



PROTOCOLO CLÍNICO E  
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DAS  
UVEÍTES NÃO INFECCIOSAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DAS UVEÍTES NÃO INFECCIOSAS

BRASÍLIA – DF  
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs).

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas  
Espalanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70058-900 – Brasília/DF  
Tel.: (61) 3315-2848  
Site: <http://conitec.gov.br/>  
E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração:*

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Comitê gestor:*

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS  
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

*Grupo elaborador:*

Bárbara Corrêa Krug – HAOC Camila Araújo da Silva – HAOC  
Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC  
Felipe Teloken Diligenti – HC/UFRGS  
Fernanda Belga Ottoni Porto – SOB  
Wilton Feitosa de Araújo – Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte  
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC  
Paulo Dornelles Picon – HAOC  
Raissa Allan Santos Domingues – CPCDT/DGITIS  
Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues – CPCDT/DGITIS  
Rodrigo Ramos de Sena – CPCDT/DGITIS

*Revisão:*

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT  
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas  
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS  
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Projeto gráfico:*

Gustavo Veiga e Lins

*Projeto de Diagramação:*

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

*Coordenação-geral do projeto de diagramação:*

Jorge Otávio Maia Barreto

*Coordenação dos subprojetos de diagramação:*

Everton Nunes da Silva  
Maria Sharmila Aline de Sousa  
Viviane Cássia Pereira

*Supervisão:*

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS  
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS  
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

*Normalização:*

Isabella Maria Silva Barbosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Não Infecciosas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

25 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_terapeuticas](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas)

[\\_uveites\\_infecciosas.pdf](#)

ISBN 978-85-334-2820-1

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Uveítes posteriores. I. Título.

CDU 617.7-002

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0209

*Título para indexação:*

Clinical Practice Guidelines Non-Infectious Uveitis

# SUMÁRIO

---

1 INTRODUÇÃO -----	4
1.1 Uveítes oculares primárias -----	4
1.2 Uveítes associadas às doenças sistêmicas -----	4
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) -----	5
3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO -----	6
4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO -----	7
5 DIAGNÓSTICO -----	7
6 CASOS ESPECIAIS -----	8
6.1 Gestantes e mulheres em idade fértil -----	8
6.2 Nutrizes -----	8
6.3 Crianças -----	9
6.4 Hepatopatas -----	9
6.5 Nefropatas -----	9
6.6 Cardiopatas -----	9
6.7 Neoplasias malignas -----	9
6.8 Doença desmielinizante -----	9
6.9 Tuberculose -----	10
6.10 Vacinas -----	10
7 TRATAMENTO -----	10
7.1 Fármacos -----	12
7.2 Esquemas de administração -----	12
7.3 Tempo de tratamento – critérios de interrupção -----	12
7.4 Benefícios esperados -----	13
8 MONITORIZAÇÃO -----	14
9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO -----	15
10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR -----	15
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER) -----	16
REFERÊNCIAS -----	17
APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA -----	21
ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE -----	23

# 1 INTRODUÇÃO

A uveíte é definida como a inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera) (1). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de pan-uveítes, apresentando geralmente acometimento bilateral (1). Essa doença ocular inflamatória é causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção menor que 20/400 ou 0,05) e de baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo (2). A incidência anual de uveíte varia de acordo com o país, situando-se entre 17 e 52 casos por 100 mil habitantes, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100 mil habitantes (3, 4). Um estudo de 2016 demonstrou prevalência de uveíte não infecciosa de 121 casos por 100 mil habitantes em adultos e 29 casos a cada 100 mil habitantes em crianças em população dos Estados Unidos da América (5). As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no ocidente, e aproximadamente 35% dos pacientes relatam baixa visão ou cegueira (3, 4).

Seu aspecto é bastante variável, podendo abranger desde inflamação ocular primária até uveíte associada à doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas entre uveítes infecciosas, nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido ao tratamento antimicrobiano específico, e uveítes não infecciosas. As principais causas de uveítes não infecciosas estão listadas a seguir:

## 1.1 Uveítes oculares primárias:

- Coriorretinopatia de *birdshot*
- Coroidite serpiginosa
- Coroidite multifocal com pan-uveíte
- Esclerites

- Oftalmia simpática
- Síndrome dos pontos brancos
- Uveíte intermediária idiopática (*pars planitis*)
- Vasculite retiniana idiopática.

## 1.2 Uveítes associadas às doenças sistêmicas:

- Artrite psoriaca
- Doença de Behçet
- Doença inflamatória intestinal
- Esclerose múltipla
- Granulomatose de Wegener
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Poliarterite nodosa
- Policondrite recorrente
- Sarcoidose
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Artrite idiopática juvenil
- Espondilite anquilosante
- Espondiloartropatias indiferenciadas
- Artrite reumatoide.

As doenças sistêmicas têm um acometimento ocular variável. A doença de Behçet, por exemplo, cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo a uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico dessa doença e podendo ser a manifestação inicial, muitas vezes precedendo os demais sintomas por vários anos<sup>6</sup>. Da mesma forma, a sarcoidose manifesta-se como uveíte em 20% a 50% dos pacientes, e a esclerose múltipla apresenta-se com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10% a 39% e uveíte isolada em 1% a 16% dos casos. Doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), como a granulomatose de Wegener e a poliarterite nodosa, desenvolvem uveíte em 10% a 20% dos casos; além disso, a

primeira pode causar manifestações oculares em até 90% destes (6). Doenças do tecido conjuntivo, entre elas a lúpus eritematoso sistêmico (LES), cursam com vasculite em 10% a 30% dos casos. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriásica apresentam uveíte em torno de 10% dos casos; já a síndrome de Sjögren em casos raros pode evoluir com uveíte posterior. A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma síndrome úveo-meníngea multissistêmica caracterizada por resposta autoimune dirigida aos antígenos melanocíticos dos olhos, da pele, do sistema nervoso central e do sistema auditivo. A manifestação ocular é a uveíte difusa bilateral com

edema de disco óptico, descolamento seroso da retina neurossensorial, defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte (6).

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos das uveítes não infecciosas. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice**.

## 2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

H30.1 Inflamação coriorretiniana disseminada

H30.2 Ciclite posterior

H30.8 Outras inflamações coriorretinianas

H20.1 Iridociclite crônica

H15.0 Esclerite

## 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional.

**Para o uso dos imunossupressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, deve haver:**

Indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico (superior a 3 meses);

Falha na terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia;

Toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração;

Diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou

Uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

**Para uso de adalimumabe, além de paciente adulto e diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, deve haver:**

Tratamento com imunossupressor prévio, não corticoide, descontinuado por falta de efetividade, intolerância ou toxicidade;

Contraindicação aos imunossupressores não corticoides e não biológicos; ou

Doença de Behçet com uveíte posterior bilateral ativa com alto risco de cegueira ou associada com doença sistêmica em atividade.

## 4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

**Suspeita clínica ou confirmação de infecção intraocular;**

**Contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados;**

**Suspeita ou confirmação de infecção sistêmica em atividade ou com risco de reativação, sem profilaxia adequada, mediante o uso de imunossupressores;**

**Contraindicação, hipersensibilidade ou intolerância a algum dos medicamentos.**

## 5 DIAGNÓSTICO

### a) Diagnóstico Clínico

O diagnóstico de uveíte não infecciosa é baseado em critérios clínicos, de acordo com o exame oftalmológico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. O exame oftalmológico clínico deve identificar as alterações oculares compatíveis com o quadro de uveíte, como: celularidade no humor aquoso e vítreo; precipitados ceráticos; nódulos e áreas de atrofia iriana; aumento ou diminuição da pressão intraocular; hiperemia conjuntival, episcleral ou escleral; opacificação do cristalino; presença de lesão focal ou difusa de retina ou coróide; edema retiniano; embainhamento vascular; isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem manifestar o quadro de uveíte, a partir da suspeita clínica devem ser realizados exames complementares visando à identificação do fator etiológico (4, 7, 8).

### b) Diagnóstico laboratorial e de imagem

A partir do quadro clínico de uveíte, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas e neoplásicas.

Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente binocular), ecografia ocular (ultrassonografia de globo ocular / órbita (monocular)) e mediadores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.

Avaliação sistêmica clínica, tipagem de imunocomplexos, como o HLA-B27, punção lombar e exames de imagem, como tomografia computadorizada, radiografia, ressonância nuclear magnética e cintilografia, podem ser necessários na investigação complementar de doenças sistêmicas associadas, exclusão de etiologias infecciosas e síndromes de mascaramento. Uma vez que o quadro clínico é compatível com os exames inflamatórios e que etiologias infecciosas e neoplásicas são excluídas, o diagnóstico de uveíte não infecciosa pode ser estabelecido (4, 7, 8).



Uveítes sabidamente mais graves, tais como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e granulomatose com poliangéite, devem receber tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença, havendo necessidade de imunossupressão precoce. O diagnóstico da doença de Behçet é clínico e deve ser baseado em critérios adequados (presentes nas publicações *International Study Group for Behçet Disease*, *International Clinical Criteria for Behçet Disease*<sup>9</sup> ou *Behçet's Disease Research Committee of Japan* (10)). A presença de uveíte ou vasculite retiniana associada a úlceras orais ou genitais são os principais critérios diagnósti-

cos. A presença adicional de pseudofoliculite, vasculite de sistema nervoso central e teste de patergia positivo reforçam o diagnóstico. A coroidite serpiginosa, por exemplo, é diagnosticada pela detecção das lesões na fundoscopia e na angiografia fluoresceínica, que revelam padrão serpiginoso. Já a granulomatose com poliangéite tem manifestações oculares variáveis, como uveíte, esclerite, vasculite retiniana e comprometimento orbitário. A presença adicional de comprometimento pulmonar e de via aérea superior são critérios utilizados para o diagnóstico, bem como a presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (c-ANCA) (11).

## 6 CASOS ESPECIAIS

### 6.1 Gestantes e mulheres em idade fértil

Os glicocorticoides apresentam um risco teórico de insuficiência placentária e um risco conhecido de baixo peso em recém-nascidos. Recomenda-se uso da menor dose possível, além de cuidado especial durante o primeiro trimestre da gestação. Não existem estudos definitivos sobre o efeito dos demais imunossupressores durante a gestação, portanto seu uso deve ser feito com cautela, principalmente no período supracitado, sempre considerando o risco-benefício do uso do medicamento e utilizando a menor dose necessária para o controle da doença. Há consenso entre especialistas de que glicocorticoides, azatioprina e ciclosporina são opções viáveis para uso durante a gravidez nos casos de doença moderada ou grave. Os pacientes devem ser esclarecidos quanto aos riscos de gestação na vigência do tratamento, sendo indicado mais de um método anticoncepcional durante o período, principalmente para os usuários de azatioprina. O risco gestacional pelo uso de medicamentos é descrito da seguinte forma (12-14):

- Prednisona, metilprednisolona e ciclosporina: risco C. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres; ou não existem estudos disponíveis em mulheres, nem em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
- Azatioprina: risco D. Existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios acarretados com o uso podem torná-los aceitáveis.
- Adalimumabe: risco B. Não há estudos adequados em mulheres (em experimentos animais não foram encontrados riscos).

### 6.2 Nutrizes

Inexistem estudos definitivos sobre o risco de amamentação durante o uso de imunossupressores. Considerando fatores como a passagem através do leite materno, os medicamentos são classificados como compatíveis,

não recomendados e contraindicados na amamentação. A prednisona é o único classificado como compatível com a amamentação. Imunossupressores de diferentes classes têm passagem desconhecida pelo leite materno, estando no grupo dos não recomendados (15).

### 6.3 Crianças

Em crianças, o glicocorticoide sistêmico apresenta os mesmos efeitos adversos causados em adultos, principalmente relacionados ao uso crônico. Além disso, é observado retardo do crescimento em crianças usuárias de corticosteroide. Entretanto, estudos de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado (16), em relação ao adulto, pelo uso do medicamento. Determinados efeitos adversos, como a nefrotoxicidade, parecem ser mais leves em crianças. O ajuste da dose dos medicamentos deve ser realizado em crianças de acordo com o peso ou superfície corporal (4, 7).

### 6.4 Hepatopatas

A azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso do medicamento em hepatopatas. Estudos sugerem a realização de exames sorológicos para hepatite B e C, avaliação funcional hepática e abstinência alcoólica em usuários de azatioprina (4, 7).

### 6.5 Nefropatas

Vários imunossupressores apresentam excreção renal, estando indicado controle de função renal periódica. A nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina, sendo necessária cautela na prescrição (4, 7).

### 6.6 Cardiopatas

O uso de ciclosporina apresenta como efeito adverso a hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrito com cautela para pacientes cardiopatas (4, 7). O uso de adalimumabe, por sua vez, pode piorar quadros de insuficiência cardíaca, sendo contraindicado em pacientes com tal doença de classe III ou IV (17).

### 6.7 Neoplasias malignas

A inibição do fator de necrose tumoral (TNF) representa um fator de risco para formação de doenças oncológicas, como tumores sólidos, hematológicos e linfoproliferativos (17, 18). As neoplasias cutâneas estão associadas ao uso de medicamentos biológicos anti-TNF, sendo o carcinoma basocelular o mais frequente, e linfomas podem surgir durante o curso de terapia biológica (17). Antes da prescrição do adalimumabe, está indicado rastreamento adequado de fatores de risco para neoplasias. Ademais, durante o tratamento com anti-TNF, estão indicadas avaliações clínicas de rastreio para malignidades. O adalimumabe deve ser evitado em pacientes com histórico de malignidade tratada nos últimos cinco anos ou em pacientes submetidos a tratamentos com agentes alquilantes por aumentar o risco de tumores sólidos e doenças linfoproliferativas (17, 19).

### 6.8 Doença desmielinizante

A utilização de adalimumabe é contraindicada para pacientes com doença neurológica desmielinizante ativa ou em remissão, como esclerose múltipla e neuropatia periférica desmielinizante (17, 20, 21). No caso de pacientes em tratamento com adalimumabe que manifestem sintomas de doença desmielinizante, indica-se a suspensão do medicamento e substituição da imunossupressão (17.) É indi-

cado, ainda, rastreio adequado para doença desmielinizante previamente ao uso de anti-TNF, o qual deverá ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para doença desmielinizante (17, 20, 21).

### 6.9 Tuberculose

O uso do adalimumabe em pacientes com a forma de infecção latente por tuberculose (ILT) pode precipitar infecção localizada ou disseminada com alto potencial de gravidade (17, 18). O rastreio da forma latente é obrigatório para todo paciente com indicação de tratamento com anti-TNF. Tal investigação deve ser realizada com base em dados epidemiológicos de contato, teste intradérmico com proteína purificada (teste tuberculínico ou reação de Mantoux), estudo radiológico do tórax e avaliação clínica adequada. Na evidência de tuberculose latente está in-

dicada quimioprofilaxia conforme preconizado no Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil – MS (22) e, após este período, iniciar a terapêutica com adalimumabe (17, 18, 23). Nos casos de tuberculose durante o tratamento com adalimumabe ou outros medicamentos imunossupressores, está indicada a suspensão imediata e início de tratamento adequado para tuberculose (24).

### 6.10 Vacinas

Imunizações devem ser recomendadas conforme o Programa Nacional de Imunizações. Pacientes imunossuprimidos por medicamentos podem realizar vacinas derivadas de microorganismos mortos, sendo contraindicado o uso de agentes vivos ou atenuados em pacientes usuários de imunossupressores ou glicocorticoides em dose imunossupressora (25).

## 7 TRATAMENTO

O tratamento das uveítes não infecciosas é baseado na busca da homeostase imunológica do paciente. Procura-se, com a terapia, a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro durante o maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir esses objetivos são os glicocorticoides, representados pela prednisona<sup>7</sup>. As desvantagens do uso desta classe são os efeitos adversos locais – como aumentada pressão intraocular e catarata – e sistêmicos – como osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros<sup>7</sup>. Além dos efeitos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado do medicamento. Medicamentos

imunossupressores de diferentes classes apresentam um papel importante no controle de uveítes não infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de glicocorticoides e adjuvantes no controle inflamatório.

Imunossupressores estão indicados principalmente para pacientes com as seguintes condições (4, 7):

- Falha de resposta ao glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- Necessidade de dose de glicocorticoide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- Indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoides sistêmicos;
- Uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Geralmente, medicamentos imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual o tratamento é iniciado simultaneamente ao glicocorticoide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença. Diversos estudos mostraram a eficácia e segurança dos variados imunossupressores no tratamento de doença ocular inflamatória (4, 7).

Há inúmeros estudos reforçando o uso de inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, no tratamento de uveítes não infecciosas. Ensaio clínico randomizado demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de glicocorticoide, colchicina, placebo e clorambucil no controle de uveítes diversas, inclusive doença de Behçet (26-30). A associação de ciclosporina e glicocorticoide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular (31). Estudos de coorte, séries de casos não controladas e artigos de revisão também apontam para a eficácia da ciclosporina em uveítes refratárias, coroidite multifocal, uveíte em crianças, coriorretinopatia de *birdshot*, doença de Behçet, oftalmia simpática, coroidite serpiginosa e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (32-40).

Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também se mostram eficazes no controle de uveítes não infecciosas. Um ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Behçet demonstrou eficácia da azatioprina

na redução da incidência de doença ocular e no acometimento do segundo olho, bem como controle da uveíte com redução do número de episódios de hipópio (41). Outro estudo, do tipo coorte e realizado em 1997 com acompanhamento médio de oito anos, mostrou eficácia da azatioprina no controle de diversos tipos de uveíte (42). Séries de casos e estudos não controlados colaboram para a evidência de benefício no uso de azatioprina em pacientes com uveíte refratária, coroidite serpiginosa, coroidite multifocal, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, e *Pars Planitis*, fazendo referência de sucesso no uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou glicocorticoide (4, 37, 43, 44).

Imunossupressores biológicos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), representados pelo adalimumabe, apresentam eficácia no controle adicional de uveítes refratárias aos tratamentos com glicocorticoides sistêmicos, bem como com imunossupressores não biológicos. Um ensaio clínico randomizado, realizado em pacientes com uveíte intermediária, posterior e pan-uveíte não infecciosas, demonstrou menor risco de reativação da uveíte e comprometimento visual nos usuários do adalimumabe em comparação ao placebo (45).

A incorporação do medicamento adalimumabe foi recomendada pela CONITEC para o tratamento da uveíte não infecciosa ativa, conforme o Relatório de Recomendação nº 394 - Outubro de 2018 (46).

## 7.1 Fármacos

Azatioprina: comprimidos de 50 mg

Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral 100 mg/mL

Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg

Metilprednisolona: pó para solução injetável 500 mg

Adalimumabe: solução injetável 40mg

## 7.2 Esquemas de administração

Azatioprina: entre 1 mg e 3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima de 4 mg/kg/dia

Ciclosporina: 2 mg a 5 mg/kg/dia, dividido em duas administrações por via oral; dose máxima de 7 mg/kg/dia

Prednisona: de 1 mg a 2 mg/kg/dia, via oral

Metilprednisolona: 1.000 mg/dose, por via endovenosa por três a cinco dias

Adalimumabe: dose inicial de 80 mg, por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas a partir da semana seguinte à dose inicial.

## 7.3 Tempo de tratamento – Critérios de interrupção

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo padrão de tratamento, sendo necessária uma constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento é o principal fator que define o tempo de uso de cada medicamento (4, 7). Em pacientes com doença aguda, um tratamento de três a seis semanas com glicocorticoide sistêmico por via oral pode ser suficiente para a melhora do quadro

ocular. Uveítes agudas sabidamente mais graves, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, coroidite serpigínea e vasculites retinianas idiopáticas, frequentemente necessitam de doses maiores de glicocorticoides, podendo-se optar pela administração endovenosa de metilprednisolona por três a cinco dias, seguida de prednisona via oral associada ou não a imunossupressores de acordo com a resposta ocular. Em pacientes com doença crônica, o esquema inicial de corticoide é seguido por redução gradual e manutenção com doses menores, associadas ou não a outros imunossupressores (7.) Uma vez que o tratamento

com imunossupressores tenha sido iniciado, estes são usualmente mantidos por um período de 6 a 24 meses; posteriormente, as doses são reduzidas lentamente, com pequenos decréscimos a cada quatro a seis semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossupressores indefinidamente (4, 7). Após o início do tratamento com imunossupressores como azatioprina ou ciclosporina é necessária observação da resposta terapêutica por pelo menos 3 semanas com a dose adequada antes de definir a necessidade de substituição do imunossupressor, considerando que a ação completa do medicamento ocorre geralmente após 20-30 dias do início. Em casos de uveítes graves a manutenção do corticoide sistêmico, bem como sua redução gradual, deve ser realizada após o controle clínico e com tempo suficiente para o que o imunossupressor já esteja com efeito sobre o sistema imune do paciente. A partir de 3 semanas de tratamento com imunossupressor em monoterapia, e havendo reativação significativa da uveíte, poderá ser considerado substituição ou adição de outro imunossupressor (7).

A interrupção do tratamento é definida pelo controle adequado da inflamação ocular

de forma individualizada, pela instalação de efeitos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento, ou em casos de indicação de intervenção cirúrgica eletiva de grande porte ou tratamentos dentários com abscessos. A suspensão transitória dos imunossupressores visa a diminuir o risco de infecção pós-operatória. Assim, sugere-se a suspensão do adalimumabe quatro semanas antes do procedimento cirúrgico. Contudo, a relação risco-benefício deve ser individualizada na decisão sobre a suspensão da medicação imunossupressora e, em casos de manutenção do medicamento no período peri-operatório, deverá ocorrer atenção especial para a ocorrência de infecções (8).

#### 7.4 Benefícios esperados

- Resolução do episódio de inflamação aguda;
- Prevenção ou minimização de sequelas estruturais e funcionais secundárias à inflamação ocular;
- Prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes;
- Manutenção ou melhora da acuidade visual.

## 8 MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de glicocorticoide via oral por mais de três meses devem ter a pressão arterial e glicemia medidas mensalmente, e os níveis de sódio e potássio a cada 60 dias. Durante o período de uso da corticoterapia, recomendam-se medidas para a redução do risco de perda óssea, conforme preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, do Ministério da Saúde (MS). Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram no controle do ganho de peso. Para esses paciente, é necessária a profilaxia de parasitoses e a realização de reação intradérmica de Mantoux para avaliação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* para decisão sobre a quimioprofilaxia ou tratamento de tuberculose (4).

No caso de pacientes com indicação de pulsoterapia com metilprednisolona, deve ser realizada glicemia capilar antes e após a infusão do medicamento para avaliação do perfil glicêmico. Sua pressão arterial sistêmica também deve ser verificada a cada 30 minutos durante a infusão; se o paciente apresentar pressão arterial sistólica acima de 180 mmHg ou diastólica 120 mmHg, recomenda-se interromper a infusão e reavaliar as condições clínicas. Devem ser observados sintomas de psicose durante a infusão e, caso ocorram, suspender a infusão para reavaliar as condições clínicas. No primeiro dia da pulsoterapia, os pacientes devem utilizar profilaticamente ivermectina 12 mg em dose oral única ou albendazol 400 mg em dose oral diária durante cinco dias (4).

Usuários de ciclosporina devem controlar a pressão arterial e os níveis de creatinina e ureia séricos a cada duas semanas nos primeiros três meses de uso e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL e transaminases/aminotransferases hepáticas devem ser

acompanhados trimestralmente. A dose subsequente a ser administrada requer ajustes individuais, com objetivo de obter o máximo efeito imunossupressor com o mínimo de toxicidade. Pacientes que apresentarem alteração relevante dos controles clínicos ou laboratoriais devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25% a 50% da dose inicial. Se ainda permanecerem com alterações, está indicada a suspensão do medicamento (4). Os principais efeitos adversos dos imunossupressores inibidores de células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastrointestinal, hipertricose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico (4).

Pacientes em tratamento com azatioprina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transaminases/aminotransferases hepáticas a cada um a três meses. A ocorrência de hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vez o valor normal máximo de transaminases/aminotransferases hepáticas, indica necessidade de redução de 50 mg/dia com nova aferição após duas semanas. Na ausência de resposta, o uso do medicamento deve ser descontinuado (4). Os principais efeitos adversos dos imunossupressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não melanocítica (47). Uma coorte comparativa entre os imunossupressores antimetabólitos sugere que os efeitos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina (48).

Pacientes em tratamento com adalimumabe devem realizar hemograma completo e controle de transaminases/aminotransferases em períodos de um a três meses após o início do tratamento. Em caso de anemia, leucopenia ou

trombocitopenia acentuadas, a dose deve ser reduzida em 25% a 50%, e interrompida se as alterações persistirem. Elevação de transaminases/aminotransferases de 1 a 3 vezes superior ao limite superior da normalidade (LSN) indica redução da dose entre 25% e 50%, enquanto que elevação de transaminases/aminotransfe-

rases entre 3 e 5 vezes o LSN indica suspensão do tratamento até a redução das transaminases/aminotransferases para 1 a 3 vezes o LSN, reiniciando com metade da dose. Elevação de transaminases/aminotransferases acima de 5 vezes o LSN indica suspensão do tratamento.

## 9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento e a incidência de efeitos adversos é o principal fator que define o tempo de tratamento necessário com cada medicamento. A periodicidade das consultas de revisão deve ser estipulada de forma personalizada para cada paciente, de acordo com a atividade da doença ocular e efeitos adversos

do tratamento. É recomendável realizar reavaliação trimestral, com exames de controle adequados para cada medicamento, nos casos de doença em remissão e ausência de efeitos adversos. Após um período entre 12 e 24 meses de remissão da doença ocular, poderá ser considerada a redução da dose ou eventual suspensão do tratamento, porém haverá casos em que o tratamento deverá ser mantido por período superior ao de 24 meses ou reiniciado em caso de recidiva da doença (8).

## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de fármaco.

Recomenda-se que o tratamento da uveíte seja realizado em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento adequados, e que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e de

suas famílias. Como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, o médico responsável pelo tratamento deve ter experiência e treinamento em uveítes.

Pacientes com diagnóstico de uveíte associada à doença sistêmica, em diversas situações, serão tratados de forma multidisciplinar por médicos de diferentes especialidades. Sugere-se avaliação completa de tratamentos prévios e atuais antes da prescrição dos



imunossupressores para evitar duplicidade de prescrição ou utilização de medicamentos previamente com baixa resposta, intolerância ou efeitos adversos importantes. A comunicação efetiva e trabalho em conjunto das diferentes equipes de tratamento é importante nas situações de doenças com acometimento de múltiplos sistemas no mesmo paciente. Casos em que os pacientes já estão em uso do adalimumabe, devem ser avaliados em conjunto para a pertinência do uso para uveíte. Impedir a soma novamente do adalimumabe na prescrição e ocorrer sua duplicação na dispensação.

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

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

## 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## REFERÊNCIAS

1. Jabs, D. A. *et al.* Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. **Am J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 140, n. 3, p. 509-516, 2005.
2. **CID - 10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10.ed. rev. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997. vol.1.**
3. Wakefield, D.; Chang, J. H. Epidemiology of uveitis. **Int Ophthalmol Clin.**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 1-13, 2005.
4. Kim, E. C.; Foster, C. S. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. **Int Ophthalmol Clin.**, [s.l.], v. 46, n. 2, p. 141-164, 2006.
5. Thorne, J. E. *et al.* Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. **JAMA Ophthalmol.**, [s.l.], v. 134, n. 11, p. 12345, 2016.
6. Diaz-Valle, D. *et al.* [Non-infectious systemic diseases and uveitis]. **An Sist Sanit Navar**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 97-110, 2008.
7. Jabs, D. A. *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. **Am J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 130, n. 4, p. 492-513, 2000.
8. Dick, A. D. *et al.* Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 125, n. 5, p. 757-773, 2018.
9. CRITERIA for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. **Lancet**, [s.l.], v. 335, n. 8697, p. 1078-1080, 1990.
10. Suzuki, Kurokawa M.; Suzuki, N. Behcet's disease. **Clin Exp Med.**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 10-20, 2004.
11. Kallenberg, C. G. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. **Curr Rheumatol Rep.**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 399-405, 2010.
12. Roldi, N. *et al.* Tratamento da doença de Crohn durante a gravidez. **Rev Soc Bras Clin Med.** [s.l.], v. 15, n. 1, p. 68-72, 2017.
13. **Levy, R. O Uso de Drogas Anti-Reumáticas na Gravidez. Rev Bras Reumatol.**, [s.l.], v. 45, n. 3, p. 124-133, 2005.
14. Bermas, B. L. **Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation.** 2019 [cited 06 mar 2019.]. In: UpToDate [Internet]. [cited 06 mar 2019.]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/safety-ofantiinflammatory- and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancyand- lactation?search=Safety%20of%20antiinflammatory%20and%20immunosuppressive%20 drugs%20 in%20rheumatic%20diseases%20during%20 pregnancy%20and%20 lactation&source=search\\_result &selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/safety-ofantiinflammatory- and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancyand- lactation?search=Safety%20of%20antiinflammatory%20and%20immunosuppressive%20 drugs%20 in%20rheumatic%20diseases%20during%20 pregnancy%20and%20 lactation&source=search_result &selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 19 jul. 2020.
15. **Chaves, R.; Lamounier, J. Uso de medicamentos durante a lactação. J Pediatr (Rio J).**, [s.l.], v. 80, p. 189-198, 2004.
16. **Suehiro, R. et al. Terapia com agentes biológicos na criança e no adolescente. Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 227-236, 2010.**

17. **Mota, L. M. et al.** Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. **Rev Bras Reumatol.**, [s.l.], v. 55, n. 3, p. 281-309, 2015.
  18. Yonekura, C. L. et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoracao de Terapias Biologicas - BiobadaBrasil). **Rev Bras Reumatol Engl Ed.**, [s.l.], v. 57, n. 2, p. 477-483, 2017.
  19. La Mattina, K. C.; Goldstein, D. A. Adalimumab for the treatment of uveitis. **Expert Rev Clin Immunol.**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 181-188, 2017.
  20. Kemanetzoglou, E.; Andreadou, E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 36, 2017.
  21. **Antonazzo, I. C. et al.** Multiple sclerosis as an adverse drug reaction: clues from the FDA Adverse Event Reporting System. **Expert Opin Drug Saf.**, [s.l.], v. 17, n. 9, p. 869-874, 2018.
  22. **BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.**
  23. **Brunelli, J. et al.** Rastreamento da infecção latente por tuberculose em pacientes com artrite idiopática juvenil previamente à terapia anti-TNF em um país de alto risco para tuberculose. **Rev Bras Reumatol.**, [s.l.], v. 57, n. 5, p. 392-396, 2017.
  24. Wang, X. et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. **Rheumatology (Oxford)**, [s.l.], v. 58, n. 5, p. 803-810, 2018.
  25. **Da Luz, K. R. et al.** Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas autoimunes. **Rev Bras Reumatol.**, [s.l.], v. 47, n. 2, p. 106-113, 2007.
  26. Nussenblatt, R. B. et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. **Am J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 112, n. 2, p. 138-146, 1991.
  27. Masuda, K. et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. **Lancet**, [s.l.], v. 1, n. 8647, p. 1093-1096, 1989.
  28. Vitale, A. T. et al. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 103, n. 3, p. 365-373, 1996.
  29. **De Vries, J. et al.** Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. **Br J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 74, n. 6, p. 344-349, 1990.
  30. BenEzra, D. et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. **Transplant Proc.**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 136-143, 1988.
  31. Whitcup, S. M. et al. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. **Am J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 118, n. 1, p. 39-45, 1994.
  32. Jap, A.; Chee, S. P. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. **Curr Opin Ophthalmol.**, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 535-540, 2008.
  33. Michel, S. S. et al. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 109, n. 2, p. 378-383, 2002.
  34. Vitale, A. T. et al. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 101, n. 5, p. 822-831, 1994.
-

35. Mendes, D. *et al.* Behcet's disease--a contemporary review. **J Autoimmun.**, [s.l.], v. 32, n. 3-4, p. 178-188, 2009.
  36. Chan, C. C. *et al.* 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. **Arch Ophthalmol.**, [s.l.], v. 113, n. 5, p. 597-600, 1995.
  37. Fang, W.; Yang, P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. **Curr Eye Res.**, [s.l.], v. 33, n. 7, p. 517-523, 2008.
  38. Murphy, C. C. *et al.* Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. **Arch Ophthalmol.**, [s.l.], v. 123, n. 5, p. 634-641, 2005.
  39. Ozyazgan, Y. *et al.* Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. **Br J Ophthalmol.**, [s.l.], v. 76, n. 4, p. 241-243, 1992.
  40. Akpek, E. K. *et al.* Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. **Ocul Immunol Inflamm.**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 153-167, 2001.
  41. Yazici, H. *et al.* A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. **N Engl J Med.**, [s.l.], v. 322, n. 5, p. 281-285, 1990.
  42. Hamuryudan, V. *et al.* Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. **Arthritis Rheum.**, [s.l.], v. 40, n. 4, p. 769-774, 1997.
  43. Pasadhika, S. *et al.* Azathioprine for ocular inflammatory diseases. **Am J Ophthalmol.** V. 148, n. 4, p. 500-509, 2009.
  44. Pacheco, P. A. *et al.* Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. **Ocul Immunol Inflamm.**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 161-165, 2008.
  45. Jaffe, G. J. *et al.* Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. **N Engl J Med.**, [s.l.], v; 375, n. 10, p. 932-943, 2016.
  46. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento De Tecnologias. Adalimumabe para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveíte. Relatório de recomendação nº 394. Brasília, 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Adalimumabe\\_Uveite.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_Uveite.pdf). Acesso em: 20 jul. 2020.
  47. Singh, G. *et al.* Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. **Arthritis Rheum.** [s.l.], v. 32, n. 7, p. 837-843, 1989.
  48. Galor, A. *et al.* Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 115, n. 10, p. 1826-1832, 2008.
-

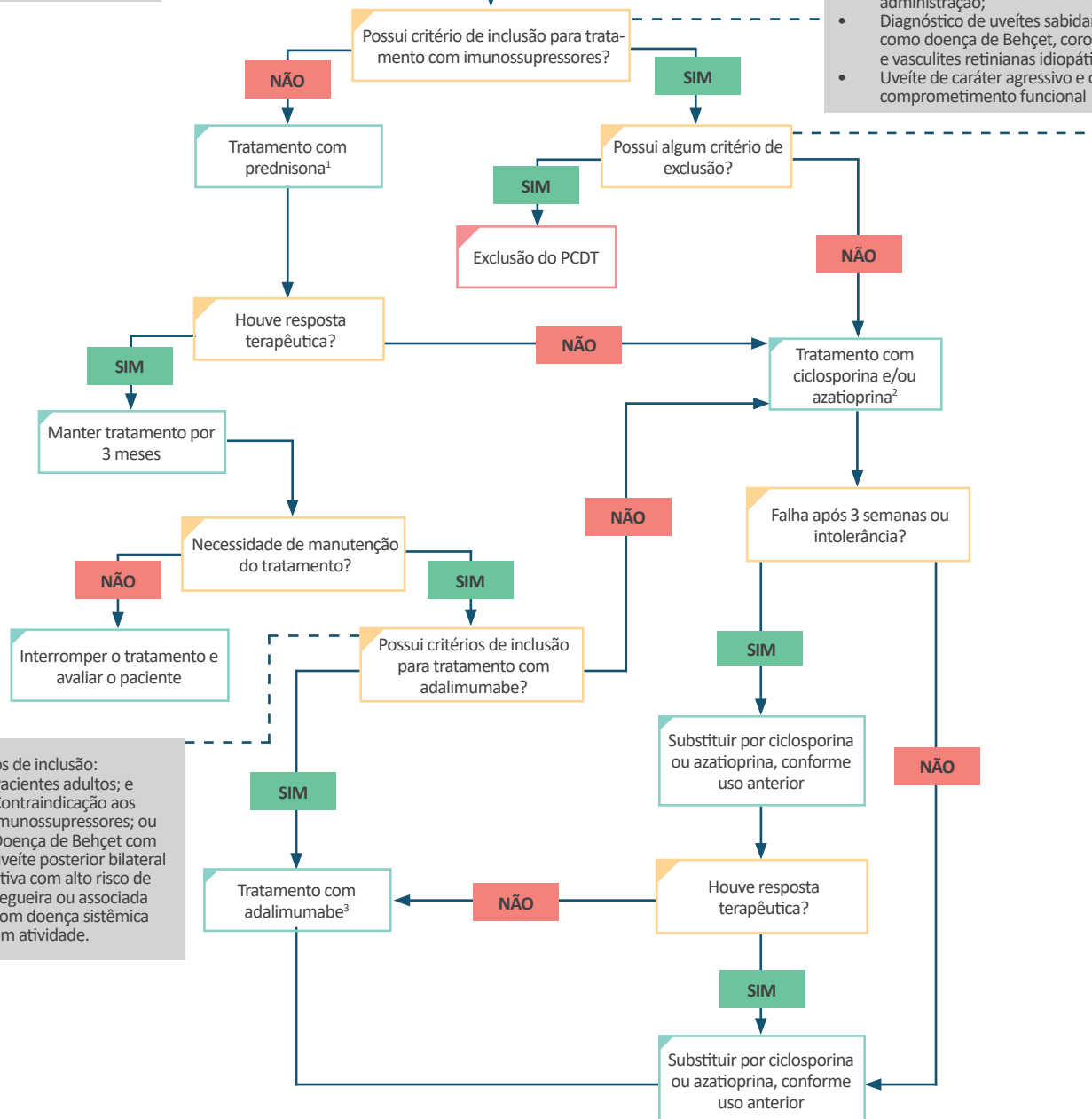
## FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO UVEÍTES NÃO INFECCIOSAS

Diagnóstico: clínico através de exame oftalmológico completo e exclusão de causas infecciosas e neoplásicas

Paciente com uveíte não infecciosa de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional

Critérios de inclusão:

- Indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico (superior a 3 meses);
- Falha terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- Toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração;
- Diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou Uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional



Critérios de inclusão:

- Pacientes adultos; e
- Contraindicação aos imunossupressores; ou
- Doença de Behçet com uveíte posterior bilateral ativa com alto risco de cegueira ou associada com doença sistêmica em atividade.

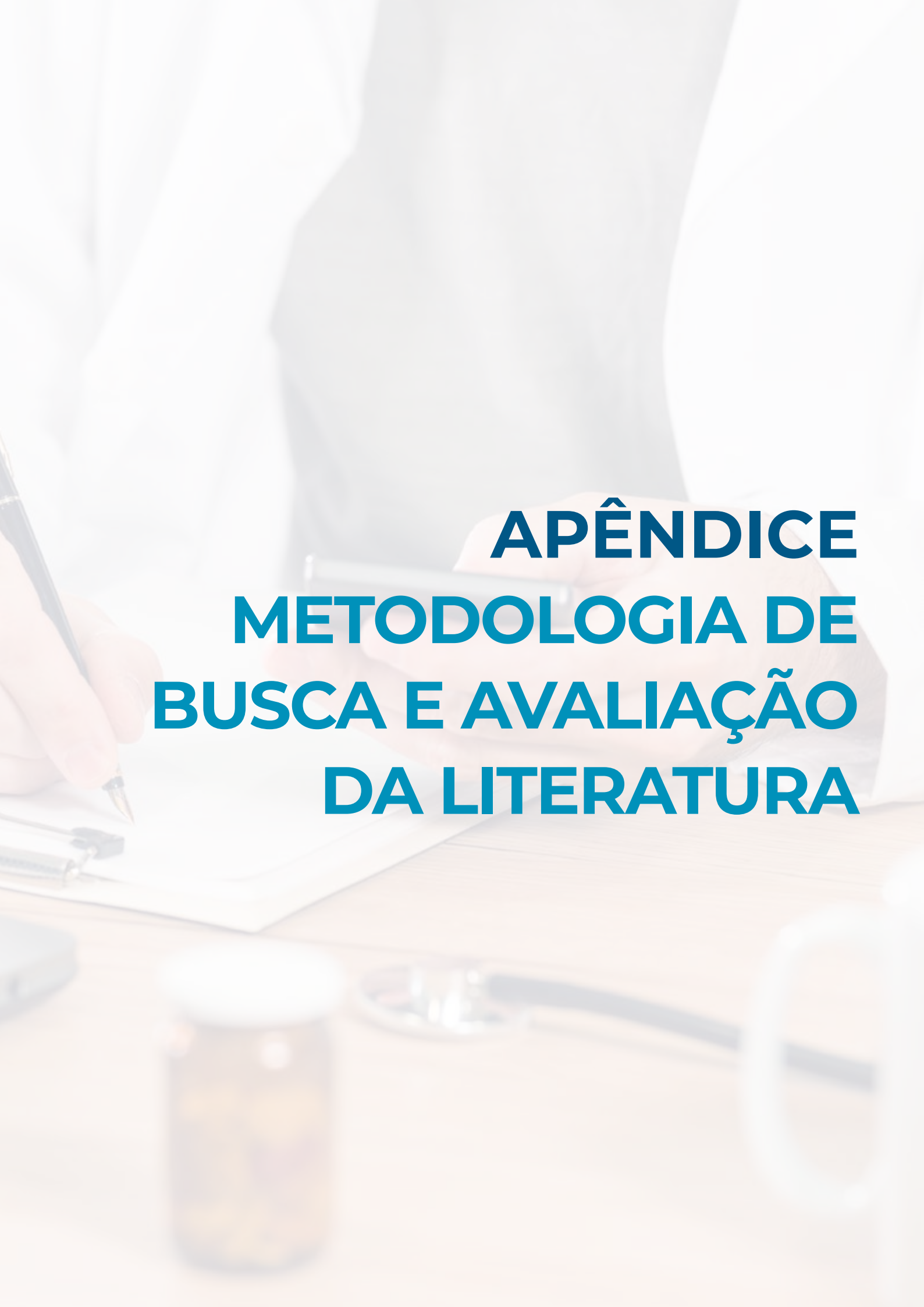
Critérios de exclusão:

- Suspeita clínica ou confirmação de infecção intraocular;
- Contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados;
- Suspeita ou confirmação de infecção sistêmica em atividade ou com risco de reativação, sem profilaxia adequada, mediante o uso de imunossupressores;
- Contraindicação, hipersensibilidade ou intolerância a algum dos medicamentos.

<sup>1</sup> Uveítes agudas sabidamente mais graves, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas podem necessitar de doses maiores de glicocorticoides, podendo-se optar pela administração endovenosa de metilprednisolona por três a cinco dias, seguida de prednisona via oral associada ou não a imunossupressores de acordo com a resposta ocular.

<sup>2</sup> Glicocorticoide sistêmico, quando associado ao imunossupressor, deve ter sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença

<sup>3</sup> Devem ser observados as contraindicações e precauções no uso do adalimumabe descritos no item 5. Casos especiais.



**APÊNDICE  
METODOLOGIA DE  
BUSCA E AVALIAÇÃO  
DA LITERATURA**

Com a presença de seis membros do Grupo Elaborador, sendo três dos quais especialistas e três metodologistas, além de três representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para revisão do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflito de Interesses, que foi enviado ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria nº 1158, de 18 de novembro de 2015) e na estrutura definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. O principal tópico deste PCDT foi a inclusão do medicamento adalimumabe, incorporado conforme Relatório de Recomendação nº 394, de outubro de 2018.

Cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. O grupo de especialistas optou por revisar, modificar e definir o formato do texto das principais seções durante a reunião.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. As seções de diagnóstico, elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão), casos especiais, tratamento e monitorização seriam atualizadas com informações sobre o adalimumabe, e as demais seções também seriam revisadas e atualizadas.

Como não foram elencadas novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT, a relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar as referências descritas no PCDT vigente.



**ANEXO  
TERMO DE  
ESCLARECIMENTO E  
RESPONSABILIDADE**



## ADALIMUMABE, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, METILPREDNISOLONA E PREDNISONA.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina e adalimumabe**, indicados para o tratamento das **uveítes não infecciosas**. Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

- melhora da inflamação aguda;
- prevenção ou minimização dos problemas relacionados à inflamação nos olhos;
- prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes;
- manutenção ou melhora da qualidade da visão.

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

- Prednisona e adalimumabe: medicamento classificado como fator de risco B para gestantes (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido realizados ou não foram adequados; o medicamento deve ser prescrito com cautela). Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.
- Metilprednisolona e ciclosporina: medicamentos classificados como fator de risco C para gestantes (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o feto não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos). Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.
- Azatioprina: medicamento classificado como fator de risco D para gestantes (há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco). O uso deve ser discutido com seu médico;
- Efeitos adversos da prednisona e metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose, problemas de estômago (úlceras estomacais), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito.
- Efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa.
- Efeitos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração (taquicardia), convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento

da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas.

- Efeitos adversos de adalimumabe: reações no local da aplicação, como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço e alteração na pressão arterial. Reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas, como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal.
- Contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser assistido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretarias de saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) prednisona ( ) metilprednisolona ( ) azatioprina ( ) ciclosporina ( ) adalimumabe.

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico:	CRM:	RS:
<hr/> Assinatura e carimbo do médico Data:		

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

**Nota 2:** A administração endovenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 0303020016 - Pulsoterapia I (por aplicação) da tabela de procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS

ISBN 978-85-334-2820-1



9 788533 428201

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
[WWW.SAUDE.GOV.BR/BVS](http://WWW.SAUDE.GOV.BR/BVS)

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal