso dos fármacos biotecnológicos. De entre os efeitos adversos major, foi dada particular atenção há necessidade de hospitalização e mortalidade associada. Os artigos encontram-se agrupados por manifestação clínica avaliada.

3.4.1. Eficácia do tratamento e indução da remissão

3.4.1.1. Envolvimento vascular

O envolvimento vascular da DB foi avaliado em dois estudos coorte e série de casos, respetivamente. A tabela 3 demonstra os resultados obtidos no envolvimento vascular.

Emmi et al. 2018 (38) estudou o ADA, numa amostra total de 70 doentes, com trombozes venosas profundas (TVP) e tromboflebitis venosas superficiais (TVS). O ADA foi inoculado, em 35 pessoas em regimes de monoterapia ou em concomitância com *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARDs) clássicos (metotrexato (MXT) e azatioprina (AZA)), e comparado com a administração isolada dos DMARDs. Em ambos os grupos, era permitido o uso simultâneo de prednisolona e varfarina.

Para os *outcomes* avaliados, verificou-se superioridade no grupo com uso de ADA, nomeadamente na indução da resposta vascular, que se reproduz pela diminuição das TVPs e TVS, (97,10% dos doentes com *p-value* 0.001) e na frequência de recaídas (8,75% dos doentes). Verificou-se, do mesmo modo, um efeito poupador de CS com redução no seu uso com o biotecnológico (20.4 mg/dia), no entanto, este não teve significância estatística (*p-value* 0.200).

Aksoy et al. 2020 (37) aferiu a ação do IFX e ADA na patologia vascular, tanto venosa quanto arterial, refratária a terapia imunossupressora convencional (CS, ciclofosfamida(CYC), AZA, ciclosporina (CYS)). Vinte e quatro doentes receberam 5 mg/kg de IFX, em esquema de indução, e três receberam ADA 40 mg, a cada 2 semanas. AZA, CS e hipocoagulantes foram administrados em doentes selecionados.

Todos os parâmetros avaliados demonstraram superioridade dos anti-TNF- α , na qual se ressalva a % de doentes que remiram de forma completa (85.19%) e os que recaíram

(8.75%). Do mesmo modo, verificou-se redução do uso de CS e dos reagentes de fase aguda (PCR e VS) com relevância estatística ($p=0.0001$, $p< 0.0001$ e $p< 0.0001$, respetivamente).

De uma forma geral verificou-se, em ambos os estudos, a superioridade dos biotecnológicos em melhorar o quadro clínico vascular permitindo, adicionalmente, uma redução no uso de corticoterapia sistémica, nomeadamente no Aksoy et al. 2020 (37).

Tabela 3- Envolvimento vascular

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	p-value
Emmi et al. 2018 (38)	ADA vs DMARDs	Indução de resposta vascular (% doentes)	97,10 vs 65,70	0.001
		Dose de CS (mg/dia)	20.4±13.1 vs 17.7±20.3	0.200
		Descontinuação terapêutica (% doentes)	25,70 vs 77.10	
		Recaída vascular (% doentes)	8,75 vs 40.00	
Aksoy et al. 2020 (37)	IFX e ADA	Remissão completa (% doentes)	85.19	
		Resposta parcial (% doentes)	18.52	
		Recaída vascular (% doentes)	11.11	
		Descontinuação terapêutica (% doentes)	14.81	
		Redução no uso de CS (mg/dia)	14	0.0001
		Redução valor analítico PCR (mg/L)	9	< 0.0001
		Redução valor analítico VSE (mm/h)	14	< 0.0001

3.4.1.2. Envolvimento ocular

As manifestações oculares, nomeadamente os quadros uveíte, representam uma das manifestações cardinais da DB, sendo esta uma das manifestações responsáveis por um acréscimo de morbilidade nestes doentes. Nesta revisão foram identificados 8 artigos cujo foco foi o uso de fármacos biotecnológicos no tratamento de manifestações oculares. O Anexo 3 demonstra os resultados obtidos.

Designado como EYEGUARD B, o ensaio clínico de Tugal-Tutkun et al. 2018 (27), aferia a capacidade do GVK, em comparação com o placebo, na redução das exacerbações da uveíte posterior associada à DB. Para inclusão no presente estudo, os doentes necessitavam de apresentar como antecedentes, pelo menos, 2 exacerbações oculares nos

18 meses anteriores à seleção, com os episódios mais recentes ocorridos durante os últimos 4 meses antes da seleção e tratados com altas doses de corticoterapia, com sucesso. Procedia-se à randomização quando a dose diária de CS era ≤ 20 mg. A 40 indivíduos foram administrados 60 mg/mês de GVK e, a outros 40, placebo, mantendo em ambos os grupos CS. O uso de fármacos concomitantes era permitido (AZA, MTX, CYA, Tacrolimus, Micofenolato mofetil (MMF) e Micofenolato de sódio). Este RCT consistia num estudo central (baseado no tempo decorrente até à 1^o exacerbação ocular) acompanhado por um período extenso em dupla-ocultação. Perante o desfecho do período do estudo central, ao 168^o dia, a investigação foi cessada por veredito do patrocinador, uma vez que, o objetivo primário não fora alcançado.

Entre o primeiro e último dia de estudo, verificou-se superioridade do GVK em alguns dos parâmetros medidos. Ressalva-se a estabilidade do Best Corrected Visual Acuity (BCVA) (0.1 ± 12.2 letras) com GVK e a deterioração com o placebo (3.6 ± 13.8), estatisticamente valorizável (*p-value* 0.035). Ainda, 47.50% dos doentes sob GVK alcançaram um cut-off ≤ 5 mg/dia de CS (vs 37.20% com placebo).

Martín-Varillas et al. 2018 (35) e Martín-Varillas et al. 2021 (39), procuraram avaliar a ação da otimização terapêutica do ADA e IFX, respetivamente, com o objetivo de alcançar a remissão ocular, na uveíte refratária associada à DB. Nestes estudos, ADA e IFX foram administrados como biotecnológicos de 1^o linha e a otimização terapêutica resultou de uma decisão conjunta entre paciente e médico, assim que a remissão ocular fosse alcançada.

Em Martín-Varillas et al. 2018 (35), o ADA foi inoculado em 74 doentes, em monoterapia ou em concomitância medicamentosa com AZA, MTX, CYA e MMF. O grupo otimizado, com 23 elementos, realizou ADA 40mg de 2-2 semanas durante, pelo menos, 15 meses. Após este período, entraram na fase de otimização, na qual, o fármaco era administrado na mesma dose, mas em intervalos de tempo distintos, ou seja, de 3-3 semanas, depois, de 4-4 semanas, de 6-6 semanas e, finalmente, de 8-8 semanas. O grupo não otimizado, formado por 42 pessoas, manteve a injeção quinzenal com 40mg de ADA.

Os parâmetros oftalmológicos avaliados demonstraram primazia do ADA otimizado. A melhoria da vitrite ocorreu em 100% dos olhos (*p-value* < 0.010) e a ausência de vasculite verificou-se em todos os doentes (*p-value* < 0.010). A espessura macular e o BCVA apresentaram melhores resultados no grupo otimizado, no entanto, ambos os grupos apresentaram relevância estatística. A redução no uso dos CS foi semelhante no grupo otimizado vs não otimizado (*p-value* < 0.010 vs < 0.010 , respetivamente).

Em Martín-Varillas et al. 2021 (39), o IFX foi inoculado em 103 doentes, em monoterapia ou em concomitância medicamentosa com AZA, MTX, CYA, MMF, CYC e Tacrolimus. Neste caso, o período de administração do IFX mantinha-se constante, até atingir remissão ocular, variando a posologia do mesmo. Assim, com inoculações às 0, 2^o e 6^o semanas e depois a cada 4-8 semanas, 94 pessoas, realizaram 5 mg/kg do fármaco, 8 pessoas realizaram 3 mg/kg e, 1 pessoa, fez 4 mg/kg. Da amostra inicial de 103 elementos, entraram em remissão clínica 60 doentes. No grupo otimizado, constituído no total por 18 indivíduos, 2 doentes receberam 3 mg/kg de IFX a cada 8 semanas, 4 doentes receberam 3 mg/kg a cada 10 semanas, 6 doentes receberam 5 mg/kg a cada 10 semanas e, por fim, 6 doentes receberam 5 mg/kg a cada 12 semanas. Já o grupo não otimizado era constituído por 42 doentes cujo regime terapêutico consistia em IFX na dose de 5 mg/kg realizados nas 0, 2 e 6 semanas e depois a cada 8 semanas, mantendo este esquema terapêutico.

Os parâmetros oftalmológicos avaliados demonstraram primazia do IFX otimizado. Todos os doentes, desse mesmo grupo, entraram em remissão clínica e apresentaram melhoria do BCVA (*p-value* 0.024 vs <0.0001, respetivamente). Verificou-se melhoria total da vitrite no IFX otimizado no entanto, apenas 74.10% dos olhos melhoram no grupo não otimizado (*p-value* 0.070). Em termos de redução do uso de CS e redução grau de imunossupressão global, o grupo otimizado apresentou melhores resultados (4.4 vs 2.5 mg/dia, 11.00 vs 9.05, respetivamente), no entanto, sem implicação estatística.

Os estudos Martín-Varillas et al. 2018 (35) e Martín-Varillas et al. 2021 (39) constituem subgrupos da investigação de Atienza-Mateo et al. 2019 (36). Como tal, a amostragem deste artigo resultou do somatório da população estudada em cada um dos dois estudos supracitados, perfazendo um total de 177 doentes.

Assim, em Atienza-Mateo et al. 2019 (36) 3-5mg/kg de IFX foram administrados a 103 doentes, sendo que, no esquema de indução, a administração foi efetuada na 0, 2^o e 6^o semanas e, na fase de manutenção, a administração era de cada 4 a cada 8 semanas. Por sua vez, o ADA foi inoculado na dose de 40 mg a cada 2 semanas, em 74 doentes. Em ambos os grupos, os fármacos foram inoculados em monoterapia ou com terapia concomitante (nomeadamente com AZA, CYA, MXT, CYC, MMF e Tacrolimus).

O ADA mostrou supremacia em relação ao IFX na melhoria da vitrite (93.33% vs 78.95%) e no BCVA (0.81±0.26 vs 0.67±0.34) com *p-value* 0.040 vs 0.001, respetivamente. Nos restantes determinantes, não se verificaram valores estatisticamente significativos, mas a maior % de doentes que entrou em remissão (87.84%) e a espessura macular mais reduzida (250.62±36.85 µm) verificou-se, igualmente, com o ADA. No entanto, em termos de redução do uso de CS (25mg/dia), de redução do grau de imunossupressão global

(5.47±3.19), de descontinuação terapêutica (31.58% de doentes) e de recaídas (1.13±2.62 doentes), o IFX demonstrou melhores resultados.

O estudo Fabiani et. al 2017 (32) avaliou o uso do ADA, isolado ou em terapia concomitante, na uveíte associada à DB. Secundariamente, em doentes com manifestações extraoculares da DB também se aferiu o efeito do biotecnológico. Durante 12 meses, a sua ação foi avaliada e comparada com a administração prévia de outros fármacos biológicos (IFX, ETA, ANA, CAN e RTM) e/ou DMARDs. A cada 2 semanas, eram inoculados 40mg de ADA e, alguns doentes, realizaram corticoterapia. Em todos os parâmetros avaliados, o ADA demonstrou superioridade com valores estatisticamente significativos (*p-value* <0.05). Em 15% dos doentes verificou-se descontinuação terapêutica, sem motivo especificado.

O estudo Umazume et al. 2018 (41) investigou a sintomatologia ocular e a severidade da vasculite retiniana, associadas à DB, antes e depois da terapia com 5 mg/kg de IFX. Este foi administrado às 0, 2 e 6 semanas e, depois, a cada 8 semanas. 38 doentes mantiveram a terapêutica durante 2 anos, enquanto 28 mantiveram durante 4 anos. Sintomatologia extraocular presente acabou por ser, também, analisada.

O IFX provou ser eficaz por apresentar uma taxa de melhoria de score de Angiografia com fluoresceína (AF) de 55.10% e 73.90% (*p-value* 0.0002 vs 0.029) aos 2 e 4 anos, respetivamente. Do mesmo modo, o Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS24), calculado ao 2º e 4º anos após início de tratamento era nulo e apresentava relevância estatística significativa.

Yoshida et al. 2012 (42), na sua investigação, focou-se em aferir os fatores clínicos que afetavam o uso do IFX na uveoretinite associada à DB, assim como a frequência de exacerbações oculares antes e depois de iniciar terapia com o biotecnológico. Neste estudo, a colquicina era 1º linha de tratamento, e colquicina e CYS 2º linha de tratamento, enquanto que, o IFX ou os CS, eram propostos como 3º linha. Caso fosse necessária a 3º linha de tratamento e o IFX fosse selecionado, 5mg/kg eram administrados às 0, 2 e 6 semanas e, depois, a cada 8 semanas. Simultaneamente, imunossuppressores utilizados como 1º e 2º linha eram sujeitos a desmame gradual. Após o primeiro ano de tratamento com IFX, os doentes eram divididos em dois grupos, perante a presença ou ausência de exacerbações inflamatórias oculares. O grupo sem exacerbações, com 17 pessoas, mantinha a terapia instituída inicialmente. O grupo com exacerbações, com 12 pessoas, mantinha a posologia inicial, no entanto, o intervalo de inoculação foi alterado. Destas, 9 pessoas tomaram a injeção a cada 8 semanas, 1 a cada 4 semanas, 1 a cada 6 semanas e 1 a cada 7 semanas.

O IFX demonstrou ser eficaz a reduzir a frequência das agudizações oculares, via comparação das mesmas, antes e depois da sua introdução (8.2 ± 6.3 vs 1.6 ± 3.1 vezes/ano) com *p-value* de <0.001 . O BCVA também revelou resultados estatisticamente significativos (*p-value* de <0.001). A comparação de doentes com exacerbações e sem exacerbações demonstrou que, a sua ocorrência, se mantinha superior naqueles que já haviam agudizado previamente (0.0 vs 4.2 ± 3.4 vezes/ano - *p-value* de <0.001). Por outro lado, tal não parece afetar o BCVA (*p-value* 0.470).

Hamza et al. 2016 (40) aferiu a ação de três administrações intravítreas consecutivas de 100mg IFX espaçadas em 6 semanas, em doentes com uveíte refratária associada a DB. Terapia sistémica, entre os quais CS, e tópica com prednisona e timolol eram administradas concomitantemente. De entre os estudos incluídos nesta análise, este foi o único com foco na terapêutica intravítrea e demonstrou eficácia com melhoria clínica significativa do quadro ocular, nomeadamente a vasculite retiniana e o edema macular (*p-value* <0.0001). Já a pressão intraocular manteve-se constante (14.30 vs 14.30 mmHg).

Globalmente, os biotecnológicos, nomeadamente ADA e IFX, demonstraram ser eficazes ao melhorarem o padrão inflamatório intraocular, a acuidade visual e a frequência de agudizações. Para além disso, contribuíram para a redução significativa do uso de imunossuppressores (corticoterapia incluída) sistémicos.

3.4.1.3. Envolvimento intestinal

As manifestações gastrointestinais representam uma das principais causas responsáveis pelo aumento da morbimortalidade na DB. Nesta revisão foram identificados 4 artigos cujo foco foi o uso de fármacos biotecnológicos no tratamento do envolvimento intestinal. A tabela 4 demonstra os resultados obtidos.

Suzuki et al. 2021 (43) avaliou a ação e perfil de segurança, a longo-prazo, do ADA em doentes japoneses com DB intestinal. Inicialmente, inoculou 160mg de ADA e, após 2 semanas, administrou mais 80mg. Posteriormente, a cada 2 semanas administrou mais 40 mg de fármaco. Da amostra constituída por 473 pessoas, 445 realizaram tratamento concomitante, incluindo CS. Sintomatologia extraintestinal presente acabou por ser, também, analisada.

O ADA demonstrou ser eficaz na DB intestinal. Tal verificou-se pelo score global Gastrointestinal (GI) – ver Anexo 2 - que apresentou um aumento de doentes no nível 0 (12.40% para 61.00%) e diminuição nos níveis 3 e 4 (23.70% para 7.40% e 26.40% para 4.60% , respetivamente), com relevância estatística (*p-value* <0.0001) Da mesma forma,

nos achados endoscópicos, a % de doentes com o tamanho da maior úlcera definida como expandida diminuiu de 6.50% para 4.50%, enquanto a % de doentes com redução maior ou igual a 1/2 do tamanho da maior úlcera aumentou de 47.10% para 68.80%. Quanto às manifestações extraintestinais, o envolvimento mucocutâneo teve melhoria do quadro e o envolvimento ocular cessou (0.00% doentes). A PCR diminuiu de 1.96mg/dL para 0.25mg/dL e a redução no uso de CS ocorreu em cerca de 34.90% dos doentes.

Miyagawa et al. 2019 (31) avaliou e comparou o uso dos CS sem anti-TNF- α com os anti-TNF- α , com ou sem CS, na DB intestinal. Durante um ano, 20 doentes realizaram anti-TNF- α (1 ADA; 15 IFX; 4 ETA) com CS, 29 anti-TNF- α (9 ADA; 17 IFX; 1 ETA; 2 GLM) sem CS e 22 CS sem anti-TNF- α . Nos 3 grupos supracitados realizou-se terapia imunossupressora concomitante (MTX, AZA, colquicina, mesalazina/Sulfasalazina). O anti-TNF- α , com ou sem CS, demonstraram superioridade em comparação com o uso isolado de CS. O DIABD, a taxa de cura e a taxa de melhoria das úlceras demonstraram valores estatisticamente significativos (*p-value* 0.0006 vs 0.0029 vs 0.0297, respetivamente) a favorecer o biotecnológico em detrimento dos CS. A redução no uso de CS verificou-se no grupo com anti-TNF- α com CS (18.7 \pm 20.9 para 3.88 \pm 3.87mg/dia), mas também, no grupo apenas com CS (32.3 \pm 16.4 para 20.6 \pm 18.3mg/dia), com *p-value* 0.0123 vs 0.0157, respetivamente. A presença ou ausência de corticoterapia não foi determinante, em quem realizou biotecnológico, para a sua descontinuação (*p-value* 0.3114).

Zou et al. 2017a (33), analisou o uso do IFX na DB intestinal, mas também, os preditores de resposta clínica sustentada, em 27 doentes, durante 52 semanas. Um critério de inclusão neste estudo, era a necessidade de receber, no mínimo, 4 inoculações de IFX programadas. O biotecnológico foi inoculado, inicialmente, às 0,2 e 6 semanas (esquema de indução) e, posteriormente, a cada 8 semanas (esquema de manutenção). Concomitância medicamentosa foi realizada com imunossupressores, em dose estável, com exceção dos CS, que ao longo do estudo foram, progressivamente reduzidos, até desmame completo. O IFX foi capaz de induzir uma resposta completa em 63.00% dos doentes e a remissão em 55.00% - ver Anexo 2.

Quanto aos preditores de eficácia clínica, verificou-se que, a eficácia demonstrada do IFX, à 14^o semana, e valor da PCR <10 mg/L, também à 14^o semana, eram preditores de remissão à 52^o semana (*p-value* 0.001 vs 0.027). CS e/ou outros imunossupressores e antecedentes cirúrgicos prévios, não apresentaram relevância estatística significativa para predizerem se o IFX era ou não eficaz a longo prazo (*p-value* >0.05).

Zou et al. 2017b (34) corresponde ao complemento de Zou et al. 2017a (33). Este artigo, analisou o uso e o perfil de segurança do IFX, na DB intestinal, mas também, os preditores de remissão clínica. Deste modo, IFX em dose baixa (3.5mg/kg), em 10 doentes, vs em IFX em dose standard (5.0mg/kg), em 10 doentes, foram inoculados, às 0, 2 e 6 semanas e, posteriormente, a cada 8, por um período de 30 semanas. Em ambos os grupos, concomitância medicamentosa foi realizada com imunossuppressores, em dose estável, com exceção dos CS, que ao longo do estudo foram, progressivamente reduzidos, até desmame completo.

Sem apresentar relevância estatística significativa ($p\text{-value} > 0.05$), o IFX em dose standard apresentou relativa superioridade em relação ao IFX em dose baixa. Tal verificou-se pela % de doentes que demonstrou remissão clínica aos CS e resposta clínica às 14^o e 30^o semanas. A % de doentes com cura completa da mucosa foi igual em ambos os grupos, no entanto, este determinante constituiu o único preditor estatisticamente significativo em induzir remissão sustentada à 30^o semana com o IFX ($p\text{-value} 0.04$).

Globalmente, os fármacos biotecnológicos analisados provaram ser eficazes no envolvimento intestinal da DB, quer pela diminuição do número de úlceras quer pela diminuição do seu tamanho. Tal impacto positivo verificou-se também via redução dos parâmetros de inflamação sistémica e dose de CS administrados.

Tabela 4 - Envolvimento intestinal

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	p-value	
Suzuki et al. 2021 (43)	pré-ADA vs pós-ADA	Descontinuação terapêutica por resposta inadequada (% doentes)	33.10	<0.0001	
		GIR (% doentes)	Marcadamente eficaz		43.90
			Eficaz		40.70
			Ineficaz		15.40
		Score global GI (% doentes)	0		12.40 vs 61.00
			1		15.00 vs 17.70
			2		20.70 vs 9.30
			3		23.70 vs 7.40
			4		26.40 vs 4.60
		Achados endoscópicos (% doentes)	Indeterminado		1.40 vs 9.10
			Expandido		6.50 vs 4.50
< ¼ a não reduzido	17.40 vs 4.50				
≥ ¼ a < ½ de redução	17.50 vs 18.20				

		≥ 1/2 de redução	47.10 vs 68.80			
		Sintomas extraintestinais em quem tinha doença multissistémica (% doentes)	Aftose oral	100.00 vs 33.90		
			Envolvimento cutâneo	100.00 vs 24.00		
			Envolvimento ocular	100.00 vs 0.00		
			Aftose genital	100.00 vs 25.50		
		Valor analítico PCR (mg/dL)		1.96 vs 0.25		
		Uso de CS (% doentes)		100.00 vs 65.10		
Miyagawa et al. 2019 (31)	Anti-TNF-α com CS e Anti-TNF-α sem CS vs CS sem Anti-TNF-α	DIABD	70.0±38.4 para 20.8±29.3 e 60.5±32.2 para 21.4±25.5 vs 85.2±29.6 para 40.5±44.7	<0.0001 vs 0.0006		
		Taxa de cura das úlceras (%)	60.00 e 44.80 vs 13.60	0.2259 vs 0.0029		
		Taxa de melhoria das úlceras (%)	60.00 e 51.70 vs 27.30	0.3905 vs 0.0297		
		Taxa de exacerbação das úlceras (%)	20.00 e 29.80 vs 20.00	0.3984 vs 0.8721		
		Dose de CS (mg/dia)	18.7±20.9 para 3.88±3.87 e n.a. vs 32.3±16.4 para 20.6±18.3	0.0123 vs 0.0157		
		Descontinuação terapêutica por ausência de resposta (nº doentes)	1 e 3	0.3114		

		Descontinuação terapêutica por ineficácia vs cura completa da mucosa (% doentes)		7.41 vs 14.81		
		Resposta clínica (% doentes)		63.00		
		Remissão (% doentes)		55.00		
Zou et al. 2017a (33)	IFX	CS na indução (% doentes)	Sim	Sem resposta vs Remissão	33.30 vs 53.30	>0.05
			Não	Sem resposta vs Remissão	20.00 vs 60.00	
		Cirurgia prévia (% doentes)	Sim	Sem resposta vs Remissão	40.00 vs 40.00	>0.05
			Não	Sem resposta vs Remissão	26.70 vs 60.00	
		Imunossupressão combinada na indução (% doentes)	Sim	Sem resposta vs Remissão	33.30 vs 46.70	>0.05
			Não	Sem resposta vs Remissão	20.00 vs 80.00	
		Eficácia do IFX à 14 ^o semana (% doentes)	Remissão	Sem resposta vs Remissão	0.00 vs 75.00	0.001
			Sem resposta	Sem resposta vs Remissão	100.00 vs 0.00	
		PCR<10 mg/L à 14 ^o semana (% doentes)	Sim	Sem respostas vs Remissão	13.30 vs 66.70	0.027
			Não	Sem resposta vs Remissão	80.00 vs 20.00	

Zou et al. 2017b (34)	IFX 3.5 mg/kg vs IFX 5 mg/kg	Remissão clínica aos CS (% doentes)		40.00 vs 60.00	0.371
		Cura completa da mucosa (% doentes)		60.00 vs 60.00	1.000
		Resposta clínica (% doentes)	14 ^o semana	90.00 vs 100.00	0.591
			30 ^o semana	80.00 vs 90.00	0.392
		Preditores de remissão sustentada à 30 ^o semana	DAIBD à 14 ^o semana		>0.05
			Cirurgia prévia		>0.05
			Cura completa da mucosa à 14 ^o semana		0.04
	Posologia de IFX		>0.05		

3.4.1.4. Envolvimento cardíaco

Constituindo uma manifestação rara na DB, o uso de fármacos biotecnológicos no envolvimento cardíaco apenas foi identificado em 1 artigo. A tabela 5 demonstra os resultados obtidos.

Sun et al. 2021 (29) avaliou o uso e perfil de segurança dos fármacos biotecnológicos na gestão peri-operatória da insuficiência aórtica severa (IAS) em doentes com DB. Em 20 doentes, com 22 cirurgias prévias realizadas, administrou-se IFX, ADA, TCZ e GLB. Num doente, administrou-se IFX 5mg/kg às 0, 2 e 6 semanas e, depois, a cada 8 semanas, em onze doentes administrou-se TCZ 8mg/kg a cada 4 semanas, em três doentes inoculou-se ADA 40mg a cada 2 semanas e, em cinco doentes administrou-se GLB 50mg a cada 4 semanas. Durante o período peri-operatório, os fármacos foram cessados durante, pelo menos, 2 semanas antes da cirurgia, considerando a semivida média do fármaco e eram reiniciados, pelo menos, após 4 semanas da cirurgia, se ausência de infeção. Terapia imunossupressora (CS, AZA, CYC, MTX, MMF, Colquicina, Talidomida, Leflunomida e Sulfasalazina) foi permitida.

Neste estudo, os biotecnológicos provaram ser eficazes na gestão peri-operatória da IAS. Tal verificou-se pelo aumento da % de doentes que viram resolvida a sintomatologia cardíaca prévia associadas à IAS (de 30.00 para 75.00%) e pela diminuição dos parâmetros inflamatórios e *igra* (BDCAF), com relevância estatística significativa. Além disso, foi possível reduzir significativamente o uso de CS (*p-value* 0.0001), assim como, o uso de imunossupressores.

Tabela 5 - Envolvimento cardíaco

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	p-value
Sun et al. 2021 (29)	pré- tratamento vs pós-ADA, IFX, TCZ e GLB	Manifestações cardíacas assintomáticas (% doentes)	30.00 vs 75.00	
		BDCAF	7-8 vs 0-3	<0.0001
		PCR (mg/L)	7.19 -29.58 vs 0.94 - 2.92	0.001
		VSE (mm/h)	11.00-36.25 vs 4.00- 8.80	<0.001
		Dose de CS (mg/dia)	30.00-60.00 vs 5.00- 11.25	0.0001
		Redução no uso de imunossupressores (% doentes)	30.00	
		Descontinuação terapêutica (% doentes)	45.00	

3.4.1.5. Envolvimento Mucocutâneo

As manifestações mucocutâneas representam uma das manifestações centrais da DB e são responsáveis pelo aumento de morbidade nestes doentes, associando-se a diminuição inerente da qualidade de vida. Nesta revisão foram identificados 2 artigos cujo foco foi o uso de fármacos biotecnológicos no tratamento de manifestações mucocutâneas (e num deles acresce o envolvimento articular). A tabela 6 demonstra os resultados obtidos.

Melikoglu et al.2005 (28) aferiu a ação do ETA nas lesões mucocutâneas e articulares, assim como, a probabilidade de remissão completa das mesmas, durante 4 meses. Com sequência de randomização gerada por computador, ETA (25 mg), era inoculado duas vezes por semana (num total de 4 semanas) em 20 pessoas, enquanto outras 20 recebiam placebo. Tanto os clínicos quanto os doentes desconheciam a preparação da amostra administrada, com exceção da enfermeira da equipa de estudo, que distribuiu as ampolas e, portanto, conhecia composição de cada uma delas. Em ambos os grupos, foi permitida terapia concomitante com prednisolona, indometacina, paracetamol, ornidazole e AZA, em intervalos e doses protocolados pelos investigadores.

O ETA provou ser eficaz nas lesões mucocutâneas da DB ao diminuir o nº de úlceras orais (2.00 para 0.79 - p-value 0.040), nº de lesões papulopustulares (1.60 para 0.89) e levar à resolução das úlceras genitais. Em termos articulares, o anti-TNF- α também demonstrou eficácia ao diminuir consideravelmente o nº de lesões articulares, com características não

especificadas, (*p-value* 0.020). O ETA demonstrou superioridade significativa na remissão completa das úlceras orais (*p-value* 0.0017) em relação às lesões genitais, papulopustulares e articulares (*p-value* 0.280, 0.430 e 0.081, respetivamente). Quanto aos marcadores de fase aguda, tanto a PCR e a VS diminuíram consideravelmente (*p-value* 0.0004 e 0.030, respetivamente), evidenciando o papel deste biotecnológico em suprimir o estado inflamatório sistémico generalizado.

Mirouse et al. 2019 (44) avaliou o uso e o perfil de segurança, a longo prazo, da terapia com UTK na aftose oral recorrente, associada à DB e resistente à colquicina, durante 12 meses. UTK 90 mg era administrado às 0 e 4 semanas e, depois, a cada 12 semanas. No caso de ineficácia, o intervalo era reduzido para administrações a cada 8 semanas. Concomitantemente, era permitido a realização de CS, AZA, TCL, MMF, colquicina e everolimus mas a dose administrada teria de ser estável desde o mês anterior à inclusão no estudo e até ao seu fim.

O UTK foi eficaz na aftose oral, ao induzir resposta completa em 88.00% dos doentes e anular a % de doentes com ausência de resposta, aos 12 meses de tratamento. Do mesmo modo, no restante envolvimento mucocutâneo o biotecnológico diminuiu a % de doentes com as referidas manifestações (tabela 6). A % de doentes em corticoterapia e restantes tratamentos concomitantes reduziu significativamente (*p-value* 0.006 e 0.710, respetivamente).

Globalmente, tanto o ETA como o UTK foram eficazes nas manifestações mucocutâneas e articulares, ressaltando a significativa redução da inflamação sistémica induzida pelo ETA e significativa redução da % de doentes em terapias imunossupressoras, nomeadamente CS, induzida pelo UTK.

Tabela 6 - Envolvimento mucocutâneo

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	<i>p-value</i>	
Melikoglu et al. 2005 (28)	ETA vs Placebo	Descontinuação terapêutica (% doentes)	4 vs 2		
		Úlceras orais (média – n°)	Início terapia	2.00 vs 1.80	0.670
			4º semana	0.79 vs 1.47	0.040
		Remissão completa das úlceras orais (% doentes)	45.00 vs 5.00	0.0017	
		Úlceras genitais (média – n°)	Início terapia	1.20 vs 0.80	0.310
			4º semana	0.00 vs 0.05	

		Remissão completa das úlceras genitais (% doentes)	85.00 vs 70.00	0.280		
		Lesões papulopustulares (média – n°)	Início terapia 4º semana	1.60 vs 1.65 0.89 vs 1.53	0.890 0.070	
		Remissão completa das lesões papulopustulares (% doentes)	5.00 vs 10.00	0.430		
		Lesões articulares (média – n°)	Início terapia 3º mês	0.45 vs 0.35 0.79 vs 0.10	0.700 0.020	
		Remissão completa lesões articulares	95.00 vs 75.00	0.081		
		VS (mm/h)	Início terapia 4º semana	33.30 vs 25.30 11.80 vs 25.10	0.260 0.030	
		PCR (mg/L)	Início terapia 4º semana	3.40 vs 3.50 0.39 vs 12.06	0.960 0.0004	
Mirouse et al. 2019 (44)	Após 12 semanas UTK vs Após 12 meses de UTK	Aftose oral (% doentes)	Resposta Completa	60.00 vs 88.00		
			Resposta Parcial	30.00 vs 12.00		
			Ausência de resposta	10.00 vs 0.00		
	pré-UTK vs Após 12 meses de UTK	Restante envolvimento mucocutâneo e articular (% doentes)	Descontinuação terapêutica por recaída/ineficácia (% doentes)		10	
			Aftose Genital	27.00 vs 4.00		
			Pseudofoliculite	27.00 vs 4.00		
			Artrite	53.00 vs 15.00		
			BSAS	70.00 vs 10.0		
			Uso de CS (% doentes)	53.00 vs 38.00	0.006	
			Terapia concomitante (% doentes)	17.00 vs 12.00	0.710	

3.4.1.6. Envolvimento multissistêmico

A DB constitui uma patologia com envolvimento multissistêmico. Como tal, a investigação conjunta das várias manifestações clínicas associadas torna-se útil para averiguar a melhor estratégia para gestão da doença. Nesta revisão foram identificados 4 artigos que visavam determinar o uso de fármacos biotecnológicos no tratamento de manifestações multissistêmicas. A tabela 7 demonstra os resultados obtidos.

Vitale et al. 2017 (45) avaliou a ação do ADA, na DB com manifestações multiorgânicas, em 100 pessoas, durante 2 anos. Estas apresentavam envolvimento ocular (50% doentes), mucoso (96%) cutâneo (79%), articular (74%), gastrointestinal (47%),

neuroológico (23%), vascular (36%) e sintomatologia inespecífica, como cefaleias (29%) e febre (35%). ADA foi administrado na dose de 40mg a cada 2 semanas, sendo que, em 74 doentes, o ADA foi administrado como biológico de 1º linha. Em 64 pessoas, o ADA foi administrado isoladamente, enquanto em 36 o ADA realizou-se juntamente com DMARDs (MTX; AZA, CYS e Tacrolimus). Corticoterapia concomitante foi realizada em 71 doentes. De modo geral, o ADA demonstrou ser eficaz nas manifestações multiorgão em que foi avaliado.. Às 12 semanas, 81% dos doentes obtiveram resposta clínica com ADA e 25 pessoas recaíram, sendo que, o sistema musculoesquelético foi o mais prevalente com 10 recaídas. Aos 2 anos de tratamento, 33% dos doentes tinham descontinuado a terapêutica, por causas não especificadas. A diminuição do BDCAF apresentou relevância estatisticamente significativa, comparando o antes e o depois da introdução do biotecnológico (*p-value* < 0.0001).

Fabiani et al. 2020 (30) pretendeu abordar o tratamento com anti-IL-1, na DB ocular refratária à terapêutica convencional e/ou com contraindicações ao uso de anti-TNF- α . Porém, a amostra de 36 pessoas apresentava múltiplas manifestações orgânicas que acabaram por ser alvo de avaliação. Após o 1º ano de tratamento e de acordo com a resposta clínica ao anti-IL-1, formaram-se dois grupos, o responsivo e o não responsivo. A amostra responsiva incluiu 18 pessoas que, com ANA ou CAN, não apresentaram falência 2º. No grupo não responsivo foram incluídos 18 doentes com falência 1º e 2º ao tratamento, sem resposta a ajustes de dose. Em ambos os grupos, o ANA foi administrado a 100 mg/dia em 13 pessoas e o CAN foi administrado a 150 mg a cada 6 e a cada 8 semanas, em 1 e 4 pessoas, respetivamente. Tratamento concomitante com DMARDs e CS foi realizado. Neste estudo, verificou-se que a eficácia clínica era mais frequente na DB com envolvimento ocular (*p-value* 0.006) do que nas restantes manifestações clínicas (*p-value* >0.05). Além disso, constatou-se que a ocorrência de uveíte está associada a resposta sustentada ao ANA e ao CAN (66.70% vs 16.70%), correlação esta que não se verificou nos restantes envoltimentos da doença. As recaídas foram mais prevalentes no grupo não responsivo, excetuando, as que se associavam ao envolvimento ocular, pelo citado previamente. Em ambos os grupos, o BDCAF diminuiu, no entanto, este foi mais evidente no grupo do anti-IL-1 responsivo (7.6 \pm 2.7 para 4.0 \pm 3.4). A % de doentes a realizar DMARDs foi superior no grupo não responsivo, enquanto a corticoterapia foi administrada similarmente em ambos os grupos. Em ambos os casos, os resultados não apresentam relevância estatística significativa (*p-value* 0.180 vs > 0.990, respetivamente).

Sfikakis et al. 2017 (46) avaliou a hipótese de que a remissão, na DB com envolvimento severo de órgão vital, é sustentada durante pelo menos 3 anos após

descontinuação do anti-TNF- α . As manifestações clínicas consideradas eram a ocular, mucocutânea, neurológica e gastrointestinal. A classe de biotecnológicos enunciada foi iniciada após falência da terapia imunossupressora previamente instituída. Dos 29 doentes incluídos, inicialmente, 27 realizaram IFX e 2 ADA. Subsequentemente, substituiu-se o IFX por outros biotecnológicos (ADA, ETA e CTZ), em 11 doentes. Concomitância de Azatioprina era realizada a não ser que não tolerada.

De forma geral, e apesar de ausência de atribuição de valores de significância estatística, verificamos que os anti-TNF- α parecem ser eficazes e capazes de manter a doença em remissão sustentada. Da amostra inicial, a descontinuação terapêutica por remissão, a longo prazo e sem eventos, ocorreu em 79.31% dos doentes e, apesar de, após 1 ano, 58.62% dos doentes terem recaído, o retratamento demonstrou eficácia em 82.35% dos doentes e a remissão completa manteve-se, durante 6 anos, em 23.52%. Além disso, a remissão sustentada por 6.5 anos sem fármacos foi superior em comparação com a remissão com AZA (62.50% vs 37.50%, respetivamente).

Vallet et al. 2015 (47) avaliou o uso e perfil de segurança dos anti-TNF- α em pacientes com DB cujas manifestações clínicas são severas e/ou refratárias e que envolvem os sistemas mucocutâneo, ocular, articular, neurológico, gastrointestinal e cardiovascular. Assim, em 124 doentes, e por decisão do médico assistente, 77 realizaram IFX, 37 ADA, 9 ETA e 1 GLB como biológicos de 1^o linha. 5 mg/kg de IFX eram administradas às 0, 2 e 6 semanas e, posteriormente, a cada 4-6 semanas, 40mg de ADA eram administradas a cada 2 semanas, 50mg de ETA eram administradas por semana e 50mg de GLB eram administradas mensalmente. Porém, em 37 doentes foi necessária uma 2^o linha de tratamento (21 ADA, 7 IFX, 4 ETN e GLB e 1 CTZ). Os anti-TNF- α eram administrados isolados ou em concomitância com imunossupressores, nomeadamente CS.

Os anti-TNF- α provaram ser eficazes nas diversas manifestações clínicas da DB. Como tratamento de 1^o linha, foram capazes de induzir resposta completa em 50.70% dos doentes e a sua utilização em 1^o linha ou 2^o linha não apresentou diferenças significativas (*p-value* 0.280). Em termos gerais, foi no envolvimento neurológico e na uveíte que se obtiveram melhorias mais acentuadas. Quanto ao uso combinado dos vários anti-TNF- α não se verificou relevância estatística significativa quando comparado com o seu uso isolado, em todas as manifestações clínicas analisadas. O uso de CS diminuiu consideravelmente, assim como o número de recaídas (*p-value* < 0.0001 vs < 0.0001, respetivamente).

Globalmente, aos anti-TNF- α e os anti-IL-1 empregues, nos diferentes estudos, demonstraram eficácia sustentada e capacidade de induzir remissão, diminuindo a frequência de recaídas e o uso de imunossupressores, nomeadamente CS, nas diferentes

manifestações clínicas da DB. De evidenciar que a ocorrência da uveíte está associada a resposta sustentada ao ANA e ao CAN, correlação esta que não se verificou nos restantes envolvimento da doença.

De ressaltar que, de modo isolado, a eficácia dos biotecnológicos no envolvimento neurológico, não foi alvo de estudo nos artigos incluídos, porém, esta manifestação foi abordada em estudos com foco na abordagem global das manifestações clínicas da DB.

Tabela 7- Envolvimento multissistémico

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	p-value	
Vitale et al. 2017 (45)	ADA	Resposta clínica à 12 ^o semana (% doentes)	81.00		
		Recaídas na 12 ^o semanas (n ^o doentes)	Total	25	
			Articular	10	
			Mucoso	9	
			Ocular	8	
			Cutâneo	4	
			Gastrointestinal	4	
			Vascular	3	
			Neurológico	2	
		Descontinuação terapêutica aos 2 anos (% doentes)	33.00		
BDCAF pré-ADA vs BDCAF ADA 2 anos	6.75±2.42 vs 3.78 ± 3.47	< 0.0001			
Fabiani et al. 2020 (30)	ANA e CAN RS vs ANA e CAN NRS	Envolvimento DB após anti-IL-1	Ocular	66.70 vs 16.70	0.006
			Articular	44.40 vs 66.7	0.320
			Cutâneo	11.10 vs 27.80	0.400
			Vascular	5.60 vs 27.80	0.180
			Gastrointestinal	27.80 vs 27.80	> 0.99
			Febre	16.70 vs 22.20	0.650
		Recaída (% doentes)	Articular	16.67 vs 44.44	
			Mucocutânea	22.22 vs 16.67	
			Gastrointestinal	5.55 vs 22.22	
		BDCAF	Ocular	22.22 vs 16.67	
				7.6±2.7 para 4.0±3.4 vs 7.1±2.8 para 6.6±2.7	
		Resposta completa ao 3 ^o mês (% doentes)	100.00 vs 38.90	< 0.0001	

		DMARDs (% doentes)	27.78 vs 55.56	0.180	
		Corticoterapia (% doentes)	88.89 vs 83.33	> 0.990	
Sfikakis et al.2017 (46)	Anti-TNF-α	Descontinuação terapêutica por remissão a longo prazo, sem eventos (% doentes)	79.31		
		Recaída após 1 ano de descontinuação terapêutica (% doentes)	58.62		
		Retratamento com anti-TNF-α após recaída (% doentes)	Eficácia	82.35	
			Remissão completa em 6 anos de descontinuação de anti-TNF	23.52	
		Remissão completa após 6.5 anos de descontinuação terapêutica (% doentes)	Remissão a longo termo sem fármacos	62.50	
			Remissão com AZA	37.50	
Vallet et al. 2015 (47)	Anti-TNF-α	Eficácia anti-TNF-α como 1º linha (% doentes)	Resposta Completa	50.70	
			Resposta Parcial	39.70	
		Eficácia anti-TNF-α 1º linha vs anti-TNF-α 2º linha			0.280
		Melhoria das manifestações clínicas com Anti-TNF-α total vs IFX vs ADA (% doentes)	Uveíte	96.30 vs 96.40 vs 95.70	
			Mucocutâneo	88.00 vs 93.30 vs 75.00	
			Articular	70.00 vs 81.80 vs 60.00	
			Gastrointestinal	77.80 vs 83.30 vs n.a.	
			Neurológico	92.30 vs 90.00 vs 100.00	
			Cardiovascular	66.70 vs 75.00 vs 50.00	
		Anti-TNF-α monoterapia Vs Anti-TNF-α e Terapia concomitante	Uveíte	95.10 vs 97.40	1.000
			Mucocutâneo	88.90 vs 85.70	1.000
			Articular	60.90 vs 100.00	0.070
			Gastrointestinal	50.00 vs 100.00	0.170
			Neurológico	100.00 vs 87.50	1.000
			Cardiovascular	33.30 vs 100.00	0.400
Dose de CS (mg/dia)			40 para 5	< 0.0001	
Recaída pré-Anti-TNF-α vs pós-Anti-TNF-α (agudizações/paciente/ano)			1.7±2.4 vs 0.2±0.5	< 0.0001	

3.4.2. Segurança e Eventos/Efeitos Adversos

Os efeitos adversos decorridos do uso dos biotecnológicos nos 21 artigos incluídos, encontra-se na tabela 8.

Em todos os estudos, os fármacos biotecnológicos avaliados provocaram efeitos adversos. A etiologia infecciosa, nomeadamente pneumonia, foi comumente identificada, independentemente do fármaco ou manifestação clínica investigada. Reações anafiláticas e reações no local de injeção do fármaco foram, também, prevalentes.

Tabela 8- Efeitos adversos

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	
Emmi et al. 2018 (38)	ADA	Exantema cutâneo generalizado (% doentes)	5,71	
		Pneumonia (% doentes)	2,86	
		Infeção pelo vírus Herpes Zóster (% doentes)	2,86	
Aksoy et al. 2020 (37)	IFX e ADA	Reação anafilática ao IFX (% doentes)	7.41	
		Pneumonia (% doentes)	3.70	
		Reativação de tuberculose (% doentes)	3.70	
Tugal-Tutkun et al. 2018 (27)	GVK vs Placebo	Efeitos adversos (% doentes)	Vascular	92.70 vs 93.00
			Ocular	36.60 vs 69.80
			Infecioso	51.20 vs 46.50
			Iatrogénico	36.60 vs 37.20
			Gastrointestinal	39.00 vs 30.20
			Musculoesquelético e tecido conjuntivo	16.80 vs 30.20
			Sistema Nervoso	16.80 vs 30.20
			Doenças gerais e local de administração da injeção	12.20 vs 25.60
			Tecido cutâneo e subcutâneo	12.20 vs 16.30
			Respiratório, torácico e mediastínico	9.80 vs 11.60
		Eventos adversos severos (% doentes)	31.70 vs 32.60	

		BDCAF	0.3 ± 2.9 vs 0.9 ± 3.3	
Martín-Varillas et al. 2018 (35)	ADA OT vs ADA NOT	Efeitos adversos totais (100 pacientes/ano)	0 vs 4 <i>p-value</i> 0.190	
Martín-Varillas et al. 2021 (39)	IFX OT vs IFX NOT	Efeitos adversos totais (% doentes)	0.00 vs 7.10 <i>p-value</i> 0.550	
Atienza-Mateo et al. 2019 (36)	IFX vs ADA	Efeitos adversos totais/ Toxicidade (% doentes)	14.04 vs 19.05 <i>p-value</i> 0.580	
		Efeitos adversos graves (100 pacientes/ano)	1.48 vs 2.46 <i>p-value</i> 0.400	
Fabiani et al. 2017 (32)	ADA	Pneumonia (% doentes)	2,50	
Umazume et al. 2018 (41)	IFX	Efeitos adversos totais (% doentes)	15.80	
Yoshida et al. 2012 (42)	IFX	Reações anafiláticas leves (% doentes)	20.69	
		Eritema sistêmico severo (% doentes)	3.45	
		Tromboflebite superficial no membro inferior (% doentes)	3.45	
Hamza et al. 2016 (40)	IFX	Hemorragia subconjuntival após injeção (% doentes)	20.00	
Suzuki et al. 2021 (43)	ADA	Descontinuação terapêutica por efeitos adversos (% doentes)	29.60	
		Qualquer reação adversa ao ADA vs Reação adversa grave ao ADA (% doentes)	25.97 vs 11.04	
		Qualquer efeito adverso vs efeito adverso grave (% doentes)	35.71 vs 16.23	
		Tipo efeitos adversos (% doentes)	Infeções	10.17
			Reação cutânea do local de infecção	1.08
			Tuberculose	0.65
			Pneumonia Intersticial	0.43
			Malignidade	0.22
			Doença autoimune	0.22
			Pancitopenia	0.22
Doença desmielinizante	0.00			
ICC	0.00			
Anti-TNF-α		Rinovírus (% doentes)	14.08	

Miyagawa et al. 2019 (31)		Cistite (% doentes)	2.82	
		Enterite viral (% doentes)	2.82	
		Influenza (% doentes)	1.41	
		Tonsilite (% doentes)	1.41	
		Bronquite (% doentes)	1.41	
		Sinusite (% doentes)	1.41	
		Paroníquia (% doentes)	1.41	
		Urticária (% doentes)	1.41	
Zou et al. 2017a (33)	IFX	Infecioso (% doentes)	18.51	
		Cirurgia abdominal menor (% doentes)	3.70	
Zou et al. 2017b (34)	IFX 3.5 mg/kg vs IFX 5 mg/kg	Eczema (% doentes)	10.00 vs 0.00	
		Resfriado comum (% doentes)	10.00 vs 0.00	
Vitale et al. 2017 (45)	ADA	Reativação Herpes Zóster (% doentes)	2.00	
		Urticária generalizada (% doentes)	2.00	
		Pneumonia (% doentes)	1.00	
		Anafilaxia (% doentes)	1.00	
		Infeções urinárias e respiratórias recorrentes (% doentes)	1.00	
		Psoríase (% doentes)	1.00	
		Tremores difusos (% doentes)	1.00	
		Reação cutânea no local da injeção (% doentes)	1.00	
Fabiani et al. 2020 (30)	ANA e CAN	Descontinuação terapêutica por efeitos adversos (% doentes)	33.00	
		Reação cutânea no local da injeção (% doentes)	27.78	
		Anafilaxia (% doentes)	5.55	
		Carcinoma papilar da bexiga (% doentes)	5.55	
		Infeções urinárias recorrentes e do trato respiratório superior (% doentes)	5.55	
Sfikakis et al. 2017 (46)	Anti-TNF- α	Descontinuação anti-TNF- α (% doentes)	Infeções recorrentes	3.45
			Anafilaxia	3.45
		Reações anafiláticas leves (% doentes)	6.90	
		Psoríase (% doentes)	3.45	
		Infeções	16.13 vs 14.30 vs 13.50	

Vallet et al. 2015 (47)	Anti-TNF- α total vs IFX vs ADA	Efeitos adversos (% doentes)		p-value 0.710
			Reação de hipersensibilidade	4.10 vs 5.30 vs 2.70 p-value 0.450
			Reação cutânea no local da injeção	2.40 vs 0.00 vs 8.10 p-value 0.012
			Doença autoimune	1.60 vs 1.30 vs 2.70 p-value 0.160
			Doença desmielinizante	0.80 vs 1.30 vs 0.00 p-value 0.460
			Neoplasia	2.40 vs 3.90 vs 0.00 p-value 0.180
Sun et al. 2021 (29)	ADA, IFX, TCZ e GLB	Hemorragia gastrointestinal (% doentes)		5.55
Melikoglu et al. 2005 (28)	ETA vs Placebo	Diarreia (% doentes)		0.05 vs 0.00
		Úlcera ileocecal (% doentes)		0.05 vs 0.00
		Aumento TGO/TGP e infecção por HCV (% doentes)		0.005 vs 0.00
Mirouse et al. 2019 (44)	UTK	Descontinuação terapêutica por efeitos adversos (% doentes)		3.00
		Cefaleia (% doentes)		13.30
		Astenia (% doentes)		7.00
		Náusea (% doentes)		3.00
		Diarreia (% doentes)		3.00
		Reação cutânea local (% doentes)		3.00

3.4.3. Hospitalização e Mortalidade

Dados acerca de hospitalização e mortalidade foram outcomes discernidos principalmente em estudos com foco nas manifestações vasculares e intestinais.

Em Aksoy et al.2020 (37) é de lamentar 1 morte devido a pneumonia.

Em Suzuki et al.2021 (43) faleceram 3 doentes, 2 decorrentes de infecção e 1 devido a doença oncológica. O número de hospitalizações não foi referido.

Em Zou et al.2017a (33), 1 doente foi hospitalizado, para realização de cirurgia abdominal menor. Não se verificaram mortes.

Sfikakis et al.2017 (46) refere ausência de hospitalizações mas não fornece dados relativos a mortalidade. Inversamente, Vallet et al.2015 (47) negou mortes no período de estudo mas não referencia o número de hospitalizações.

4. Discussão

Nesta revisão sistemática procurámos clarificar conhecimentos sobre a ação dos fármacos biotecnológicos nas diferentes manifestações clínicas da DB em adultos. Para tal, uma pesquisa exaustiva na Pubmed/MEDLINE e EMBASE foi realizada, na tentativa de obter uma visão abrangente, mas também, específica dos resultados alcançados com estes tratamentos. Considerando o tema desta revisão sistemática, procedeu-se ao máximo de rigor praticável, para estabelecimento de critérios metodológicos, de forma a minimizar qualquer enviesamento. Após aplicação criteriosa das regras de inclusão e exclusão, seleccionámos vinte e um estudos que incluímos na síntese narrativa de resultados.

A análise isolada de cada um dos artigos aponta para um efeito positivo dos biotecnológicos sobre a maioria das manifestações clínicas avaliadas.

Tal verificou-se, globalmente, com o aumento do número de remissões completas e sustentadas no tempo, com a diminuição da frequência de agudizações, com a diminuição analítica dos marcadores de fase aguda e, com a diminuição da necessidade de uso de imunossuppressores concomitantes, como os DMARDs clássicos e os CS. Estes, têm especial importância, pela forte correlação com os amplos efeitos adversos que albergam, alguns dos quais, potencialmente graves e fatais.

Para além disso, os biotecnológicos, provaram ser seguros, com efeitos adversos presentes, mas maioritariamente de pouca gravidade, e consequentemente, com hospitalização e mortalidade reduzidas.

A posologia e intervalos de tempo determinados para administração dos biotecnológicos advinha de protocolos estabelecidos por cada equipa de investigadores. Os anti-TNF- α foram os fármacos mais estudados, nomeadamente o IFX e ADA. A manifestação clínica mais escrutinada foi a uveíte, o que decorre, possivelmente, por esta corresponder a uma das manifestações clínicas mais prevalentes da DB e com maior morbilidade associada.

Nas amostras estudadas, constituídas unicamente por adultos, observou-se uma maior prevalência do sexo masculino, que poderá ter sido fruto do acaso, no entanto, com maior probabilidade, esta prevalência relaciona-se com o facto de os homens apresentarem doença mais severa, que mais frequentemente requer o uso de fármacos biotecnológicos

As hospitalizações e mortalidade foram outcomes apenas discernidos em manifestações vasculares e intestinais que, por sua vez, correspondem a patologias com maior risco de complicações e, portanto, maior risco de internamento e morte associadas.

Quanto ao envolvimento vascular, verificou-se, em ambos os estudos, Emmi et al. 2018 (38) e Aksoy et al. 2020 (37), a superioridade dos anti-TNF- α , na melhoria do quadro clínico vascular. Adicionalmente, uma redução significativa no uso de corticoterapia sistêmica foi verificada no Aksoy et al. 2020 (p-value 0.0001). Os efeitos adversos mais prevalentes foram reações alérgicas ao fármaco e, em Aksoy et al. 2020 (37), verificou-se uma morte.

Quanto às manifestações oculares, os biotecnológicos demonstraram ser eficazes ao melhorarem o padrão inflamatório intraocular, a acuidade visual e ao diminuir a frequência de agudizações. Para além disso, contribuíram para a redução significativa do uso de imunossuppressores (corticoterapia incluída) sistêmicos.

Martín-Varillas et al. 2018 (35) e Martín-Varillas et al. 2021 (39) demonstraram que a otimização terapêutica do ADA e IFX, respetivamente, pode ser uma opção, aquando da remissão ocular dos doentes, permitindo reduzir a frequência e o intervalo de inoculação dos fármacos. Aienza et al. 2019 (36) demonstrou superioridade do ADA na melhoria da inflamação intraocular, no entanto, foi o IFX que conseguiu melhores resultados na redução de terapêuticas imunossupressoras concomitantes. Yoshida et al. 2012 (42) demonstrou que quanto maior a frequência de exacerbações oculares durante o tratamento, maior a probabilidade de estas recorrerem futuramente. Já Hamza et al. 2016 (40), foi o único com foco na terapêutica intravítrea, com IFX, e demonstrou eficácia com melhoria clínica do quadro ocular, nomeadamente a vasculite retiniana (p-value <0.0001), pelo que poderá ser uma via de administração a ponderar, apesar de que, 20% dos doentes apresentaram hemorragia subconjuntival após a injeção. Tugal-Tutkun et al. 2018 (27) foi um dos dois RCTs incluídos nesta revisão, e demonstrou a superioridade do GVK em relação ao placebo, no entanto, apresentou um “alto risco” de viés, pela randomização inadequada e ocultação não explicitada, o que leva a que se questionem os resultados obtidos.

No envolvimento intestinal da DB, os anti-TNF- α , nomeadamente o IFX e ADA, provaram ser eficazes quer pela diminuição do número de úlceras quer pela diminuição do seu tamanho. Tal impacto positivo verificou-se também via redução dos parâmetros de inflamação sistêmica e dose de CS administrados.

Miyagawa et al. 2019 demonstrou superioridade dos anti-TNF- α , com ou sem CS, em comparação com o uso único de CS, tornando-se implícito a superioridade isolada do anti-TNF- α .

Suzuki et al. 2021 (43) comprovou a eficácia do ADA tanto a nível intestinal como nas manifestações extraintestinais. Porém, no decorrer do estudo faleceram 3 doentes, 3 deles por infeção grave.

Zou et al. 2017a (33) demonstrou que os preditores de eficácia clínica do IFX à 52^o semana, são a eficácia demonstrada por este, à 14^o semana, e valor da PCR <10mg/L, também, à 14^o semana e que, os CS e/ou outros imunossuppressores concomitantes e os antecedentes cirúrgicos prévios, não apresentavam qualquer implicação nos resultados do IFX. Nesta amostra verificou-se apenas uma hospitalização.

Zou et al. 2017b (34) demonstrou que o IFX em dose standard apresentou relativa superioridade em relação ao IFX em dose baixa. No entanto, tal aconteceu sem apresentar relevância estatística significativa, o que implica que, o IFX 3.5mg/kg demonstrou ser capaz de manter a doença intestinal controlada ao mesmo tempo que apresentava menos efeitos adversos.

Quanto ao estudo conjunto das diferentes manifestações clínicas da DB, os anti-TNF- α e os anti-IL-1 empregues, demonstraram eficácia sustentada e capacidade de induzir remissão, diminuindo a frequência de recaídas e o uso de imunossuppressores, nomeadamente CS. No entanto, ressaltamos o estudo de Fabiani et al. 2020 (30) que verificou que a eficácia clínica era mais frequente no grupo responsivo, em comparação com o grupo não responsivo, na DB com envolvimento ocular (*p-value* 0.006) do que nas restantes manifestações clínicas (*p-value* >0.05). Além disso, constatou que a ocorrência da uveíte está associada a resposta sustentada ao ANA e ao CAN (66.70% grupo responsivo vs 16.70% grupo não responsivo), correlação esta que não se verificou nos restantes envoltimentos da doença. As recaídas foram mais prevalentes no grupo não responsivo, excetuando, as que se associavam ao envolvimento ocular, pelo citado previamente.

Quanto ao envolvimento cardíaco, por constituir uma manifestação rara na DB foi identificado apenas um artigo(29). Este demonstrou que o IFX, ADA, TCZ e GLB são eficazes na gestão peri-operatória da IAS quer pela diminuição dos parâmetros inflamatórios como pela redução significativa (*p-value* 0.0001) do uso de imunossuppressores. Além do mais, apenas 5.55% dos doentes apresentaram efeitos adversos.

Quanto ao envolvimento mucocutâneo, nos estudos Melikoglu et al. 2005 (28), o segundo RCT incluído, e Mirouse et al. 2019 (44), tanto o ETA como o UTK, respetivamente, foram eficazes nas manifestações mucocutâneas e articulares, ressaltando a significativa redução da inflamação sistémica com o ETA e significativa redução da % de doentes em terapias imunossuppressoras, nomeadamente CS, com o UTK.

A nossa revisão deparou-se com algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à quantidade e qualidade de informação disponível. Dezanove artigos decorreram de estudos

observacionais e apenas dois eram RCTs, o que limita a evidência dos resultados. Além disso, e apesar de os biotecnológicos serem uma terapêutica promissora e aparentemente eficaz, ainda não há estudos publicados com amostras suficientemente grandes para concluir definitivamente acerca da sua eficácia, como ressalva a maioria dos estudos. Da mesma forma, a necessidade de concomitância terapêutica com outras classes farmacológicas impede a determinação real dos *outcomes* em estudo (eficácia e segurança). Ainda, a utilização de classificações, escalas e meios complementares de diagnóstico distintos entre os estudos, retira solidez à análise conjunta dos resultados e, portanto, a utilização e desenvolvimento de critérios preconizados para abordar estas investigações de uma forma padronizada, torna-se necessária.

5. Conclusão

Apesar da escassez de estudos disponíveis, nomeadamente RCTs, da reduzida dimensão amostral da maioria deles, e da concomitância farmacológica, os 21 artigos incluídos permitem-nos concluir que os biotecnológicos tem um impacto positivo no controlo das manifestações clínicas da DB, ao mesmo tempo que, apresentam um perfil de segurança confiável.

Ressalvamos a necessidade de realização de RCTs de qualidade que investiguem o uso dos biotecnológicos nas diferentes manifestações clínicas da DB, com padronização de escalas, meios de diagnóstico e terapêutica no estudo da patologia, por forma a permitir uma análises mais aprofundada e real dos dados de eficácia e segurança destes fármacos.

6. Bibliografia

1. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):3-10.
2. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):4.
3. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):47.
4. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(3):112-34.
5. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57-65.
6. Müzeyyen G. The History and Diagnosis of Behçet's Disease.- Ch. 1.
7. Ellison L Smith MY, MD. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome. In: Peter A Merkel M, MPH, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
8. Ellison L Smith MY, MD. Pathogenesis of Behçet syndrome. In: Peter A Merkel M, MPH, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
9. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:665.
10. Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(5):337-50.
11. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373-80.
12. Emmungil H, Yaşar Bilge N, Küçükşahin O, Kılıç L, Okutucu S, Gücenmez S, et al. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S87-92.
13. Gül A, Yilmazbayhan D, Büyükbabani N, Lie JT, Tunaci M, Tunaci A, et al. Organizing pneumonia associated with pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1285-9.
14. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2015;27(1):24-31.
15. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in behcet's syndrome a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (United States)*. 2016;95(16).

16. Coskun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Erden I, Coskun N. Activation markers in Behçet's disease. *Skinmed*. 2005;4(5):282-6.
17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
18. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 77. England: © Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018 No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.; 2018. p. 808-18.
19. Comarmond C, Wechsler B, Bodaghi B, Cacoub P, Saadoun D. Biotherapies in behçet's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(7):762-9.
20. McNally TW, Damato EM, Murray PI, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):130.
21. Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs*. 2012;35(5):301-13.
22. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):171-81.
23. Union E. European Medicines Agency (EMA) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilonacept-regeneron-previously-arcalyst>].
24. Mrozek N, Pereira B, Soubrier M, Gourdon F, Laurichesse H. Screening of tuberculosis before biologics. *Med Mal Infect*. 2012;42(1):1-4.
25. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):721-39.
26. NIH National Heart LaBI. Study quality assessment tools 2013 [updated julho 2021. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>].
27. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, Bernard-Poenaru O, Gül A. Use of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: An International, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(7):1023-33.
28. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):98-105.
29. Sun L, Liu J, Jin X, Wang Z, Li L, Bai W, et al. Perioperative management with biologics on severe aortic valve regurgitation caused by Behçet syndrome: the experience from a single center. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12.

30. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):298-304.
31. Miyagawa I, Nakano K, Iwata S, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, et al. Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Behçet's disease. *Arthritis research & therapy.* 2019;21(1):151.
32. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Lopalco G, Guerriero S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):183-9.
33. Zou J, Ji DN, Cai JF, Guan JL, Bao ZJ. Long-Term Outcomes and Predictors of Sustained Response in Patients with Intestinal Behçet's Disease Treated with Infliximab. *Dig Dis Sci.* 2017;62(2):441-7.
34. Zou J, Ji DN, Shen Y, Guan JL, Zheng SB. Mucosal healing at 14 weeks predicts better outcome in low-dose infliximab treatment for chinese patients with active intestinal behçet's disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 2017;47(2):171-7.
35. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1444-51.
36. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2081-9.
37. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNF α inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2020;23(2):256-61.
38. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis and Rheumatology.* 2018;70(9):1500-7.
39. Martín-Varillas JL, Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Adán A, et al. Long-term Follow-up and optimization of infliximab in refractory uveitis due to Behçet Disease: National study of 103 white patients. *Journal of Rheumatology.* 2021;48(5):741-50.

40. Hamza MME, Macky TA, Sidky MK, Ragab G, Soliman MM. Intravitreal infliximab in refractory uveitis in Behçet's disease: A safety and efficacy clinical study. *Retina*. 2016;36(12):2399-408.
41. Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H. Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet disease. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2018;62(3):390-7.
42. Yoshida A, Kaburaki T, Okinaga K, Takamoto M, Kawashima H, Fujino Y. Clinical background comparison of patients with and without ocular inflammatory attacks after initiation of infliximab therapy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2012;56(6):536-43.
43. Suzuki Y, Hagiwara T, Kobayashi M, Morita K, Shimamoto T, Hibi T. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in 462 patients with intestinal Behçet's disease: results from a large real-world observational study. *Intest Res*. 2021;19(3):301-12.
44. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(10):1727-32.
45. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Gentileschi S, Silvestri E, Fabiani C, et al. Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):451-5.
46. Sfrikakis PP, Arida A, Panopoulos S, Fragiadaki K, Pentazos G, Laskari K, et al. Brief Report: Drug-Free Long-Term Remission in Severe Behçet's Disease Following Withdrawal of Successful Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2380-5.
47. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Journal of Autoimmunity*. 2015;62:67-74.
48. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 2022 [updated February 2022. 6.3:[Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

7. Anexos

Anexo 1 - Estratégia de pesquisa

Apresenta-se a seguir a estratégia de pesquisa utilizada na PubMed/ MEDLINE. Esta pesquisa foi feita no dia 06/02/2022 e obteve 340 resultados. Na EMBASE foi utilizada uma estratégia adaptada às suas especificidades no dia supracitado e foram obtidos 1644 resultados.

Estratégia detalhada da:

("behcet syndrome"[MeSH Terms] OR "behcet disease"[Title/Abstract] OR "behcet syndrome"[Title/Abstract]) AND ("biological therapy"[MeSH Terms] OR "biological therapy"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor inhibitors"[MeSH Terms] OR "tumor necrosis factor inhibitors"[Title/Abstract] OR "anakinra"[Title/Abstract] OR "infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[Title/Abstract] OR "adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[Title/Abstract] OR "interleukin 1 receptor antagonist protein"[MeSH Terms] OR "interleukin 1 receptor antagonist protein"[Title/Abstract] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[Title/Abstract] OR "rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[Title/Abstract] OR "ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[Title/Abstract] OR "abatacept"[MeSH Terms] OR "abatacept"[Title/Abstract] OR "daclizumab"[MeSH Terms] OR "daclizumab"[Title/Abstract] OR "canakinumab"[Title/Abstract] OR "rilonacept"[Title/Abstract] OR "tocilizumab"[Title/Abstract] OR "gevokizumab"[Title/Abstract] OR "secukinumab"[Title/Abstract] OR "GLBimumab"[Title/Abstract]) AND ("treatment outcome"[MeSH Terms] OR "treatment outcome"[Title/Abstract] OR "drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR "drug-related side effects and adverse reactions"[Title/Abstract] OR "safety"[MeSH Terms] OR "safety"[Title/Abstract] OR "remission induction"[MeSH Terms] OR "remission induction"[Title/Abstract] OR "mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[Title/Abstract] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[Title/Abstract] OR "treatment efficacy"[Title/Abstract])

Anexo 2 – Definição e validação do outcome

ID Estudo	Definição do outcome	Validação do outcome
Emmi et al. 2018 (38)	<p>Diagnóstico de TVP e TVS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incompressibilidade do trajeto venoso transversalmente - MRDTI com ingurgitamento venoso - Estudo de Doppler com anormalidades espectrais e coloração <p>Determinação da resposta vascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta clínica: <ul style="list-style-type: none"> - desaparecimento dos sinais e sintomas relacionados com TVP e/ou TVS - Resposta ecográfica: <ul style="list-style-type: none"> - resolução completa da trombose venosa - resposta parcial com revascularização, caracterizada pela presença de trombose parietal não hemodinamicamente relevante - ausência de resposta e progressão de trombose <p><i>Completa</i> – Resolução clínica e ecográfica <i>Parcial</i> – Resolução clínica + resposta ecográfica parcial ou não progressão da trombose <i>Sem resposta</i> – ausência de resposta clínica e ecográfica</p> <p>Determinação da recaída vascular: Novo(s) evento(s) trombótico(s) venoso(s) dos membros durante tratamento</p> <p>Descontinuação terapêutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falta de eficácia - Perda de eficácia - Não adesão ao tratamento - Eventos adversos 	<p>Avaliação clínica e ecográfica da resposta vascular, pelo mesmo especialista</p> <p>Doentes avaliados clínica e ecograficamente de 4 em 4 semanas durante os primeiros 3 meses após o evento e, posteriormente, de 3 em 3 meses ou em caso de recaída de DB</p>
Aksoy et al. 2020 (37)	<p>Determinação da remissão completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de sinais ou sintomas de doença vascular, de novo, determinados pelo clínico - Reagentes de fase aguda normalizados - Dosagem de CS <10mg/dia <p>Determinação da resposta parcial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria dos parâmetros clínicos e laboratoriais e, pelo menos, redução $\geq 50\%$ da dose inicial de CS <p>Determinação da recaída vascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não especificado 	<p>Atividade da DB vascular determinada pelo clínico responsável de acordo com as manifestações clínicas, descobertas imagiológicas e valores analíticos dos reagentes de fase aguda</p>
Tugal-Tutkun et al. 2018 (27)	<p>Diagnóstico de exacerbação ocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agravamento do haze vítreo, com ou sem reação celular na câmara anterior, por alteração de 2 unidades na escala de 0-4+, de acordo com o SUN Working Group. Doentes com score do haze vítreo de 3+ que agrava para 4+ considerar exacerbação - BCVA com diminuição ≥ 15 letras no Early Treatment Diabetic Retinopathy Study method (ETDRS), não explicado por outra causa senão inflamação ocular secundária a DB - Infiltrados retinianos ou vasculite da retina emergentes <p>Determinação BCVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETRSD - Haze vítreo - Infiltrados retinianos emergentes ou agudização de vasculite da retina na oftalmoscopia indireta <p>Determinação Espessura macular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TCO <p>Determinação AF:</p>	<p>Posologia dos CS e tratamento imunomodulador avaliados e registados durante o estudo</p> <p>Todos os parâmetros oftalmológicos avaliados em todas as consultas (D0, D14, D28, depois a cada 28 dias até ao final do estudo central), exceto AF que avaliada em D0, D14 e D168</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - ASUWOG <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos - Alterações clínicas anormais nos sinais vitais ou estudo analítico - Manifestações extraoculares via BDCAF (versão 2006) - Pressão intraocular - Raio-x de tórax - ECG 	
<p>Martín-Varillas et al. 2018 (35)</p>	<p>Determinação remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de sinais de inflamação intraocular para um período superior a 3 meses <p>Determinação de recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudização da uveíte num doente que tinha alcançado a remissão <p>Determinação da eficácia do tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação intraocular via SUNWG <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da câmara anterior e posterior <ul style="list-style-type: none"> - Uveíte Anterior <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria: diminuição de 2 valores no grau de inflamação ou diminuição para grau 0 - Inativa (grau 0): <1 célula/campo no exame com câmara de fenda - Vitrite via Escala de Nussenblatt - Vasculite da retina via AF <ul style="list-style-type: none"> - Fuga, manchas e/ou oclusão retiniana - Retinite/Coroidite ativas/inativas <ul style="list-style-type: none"> - Presença/Ausência de atividade, respetivamente - Edema macular cistoide via TCO <ul style="list-style-type: none"> - > 300 µm - Espessura macular via TCO <ul style="list-style-type: none"> - Aumentada se >250 µm - Acuidade visual via Teste de Snellen <ul style="list-style-type: none"> - BCVA: <ul style="list-style-type: none"> - 20/20 (normal): 1.0 - 0/20: 0.0 - Efeito de redução no uso de CS 	<p>Avaliação da inflamação intraocular, da espessura macular, da acuidade visual e do efeito de redução no uso de CS realizada no início do tratamento, aquando da otimização terapêutica e no fim do tratamento</p> <p>Utilização de protocolo pré-estabelecido elaborado pelos investigadores deste estudo</p> <p>AF com realizada no início do tratamento, no 1º mês, aquando da otimização e no final do tratamento</p>
<p>Martín-Varillas et al. 2021 (39)</p>	<p>Determinação de remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausência de inflamação intraocular durante, pelo menos, 3 meses <p>Determinação de recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> Agudização da uveíte num doente que tinha alcançado a remissão <p>Determinação da eficácia do tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação intraocular via SUN Working Group <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da câmara anterior e posterior - Vitrite via Escala de Nussenblatt <ul style="list-style-type: none"> - Contagem de células da câmara anterior - Vasculite retiniana via AF <ul style="list-style-type: none"> - Fuga, manchas e/ou oclusão retiniana - Papilite - Espessura macular via TCO <ul style="list-style-type: none"> - Aumentada se >250 µm - Acuidade visual via Teste de Snellen <ul style="list-style-type: none"> - BCVA - Efeito na redução de CS e grau de imunossupressão global via Escala semi-quantitativa proposta por Nussenblatt et al. 2005 <ul style="list-style-type: none"> - Escala 0-9 <ul style="list-style-type: none"> - Prednisona - Ciclosporina - Azatioprina - Metotrexato - Clorambucil - Escala de 0-7 <ul style="list-style-type: none"> - Micofenolato Mofetil - Escala de 0-15 	<p>Inflamação intraocular, espessura macular, acuidade visual, efeito na redução de CS e imunossupressão global foram registadas no início do estudo, 1º e 2º semanas, 1º, 3º e 6º meses e 1º e 2º anos, consecutivamente</p>

	<p>- Polimedicados (a soma do grau de cada fármaco permite calcular grau de imunossupressão global)</p>	
Atienza-Mateo et al. 2019 (36)	<p>Determinação da remissão: - Ausência de sinais de inflamação intraocular para um período superior a 3 meses</p> <p>Determinação da recaída: - Agudização da uveíte num doente que tinha alcançado a remissão</p> <p>Determinação da eficácia do tratamento: - Inflamação intraocular via SUN Working Group - Inflamação da câmara anterior e posterior - Uveíte Anterior - Melhoria: diminuição de 2 valores no grau de inflamação ou diminuição para grau 0 - Inativa (grau 0): <1 célula/campo no exame com câmara de fenda - Agravamento: aumento de 2 valores no grau de inflamação ou aumento para grau 4 - Vitrite via Escala de Nussenblatt - Melhoria: critérios semelhantes aos aplicados na uveíte de câmara anterior - Vasculite da retina via AF - Fuga, manchas e/ou oclusão retiniana - Retinite/Coroidite ativas/inativas - Presença/Ausência de atividade ao exame oftalmológico e/ou AF - Edema macular cistoide via TCO - > 300 µm - Espessura macular via TCO - Aumentada se >250 µm - Acuidade visual via Teste de Snellen - BCVA: - 20/20 (normal): 1.0 - 0/20: 0.0 - Frequência de recaídas - Grau de imunossupressão global via Escala semi-quantitativa proposta por Nussenblatt et al. 2005 - Escala 0-9 - Prednisona - Ciclosporina - Azatioprina - Metotrexato - Outros - Escala de 0-7 - Micofenolato Mofetil - Escala de 0-15 - Polimedicados (a soma do grau de cada fármaco permite calcular grau de imunossupressão global) - Dose de agentes biológicos não utilizada para calcular carga final de imunossupressão - Efeito de redução no uso de CS</p>	<p>Avaliação protocolada da inflamação intraocular, da espessura macular, da acuidade visual, da frequência de recaídas, do grau de imunossupressão e do efeito de redução no uso de CS realizada no início do tratamento, 1º semana, 2º semana, 1º mês, 3º mês, 6º mês e 1 ano após iniciar IFX ou ADA, em cada grupo, separadamente</p> <p>Grau de imunossupressão global calculado no início da terapêutica e a cada consulta de avaliação subsequente</p>
Fabiani et al. 2017 (32)	<p>Eficácia do tratamento: - BCVA - Não especificado - BDCAF - Envolvimento mucoso, cutâneo, articular, SNC, SNP, gastrointestinal, vascular, febre e cefaleia - Nº de agudizações - Nº de novas uveítes que ocorriam após período de remissão - Presença de edema macular e vasculites - Clínica, TCO (espessura macular central >300 µm) e AF</p> <p>Efeito de redução no uso de CS: - Nº de pacientes a necessitar menos de 10mg/dia de prednisona (ou doses equivalentes de CS)</p> <p>Descontinuação terapêutica: - Falta de eficácia</p>	<p>Avaliação realizada pelo reumatologista e oftalmologista a cada 3 meses ou em caso de necessidade</p> <p>BCVA colhido no início e fim do tratamento</p> <p>TCO e AF realizados em datas protocoladas e sempre que se suspeitava de agudização</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de eficácia - Não adesão ao tratamento - Eventos adversos 	
Hamza et al. 2016 (40)	<p>Uveíte posterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via SUN Working Group - Inflamação que afeta, predominantemente, a retina e/ou coróide <ul style="list-style-type: none"> - Coroidite focal, multifocal ou difusa - Retinite - Corioretinite - Retinocoroidite - Vasculite - Neuroretinite (papilite) <p>BCVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliar acuidade visual via teste de Snellen e convertido em logMARS <p>Biomicroscopia com lâmpada de fenda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da inflamação do segmento anterior (irite) e complicações - Com dilatação: <ul style="list-style-type: none"> - Presença/ausência: <ul style="list-style-type: none"> - Retinite - Papilopatia - Vasculite <ul style="list-style-type: none"> - Revestimento gliótico dos vasos sanguíneos da retina ou vasculopatia oclusiva na presença de inflamação <p>Pressão intraocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via tonometria de aplanção de Goldman <p>Dilatação do fundo ocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oftalmoscopia indireta com lentes +20 dioptrias <ul style="list-style-type: none"> - Haze vítreo <ul style="list-style-type: none"> - 0: boa visualização da camada de fibras nervosas da retina - +1: nervo ótico e vasos bem visíveis mas opacificação da visão da camada de fibras nervosas da retina - +2: opacificação do nervo ótico e vasos - +3: apenas nervo ótico visível - +4: sem visualização do nervo ótico <p>Espessura da fóvea central:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via TCO 	<p>Avaliação clínica de seguimento no D1, 2º, 4º, 6º, 8º, 12º e 18º semanas - BCVA, biomicroscopia com lâmpada de fenda, medição da pressão intraocular, avaliação da dilatação do fundo ocular via haze vítreo, presença/ausência de vasculite, retinite ou papilopatia</p> <p>Espessura da fóvea via TCO realizados na 4º, 12º e 18º semanas</p> <p>AF realizada à discricção do examinador e não a cada avaliação pós-administração</p>
Umazume et al. 2018 (41)	<p>Determinação de AF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critérios: <ul style="list-style-type: none"> - 0 – sem fuga - 1 – fuga leve a moderada - 2 – fuga abundante - 0-2 pontos se fuga de conteúdo fluorescente na papila ótica - 2 pontos se neovascularização - 0-2 pontos se fuga de conteúdo fluorescente do polo posterior - 2 pontos se neovascularização - 0-2 pontos se fuga de conteúdo fluorescente em cada quadrante da retina periférica <ul style="list-style-type: none"> - Máximo de 8 pontos - Score AF <ul style="list-style-type: none"> - Máximo de 12 pontos - < 7 – Bom - ≥ 7 – Fraco - Taxa de melhoria do score de AF <ul style="list-style-type: none"> - $1 - \frac{\text{score de AF pós-tratamento}}{\text{score de AF pré-tratamento}} \times 100$ - Se taxa de melhoria do score de FA do doente > taxa de melhoria score de FA da média do grupo → Melhoria <p>Determinação de BOS24:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calculado via Kaburaki et al.1990 - Soma de pré-BOS24, BOS24 2 anos, BOS24 4 anos - Calcular diferenças pós-tratamento e pré-tratamento 	<p>Administração inicial de IFX protocolada</p> <p>Scores de AF determinados antes de iniciar tratamento e 2 e 4 anos após iniciar terapia com IFX</p> <p>Imagens de AF obtidas entre 2-6 min após administração de agente de contraste – análise oculta aos 2 oftalmologistas examinadores</p> <p>Score de BOS24 determinado previamente ao início da terapêutica, aos 2 anos após início de IFX a aos 4 anos após início de IFX</p>

<p>Yoshida et al. 2012 (42)</p>	<p>Diagnóstico de agudização ocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frequência <ul style="list-style-type: none"> - Monocular <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação inflamatória de 1 olho - Contabiliza 1 exacerbação - Binocular <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação inflamatória de 2 olhos - Contabiliza 2 exacerbações - Localização <ul style="list-style-type: none"> - Fundo ocular <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação recente da retina e/ou disco ótico <ul style="list-style-type: none"> - Exsudados da retina, vasculite, hemorragia ou edema retiniano - Câmara anterior <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação exclusiva na câmara anterior <p>Determinação da acuidade visual</p> <ul style="list-style-type: none"> - BCVA <ul style="list-style-type: none"> - Via Escala de acuidade visual de Landolt (logMAR) <p>Fatores clínicos avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frequência das agudizações oculares previamente à administração de IFX - BCVA 	<p>Doentes seguidos mensalmente</p> <p>Avaliação da frequência das agudizações oculares previamente à administração de IFX, BCVA e agentes imunossupressores administrados realizada antes e depois de iniciar IFX</p> <p>BCVA avaliado rotineiramente a cada visita</p>
<p>Suzuki et al. 2021 (43)</p>	<p>Determinação da segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidência de efeitos adversos <ul style="list-style-type: none"> - Infecções - TB - Malignidade - Reações cutâneas do local de injeção - Doença autoimune - Pancitopenia - Doença desmielinizante - ICC - Pneumonia intersticial <p>Determinação da eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global Improvement Raking (GIR) no final do estudo <ul style="list-style-type: none"> - Marcadamente eficaz - Eficaz - Ineficaz - Avaliação dos sintomas GI globais associados à DB nos doentes que os reportavam no início do tratamento <ul style="list-style-type: none"> - Score Global GI <ul style="list-style-type: none"> - Sem sintomatologia – 0 - Sem afetação do quotidiano – 1 - Quotidiano ligeiramente afetado – 2 - Quotidiano afetado – 3 - Quotidiano criticamente afetado – 4 - Avaliação dos sintomas não-GI globais associados à DB nos doentes que os reportavam no início do tratamento <ul style="list-style-type: none"> - Aftose oral - Sintomas cutâneos - Sintomas oculares - Aftose genital - Valor analítico de PCR - Grau de melhoria dos achados endoscópicos <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da alteração do tamanho da maior úlcera <ul style="list-style-type: none"> - Indeterminado - Expandido <ul style="list-style-type: none"> - < ¼ a não reduzido - ≥ ¼ a < ½ de redução - ≥ ½ de redução 	<p>Segurança avaliada ao longo do estudo e até 28 dias após findar o período de observação, independentemente, do momento em que a administração do ADA cessou</p> <p>GIR avaliado no fim do tratamento</p> <p>Sintomas GI avaliados rotineiramente desde o início do tratamento até descontinuação terapêutica</p> <p>Avaliação endoscópica realizada das semanas 0–24, 24–52, 52–104 e 104–156</p> <p>Sintomas não-GI avaliados no início do tratamento, 52^o, 104^o e 156^o semanas</p> <p>Valores analíticos da PCR avaliados no início do tratamento, 24^o, 52^o, 76^o, 104^o, 128^o e 156^o</p>
<p>Miyagawa et al. 2019 (31)</p>	<p>Tratamento de remissão da indução:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento utilizado aquando do aparecimento de novas lesões ulcerosas ativas <p>Taxa de cura, melhoria e exacerbação das úlceras:</p>	<p>Endoscopia gastrointestinal baixa realizada 1 ano após introdução de</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Via colonoscopia - Cura <ul style="list-style-type: none"> - Desaparecimento e cicatrização das lesões ulcerosas - Melhoria <ul style="list-style-type: none"> - Cura, cicatrização e redução das lesões ulcerosas - Exacerbação: <ul style="list-style-type: none"> - Incapazes de realizar colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> - Dor abdominal - Outras razões - Introdução de CS em quem realizava anti-TNF-α sem CS - Aumento posologia de CS em quem realizava CS sem anti-TNF-α <p>Taxa de descontinuação de anti-TNF-α:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introdução de CS em quem realizava anti-TNF-α sem CS <p>DAIBD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliar DB intestinal - Score <ul style="list-style-type: none"> - 0-285 - 8 itens: <ul style="list-style-type: none"> - 1. Bem estar geral durante 1 semana - 2. Febre - 3. Manifestações extraintestinais - 4. Dor abdominal durante 1 semana - 5. Massa abdominal - 6. Dor palpação abdominal - 7. Complicações intestinais - 8. N$^{\circ}$ de dejeções líquidas durante 1 semana <p>Efeito de redução no uso de CS</p>	<p>tratamento de remissão de indução</p>
<p>Zou et al. 2017a (33)</p>	<p>Determinação da resposta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via DAIBD - Diminuição de ≥ 20 pontos no DAIBD em comparação com o valor obtido no início do tratamento <p>Determinação da remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAIBD < 20 pontos <p>Cura completa da mucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de todas as úlceras mucosas, indicando ausência de inflamação ativa nos segmentos do colon ou no íleo terminal, na endoscopia de seguimento, em doentes previamente identificados com ulcerações em, pelo menos, um segmento do colon ou no íleo terminal <p>Preditores de resposta clínica sustentada avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de CS aquando da indução - Antecedentes pessoais cirúrgicos - Imunossupressão combinada aquando da indução - Eficácia do IFX à 14$^{\circ}$ semana - PCR < 10 mg/L à 14$^{\circ}$ semana 	<p>4 consultas programadas: antes de iniciar IFX, à 14$^{\circ}$, 30$^{\circ}$ e 52$^{\circ}$ semanas</p>
<p>Zou et al. 2017b (34)</p>	<p>Determinação da resposta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via DAIBD - Diminuição de ≥ 20 pontos no DAIBD em comparação com o valor obtido no início do tratamento <p>Determinação da remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAIBD < 20 pontos <p>Determinação de cura completa da mucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de todas as úlceras mucosas ou ausência de sinais de inflamação ativa nos segmentos do colon ou no íleo terminal, na endoscopia de seguimento, em doentes previamente identificados com ulcerações em, pelo menos, um segmento do colon ou no íleo terminal <p>Preditores de remissão clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAIBD à 14$^{\circ}$ semana - Antecedentes pessoais cirúrgicos 	<p>Cada doente inoculado, no mínimo, com 4 infusões de IFX</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Cura completa da mucosa à 14^o semana - Posologia de IFX 	
Vitale et al. 2017 (45)	<p>Determinação da recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudização da DB que ocorre num período ≥ 3 meses após inatividade da DB <p>Determinação da resposta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - via BDCAF 	<p>BDCAF colhido no início e fim do tratamento</p> <p>Monitorização do estado de saúde via visitas de seguimento a cada 2 meses</p>
Fabiani et al. 2020 (30)	<p>Determinação de resposta completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resolução de todas as manifestações clínicas ativas da DB aquando do início de ANA ou CAN por, pelo menos, 3 meses <p>Falência 1^o:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de resposta ao ANA e CAN com persistência das manifestações clínicas e/ou surgimento de sintomas associados a DB ao 3^o mês de seguimento, excetuando aftose oral minor e/ou artralguas <p>Falência 2^o:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaparecimento persistente (pelo menos 3 meses) de manifestações clínicas associadas à DB não responsivas ao ajustes posológicos ou que requerem substituição terapêutica após, pelo menos, 3 meses de resposta completa <p>Determinação da recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaparecimento de manifestações clínicas associadas à DB com duração mínima de 3 meses apesar dos ajustes posológicos e cujo surgimento ocorreu pelo menos após 3 meses de resposta clínica completa. Aftose oral minor e/ou artralguas não consideradas <p>Determinação da atividade geral DB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BDCAF <p>Classificação Uveíte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - via SUN Working Group 	<p>Todos os doentes acompanhados a cada 3 meses ou em caso de necessidade (recaída ou compromisso da segurança)</p> <p>Atividade geral da DB avaliada no início dos tratamentos e na última consulta de seguimento</p>
Sfikakis et al. 2017 (46)	<p>Determinação de resposta completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remissão de todas as manifestações de órgão major apresentadas inicialmente, assim como, outras manifestações da DB e a ausência de recaídas ou aparecimento de novas características clínicas 	<p>Consultas se seguimento, no mínimo, anuais</p>
Vallet et al. 2015 (47)	<p>Caraterização de manifestação extraocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta Completa <ul style="list-style-type: none"> - Em qualquer momento do estudo, desaparecimento de sinais clínicos e paraclínicos previamente descritos, ou seja, desaparecimento de manifestações mucocutâneas e ausência de envolvimento clínico ou imagiológico articular, neurológico, digestivo ou cardiovascular - Dose de CS a 10mg/dia ao 6^o mês - Resposta Parcial <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria dos parâmetros clínicos e paraclínicos - Redução $>50\%$ da dose inicial de CS ao 6^o mês - Sem Resposta <ul style="list-style-type: none"> - Quem não atingir resposta completa ou resposta parcial <p>Caraterização de manifestação ocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta do envolvimento ocular via SUN Working Group - Resposta Completa <ul style="list-style-type: none"> - Em qualquer momento do estudo, diminuição do nível de inflamação ocular para Grau 0 (ex. células câmara anterior, haze vítreo) associado à inativação da vasculite retiniana e resolução completa do edema macular - Dose de CS a 10mg/dia ao 6^o mês - Resposta Parcial <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria de, pelo menos, 50% da inflamação ocular e/ou regressão significativa da vasculite retiniana e edema macular - Redução $>50\%$ da dose inicial de CS ao 6^o mês 	<p>Eficácia determinada de acordo com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O tipo de Anti-TNF (IFX versus ADA) - Monoterapia dos Anti-TNF ou Anti-TNF em concomitância com imunossupressores - Qual o sistema de órgãos envolvido

	<p>Efeito de redução no uso de CS: - Diminuição significativa da dose diária de CS entre o dia em que se introduziu o Anti-TNF-α e o 6^o e 12^o mês após iniciação do tratamento</p> <p>Determinação de recaída: - Surgimento de novas manifestações clínicas associadas a DB e/ou agravamento de manifestação associada a DB pré-existente com necessidade de intensificação ou alteração de tratamento</p> <p>Determinação da segurança: - Avaliada pela ocorrência de eventos adversos.</p>	
Sun et al. 2021 (29)	<p>Diagnóstico de insuficiência aórtica: - Manifestações clínicas dos doentes - Exames de imagem (ecocardiografia e angio-TC) - Ecocardiografia - Alterações aneurismáticas na VA - Lesões semelhantes a vegetações - Lesões aórticas - Amostras cirúrgicas avaliadas por anatomopatologista - Inflamação crónica - Necrose semelhante a celulose - Células inflamatórias locais</p> <p>Explicação da cirurgia de insuficiência aórtica : - Substituição a válvula aórtica e do arco aórtico, por excerto de compósito, via procedimentos de Bentall e Cabrol</p> <p>Avaliar atividade clínica da DB: - BDCAF</p>	<p>Doentes avaliados e seguidos em equipa multidisciplinar constituída por reumatologistas, cardiologistas e cirurgiões cardíacos.</p> <p>Exames de imagem, nomeadamente, ecocardiografia, realizados rotineiramente a cada 3-6 meses durante seguimento</p> <p>Níveis plasmáticos de VS e PCR determinados no pré-operatório, 1^o mês e 3^o mês pós-operatório</p>
Melikoglu et al. 2005 (28)	<p>Caraterização das lesões mucocutâneas: - Lesões foliculares - 0 – sem lesões - 1 – 1-5 lesões - 2 – 6-15 lesões - 3 – > 15 lesões</p>	<p>Doentes avaliados no início do tratamento, 1^o, 2^o, 3^o, 4^o semanas e 3 meses após o fim do tratamento</p> <p>Sinais vitais e contagem das lesões orais, genitais, nodulares e articulares realizados e anotados a cada consulta</p> <p>Avaliação clínica, ao longo do estudo, realizada por 2 reumatologistas, 1 dermatologista e 1 oftalmologista</p> <p>Inquiria-se, em todas as consultas, a presença de eventos adversos</p>
Mirouse et al. 2019 (44)	<p>Determinação da eficácia: - Atividade da DB via Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS) - Escala de 0-100 - Quando maior o valor maior a atividade da doença - À 12^o semana - Resposta Completa - Ausência de úlceras orais - Resposta Parcial - Redução \geq 50% do n^o de úlceras orais</p>	<p>Parâmetros clínicos, perfil de segurança, dose diária de CS e valores das análises laboratoriais avaliados no início do tratamento, à 4^o e 12^o semanas e, posteriormente, a</p>

<ul style="list-style-type: none">- Ausência de Resposta<ul style="list-style-type: none">- Quem não atingir resposta completa ou resposta parcial- Aumento temporário da dose de prednisona- Necessidade de imunomoduladores adicionais- Eficácia nas restantes manifestações clínicas associadas à DB<ul style="list-style-type: none">- Aftose genital, pioderma gangrenoso, pseudofoliculite e envolvimento articular, ocular, vascular, neurológico ou gastrointestinal- Taxa de recaída- Efeito de redução no uso de CS entre 1º dia e 12º semana	cada 12 semanas até descontinuação terapêutica ou final do seguimento
<p>Determinação da segurança:</p> <ul style="list-style-type: none">- Colheita prospetiva dos efeitos adversos ao longo do estudo	

Anexo 3 – Tabela de resultados do envolvimento ocular

ID Estudo	Fármacos	Outcomes avaliados	Resultados	p-value
Tugal-Tutkun et al. 2018 (27)	GVK vs Placebo	Haze vítreo	0.15±0.67 vs 0.15±0.77	
		BCVA (letras)	- 0.1±12.2 vs - 3.6±13.8	0.035
		Espessura macular (% doentes)	10.30 vs 18.00	
		Infiltrados retinianos (% doentes)	21.10 vs 29.30	
		Vasculite da retina (% doentes)	10.30 vs 26.80	
		Score AF	0.0±3.4 vs 0.0±6.4	
		Posologia ≤ 5 mg/dia de CS (% doentes)	47.50 vs 37.20	
Martín-Varillas et al. 2018 (35)	ADA OT vs ADA NOT	Melhoria da vitrite (% olhos)	55.00 para 100.00 vs n.e.	<0.010 vs n.e.
		Vasculite da retina (% doentes)	42.00 para 0.00 vs n.e.	<0.010 vs n.e.
		Espessura macular (µm)	306.7±122.9 para 250.5±17.9 vs 350-300 para 205	<0.010 vs >0.050
		BCVA	0.8 para 1.0 vs 0.5-0.6 para 0.7-0.8	<0.010 Vs 0.028
		Dose de CS (mg/dia)	22,50 para 2,5 vs 27,50 para 2,5	<0.010 vs < 0.010
		Recaída (100 pacientes/ano)	2 vs 4	
		Martín-Varillas et al. 2021 (39)	IFX OT vs IFX NOT	Remissão (% doentes)
Melhoria vitrite (% olhos)	100.00 vs 74.10			0.070
Presença vasculite da retina (% doentes)	0.00 vs 0.00			
Espessura macular (µm)	303.5±23.3 para 276.5±34.6 vs n.e.			0.180 vs n.e.
BCVA	0.33±0.21 para 0.70±0.29 vs n.e.			<0.0001 vs n.e.
Dose de CS (mg/dia)	4.4 vs 2.5			0.570
Redução grau de imunossupressão global	11.00 vs 9.05			0.060

		Recaída (nº de doentes)	0.5 vs 1.0	0.460
Atienza-Mateo et al. 2019 (36)	IFX vs ADA	Remissão (% doentes)	76.47 vs 87.84	0.330
		Melhoria vitrite (% olhos)	78.95 vs 93.33	0.040
		Melhoria vasculite da retina (% doentes)	97.00 vs 95.00	0.280
		Espessura macular (µm)	264.89±59.74 vs 250.62±36.85	0.150
		BCVA	0.67±0.34 vs 0.81±0.26	0.001
		Redução no uso de CS (mg/dia)	25 vs 15	0.900
		Redução grau de imunossupressão global	5.47±3.19 vs 4.79±3.52	0.380
		Descontinuação terapêutica por ineficácia (% doentes)	31.58 vs 52.38	0.090
		Recaídas (nº doentes)	1.13±2.62 vs 1.66±8.62	0.610
Fabiani et al 2017 (32)	pré-ADA vs pós-ADA	Agudizações (100 pacientes/ano)	200 vs 8,5	<0.0001
		BVCA	7.4±2.9 vs 8.5±2.1	0.030
		Redução da espessura macular (µm)	27.27±42.8	0.006
		Vasculite da Retina (% doentes)	55.00 vs 2.50	<0.0001
		BDCAF	7.66±1.7 vs 2.7±2.3	< 0.0001
		Uso de CS (% doentes)	0.00 vs 29.40	0.017
		Descontinuação terapêutica (% doentes)	15.00 vs n.a.	
Umazume et al. 2018 (41)	pré-IFX 2 anos vs pós-IFX 2 anos	Taxa de melhoria do score de AF	55.10	0.0002
		BOS24	15.50 vs 0.00	< 0.0001
	pré-IFX 4 anos vs pós-IFX 4 anos	Manifestações extraoculares (% doentes)	100.00 vs 23.68	
		Taxa de melhoria do score de AF	73.90	0.029
		BOS24	16.50 vs 0.00	< 0.0001
Yoshida et al. 2012 (42)	Antes IFX vs Depois IFX	Frequência das agudizações oculares (vezes/ano)	8.2±6.3 vs 1.6±3.1	<0.001
		BCVA	0.57±0.59 vs 0.48 ± 0.56	<0.001
		Descontinuação terapêutica (% doentes)	0.00 vs 0.00	
	IFX sem EO vs	Frequência das agudizações oculares (vezes/ano)	0.0 vs 4.2±3.4	<0.001

	IFX com EO	BCVA	0.48±0.64 vs 0.49±0.56	0.470
Hamza et al. 2016 (40)	pré-IFX vs pós-IFX	BVCA	0.94±0.32 vs 0.36±0.19	< 0.0001
		Espessura da fóvea central (µm)	361 vs 180	<0.0001
		Haze vítreo	2.00 vs 0.20	<0.0001
		Vasculite (% doentes)	75.00 vs 5.00	<0.0001
		Retinite (% doentes)	45.00 vs 0.00	
		Papilopatia (% doentes)	10.00 vs 0.00	
		Pressão intraocular (mmHg)	14.30 vs 14.30	>0.050

