

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas de Uveítes não infecciosas

Nº 469
Julho/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

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

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

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à



apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

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

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



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Uveítes não infecciosas foi avaliada pela Subcomissão Técnica de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 77ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 08 e 09 de maio de 2019, recebendo recomendação inicial favorável ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 77.ª reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de maio de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

O PCDT de Uveítes Não Infecciosas foi disponibilizado para consulta pública (CP) no período de 23 de maio a 11 de junho de 2019. Foram 25 manifestações com 10 contribuições sobre os seguintes temas:

- Concordância com a incorporação do adalimumabe (5);
- Tempo para definição de falha terapêutica dos imunossupressores;
- Inclusão do metotrexato;
- Inclusão do implante intravítreo de dexametasona;
- Exames para solicitação do adalimumabe;
- Tratamento da tuberculose latente;
- Contribuições diversas.

Na avaliação geral, 76% das contribuições classificaram a proposta do PCDT como muito boa e 24% como boa.

Perfil dos participantes:

- 24 (96%) pessoas físicas:



✓ 42% das contribuições foram de profissionais de saúde, 29% de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 17% de especialistas no tema do protocolo, 8% de interessados no tema e 4% de pacientes.

- 1 (4%) pessoa jurídica (indústria farmacêutica);
- 84% da região sudeste, 8% do nordeste, 4% do norte e 4% do sul;
- 54% do sexo feminino e 46% do sexo masculino;
- 83% brancos, 8% pardos e 8% amarelos;
- 50% com 40-59 anos, 21% com 60 anos ou mais, 17% com 18-24 anos e 13% com 25-39 anos.

Comentários de concordância com a incorporação do adalimumabe:

“A aprovação da medicação permitirá que muitos pacientes que não têm mais medicamentos tenham a oportunidade de tratar suas patologias oculares preservando o máximo possível de visão.”

“Eu fui diagnosticado desde 2009 com Uveíte intermediária (tipo pars planitis), realizei a maior parte do tratamento com crises recorrentes entre 4 e 6 meses, chegando a 12 meses nas últimas ocasiões, dentre esses períodos, utilizei como tratamento corticoides, dado ao uso prolongado do mesmo e seus efeitos colaterais, passei para a imunossupressão.... Assim, é de extrema necessidade que seja aprovado essas alterações propostas no texto, para que eu como muitos outros pacientes, possam realizar o tratamento com medicação biológica.”

Segue abaixo as respostas por tema abordado:

	Contribuição	Resposta
1	Tempo para definição de falha terapêutica dos imunossupressores: sugestão de estender de 3 a 6 semanas para 3 a 6 meses	Alguns casos apresentam falha precoce já a partir do primeiro mês de tratamento. Início do imunossupressor em dose adequada e após 30 dias ocorre piora significativa da uveíte. Nesses casos a falha já está definida e não há motivo de ampliar o tempo de uso de um medicamento que claramente não está tendo efeito adequado. Modificado o texto para “falha a partir de 3 semanas de uso”
2	Inclusão do metotrexato para Uveíte associada a Artrite idiopática juvenil (AIJ)	PCDT de AIJ está em revisão e metotrexato não possui indicação em bula para Uveíte.



3	Inclusão do implante intravítreo de dexametasona 0,7mg	Existe evidência do tratamento de uveíte não infecciosa com implante intravítreo de dexametasona com resultado satisfatório em casos bem selecionados e restritos, porém com efeito transitório, sendo necessário múltiplas aplicações. O seu uso está associado a uma significativa incidência de complicações oculares, como hipertensão ocular e catarata, além de riscos associados à técnica correta do procedimento. Orienta-se a formalização de processo de avaliação da tecnologia pela Conitec.
4	Exames para solicitação do adalimumabe: “Deve ficar claro quais os exames, como se pode encontrar em PCDT de outras doenças, como artrite reumatoide.”	Está claro no texto. No PCDT de AR está escrito em “triagem com anamnese, exame físico, raio X de tórax e teste tuberculínico”. No PCDT da Uveíte está escrito <i>“investigação deve ser realizada através de dados epidemiológicos de contato, teste intradérmico com proteína purificada (teste tuberculínico ou reação de Mantoux), estudo radiológico de tórax e avaliação clínica adequada.”</i> A mesma informação.
5	Tratamento da tuberculose latente: “Deve-se ter a orientação de tratamento de tuberculose latente, também disponível nos outros PCDT.”	No PCDT está descrito a necessidade de quimioprofilaxia para tuberculose latente conforme manual do ministério da saúde para controle da tuberculose. <i>“Na evidência de tuberculose latente está indicada 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.”</i>



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes de Uveítes Não Infecciosas. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 458/2019.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 11 DE SETEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes não Infecciosas.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre as uveítes não infecciosas no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 458/2019 e o Relatório de Recomendação no 469 – Junho de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Uveítes não Infecciosas.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral das uveítes não infecciosas, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das uveítes não infecciosas.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essas doenças em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.



Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação. Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.158/SAS/MS, de 18 de novembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 221, de 19 de novembro de 2015, seção 1, página 46.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



ANEXO

PROTOS COLS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

UVEÍTES NÃO INFECCIOSAS

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:

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.

Uveítes associadas às doenças sistêmicas:

- Artrite psoriática
- 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⁽⁶⁾. 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 psoriática 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 neurosensorial, defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte⁽⁶⁾.



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. ELEGIBILIDADE

a. 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.



b. 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.

4. 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 e/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*⁽⁹⁾ e/ou *Behçet's Disease Research Committee of Japan*⁽¹⁰⁾). A presença de uveíte e/ou vasculite retiniana associada a úlceras orais e/ou genitais são os principais critérios diagnósticos. 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 através 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⁾.

5. CASOS ESPECIAIS

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).



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⁾.

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).

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).

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).

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⁾.

Malignidades

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).

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 indicado, 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).

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 através de 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 indicada 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 outras drogas imunossupressoras, está indicada a suspensão imediata e início de tratamento adequado para tuberculose⁽²⁴⁾.

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⁾.

6. 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⁽⁷⁾. As desvantagens do uso desta classe são os efeitos adversos locais – como aumento da pressão intraocular e catarata – e sistêmicos – como osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros⁽⁷⁾. 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 da 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).

Imunossuppressores 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 imunossuppressores 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 relatório de recomendação nº 394 de outubro de 2018⁽⁴⁶⁾.

a. 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

b. 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.



c. 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 serpiginosa 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 imunossuppressores 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 imunossuppressores⁽⁷⁾. Uma vez que o tratamento com imunossuppressores 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 imunossuppressores indefinidamente^(4, 7). Após o início do tratamento com imunossuppressores 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 considerada 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 imunossuppressores visa diminuir o risco de infecção pós-operatória. Assim, sugere-se a suspensão do adalimumabe quatro semanas antes do procedimento cirúrgico. Contudo, a relação de risco-benefício deve ser individualizada na decisão sobre a suspensão da medicação imunossupressora e, em casos de manutenção do medicamento no período perioperatório, deverá ocorrer atenção especial para infecções⁽⁸⁾.



d. 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.

7. 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 e/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 e/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 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, hipertriglicose, 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 hepáticas a cada um a três meses. A ocorrência de hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vez o valor normal máximo de transaminases 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 em períodos de um a três meses após o início do tratamento. Em caso de anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia acentuadas, a dose deve ser reduzida em 25% a 50%, e interrompida se as alterações persistirem. Elevação de transaminases 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 entre 3 e 5 vezes o LSN indica suspensão do tratamento até a redução das transaminases para 1 a 3 vezes o LSN, reiniciando com metade da dose. Elevação de transaminases acima de 5 vezes o LSN indica suspensão do tratamento.

8. 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⁾.



9. 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. Diante do paciente já ter adquirido o adalimumabe para outra situação cl

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

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.

10. 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).



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
2. **CID - 10** Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1. 5. Organização Mundial da Saúde.
3. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1-13.
4. Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):141-64.
5. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237-45.
6. Diaz-Valle D, Mendez R, Arriola P, Cuina R, Arino M. [Non-infectious systemic diseases and uveitis]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Suppl 3:97-110.
7. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
8. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Jr., Brezin AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-73.
9. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.
10. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;4(1):10-20.
11. Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(6):399-405.
12. Roldi N, Pogian L, Ribeiro T. Tratamento da doença de Crohn durante a gravidez. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2017 jan-mar;15(1):68-72.
13. Levy R. O Uso de Drogas Anti-Reumáticas na Gravidez. *Rev Bras Reumatol.* 2005 mai/jun;45(3):124-33.
14. Bermas, BL. 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.]. Available from: Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/safety-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?search=Safety%20of%20antiinflammatory%20and%20immunosuppressive%20drugs%20in%20rheumatic%20diseases%20during%20pregnancy%20and%20lactation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
15. Chaves R, Lamounier J. Uso de medicamentos durante a lactação. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(S189-S198).
16. Suehiro R, Aikawa N, Carvalho J, Silva C. Terapia com agentes biológicos na criança e no adolescente. *Revista Paulista de Pediatria.* 2010;28(2):227-36.
17. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro Gda R, Laurindo IM, et al. [Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):281-309.
18. Yonekura CL, Oliveira RDR, Titton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, 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.* 2017;57 Suppl 2:477-83.
19. LaMattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(3):181-8.
20. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36.



21. Antonazzo IC, Raschi E, Forcesi E, Riise T, Bjornevik K, Baldin E, et al. Multiple sclerosis as an adverse drug reaction: clues from the FDA Adverse Event Reporting System. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(9):869-74.
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, Bonfiglioli K, Silva C, Kozu K, Goldenstein-Schainberg C, Bonfa E, 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.* 2017;57(5):392-6.
24. Wang X, Wong SH, Wang XS, Tang W, Liu CQ, Niamul G, 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).* 2018.
25. da Luz K, de Souza D, Ciconelli R. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):106-13.
26. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G, Jr., Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138-46.
27. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093-6.
28. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(3):365-73; discussion 73-4.
29. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(6):344-9.
30. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
31. Whitcup SM, Salvo EC, Jr., Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(1):39-45.
32. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):535-40.
33. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2002;109(2):378-83.
34. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology.* 1994;101(5):822-31.
35. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-88.
36. Chan CC, Roberge RG, Whitcup SM, Nussenblatt RB. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):597-600.
37. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33(7):517-23.
38. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):634-41.
39. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):241-3.
40. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(3):153-67.
41. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.



42. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769-74.
43. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500-9.e2.
44. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(4):161-5.
45. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375(10):932-43.
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 panuveítes. Relatório de recomendação nº 394. Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_Uveite.pdf ed. Brasília/DF.2018.
47. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum.* 1989;32(7):837-43.
48. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB, 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1826-32.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PREDNISONA, METILPREDNISOLONA, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, ADALIMUMABE

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, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar 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 triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração (taquicardia), convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, 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.
- Contra-indicação 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 de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

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



APÊNDICE 1

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.

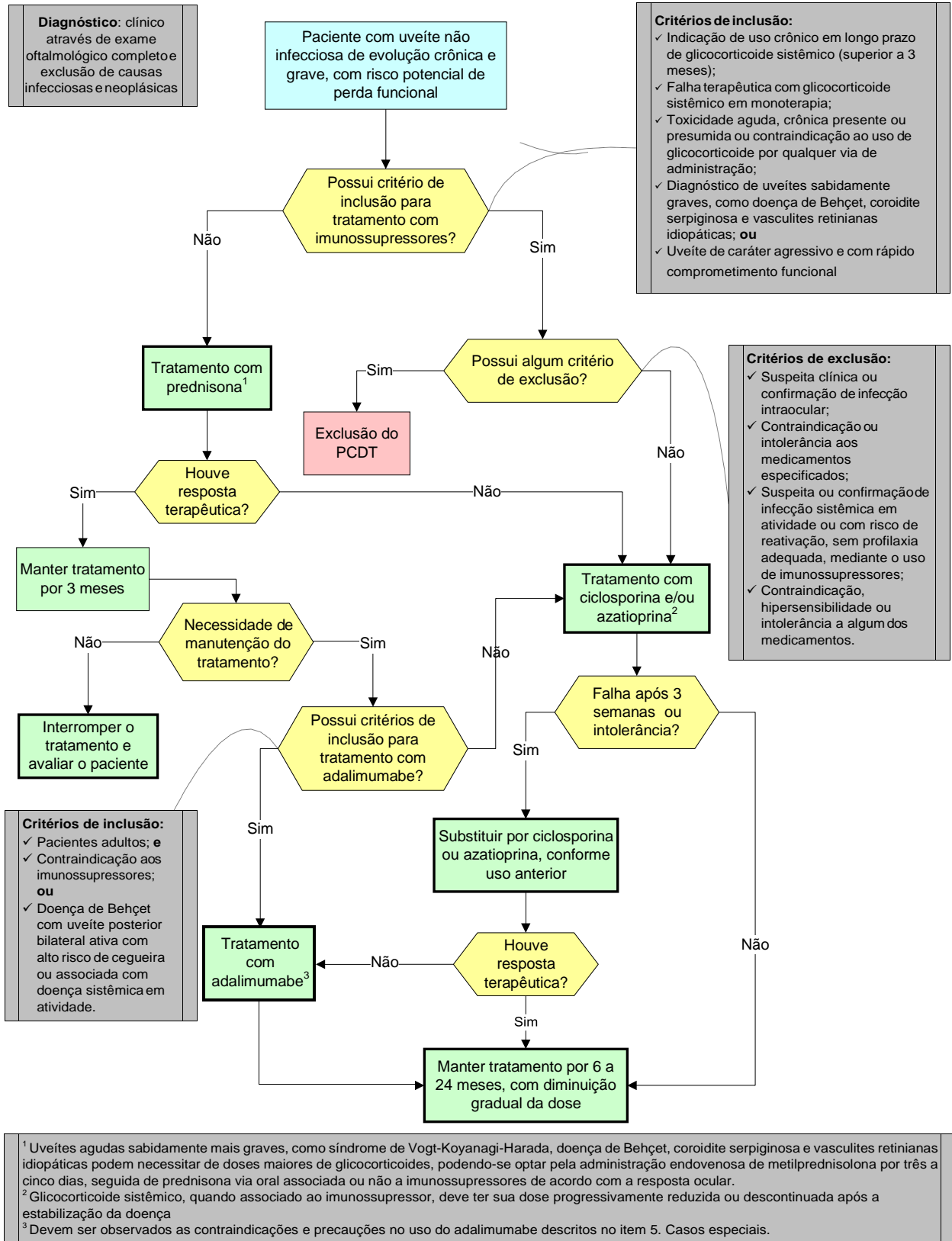
A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria nº 1158, de 18 de novembro de 2015) e na estrutura definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. O principal tópico deste PCDT foi a inclusão do medicamento adalimumabe, incorporado conforme Relatório de Recomendação nº 394, de outubro de 2018⁽⁴⁶⁾.

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.

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO



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.

Sim

Possui critérios de inclusão para tratamento com adalimumabe?

Sim

Tratamento com adalimumabe³

Não

Houve resposta terapêutica?

Sim

Manter tratamento por 6 a 24 meses, com diminuição gradual da dose

¹ 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.

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

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