



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1158, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

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

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizar Emparâmetros sobre as uveítes posteriores 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 a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Uveítes Posteriores não Infecciosas.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este art., que contém o conceito geral das uveítes posteriores não infecciosas, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e 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 posteriores 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 a doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 498/SAS/MS, de 23 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 246, de 24 de dezembro de 2009, seção 1, pág. 223.

ALBERTO BELTRAME



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada pesquisa de literatura na base de dados da biblioteca virtual em saúde da Bireme/LILACS, bem como nas bases MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane. A pesquisa utilizou os termos uveitis, immunosuppressivetherapy, immunomodulatorytherapy,ocularinflammatorydisease, uveíte, imunossupressão e terapia imunomodulatória, restringindo-se a busca por data (janeiro de 2005 até setembro de 2009) e para estudos realizados em humanos. Foram selecionados estudos referentes ao tratamento e epidemiologia de uveítes posteriores não infecciosas para a primeira atualização deste Protocolo. Estudos prévios a 2005 e já descritos em revisões anteriores não foram revisados.

Em 26/11/2014, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando os termos e filtros ""Uveitis, Posterior"[Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2009/10/01"[PDAT]: "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]))", foram localizadas 33 referências. Dessas, três foram selecionadas para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizando a estratégia "'uveitis'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2015]/py", foram localizados 213 estudos. Desses, seis foram selecionados.

Na base Cochrane, utilizando a estratégia ""uveitis" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 in Cochrane Reviews", foi localizado um estudo, o qual foi excluído.

Foram excluídos estudos sobre uveítes infecciosas, com desfechos não clínicos, sobre técnicas cirúrgicas, estudos piloto ou de fase II, estudos não controlados, revisões não sistemáticas, bem como estudos com produtos não aprovados no Brasil. Foi ainda consultado o capítulo atualizado sobre o tema da publicação eletrônica UpToDate® versão 19.3. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de três novas referências.

Ao todo, incluem-se 30 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

Uveíte corresponde à inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coroide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

uveal são chamadas de difusas, apresentando-se geralmente de forma bilateral. As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual menor que 20/400 ou 0,05 com melhor correção) e de baixa visão (acuidade visual entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1 com melhor correção) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia de acordo com o país, situando-se entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes(1,2). As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental, e aproximadamente 35% dos pacientes referem baixa visão ou cegueira(1,2).

Sua apresentação é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada a doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas em 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 posteriores não infecciosas estão listadas a seguir:

Uveítes oculares primárias:

- Coriorretinopatia de birdshot
- Coroidite serpiginosa
- Coroidite multifocal com pan-uveíte
- Esclerite posterior
- Oftalmia simpática
- Síndrome dos pontos brancos
- Uveíte intermediária idiopática (pars planitis)
- Vasculite retiniana idiopática

Uveítes associadas a doença sistêmica:

- Artrite psoríaca
- Doença de Behçet
- Doença inflamatória intestinal
- Esclerose múltipla
- Granulomatose de Wegener
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Poliaterite nodosa
- Policondrite recorrente
- Sarcoidose
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

As doenças sistêmicas apresentam um acometimento ocular variável. A doença de Behçet cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo a uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico da doença e



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

podendo ser a manifestação inicial, precedendo os demais sintomas em até anos(3). Da mesma forma, a sarcoidose se manifesta como uveíte em 20%-50% dos pacientes e a esclerose múltipla se apresenta com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10%-39%, e uveíte isolada em 1%-16%. Doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, como a granulomatose de Wegener e a poliarterite nodosa, apresentam uveíte em 10%-20% dos casos, sendo que a primeira pode causar manifestações oculares em até 90% deles(3). Doenças do tecido conjuntivo, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico, cursam com vasculite em 10%-30% dos casos. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriásica apresentam uveíte em torno de 10% dos casos e 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 e do sistema nervoso central e auditivo. A manifestação ocular é uveíte difusa bilateral com edema de papila, descolamento seroso da retina neurosensorial e defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte(3).

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

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

- H30.0 Inflamação coriorretiniana focal
- H30.1 Inflamação coriorretiniana disseminada
- H30.2 Ciclite posterior
- H30.8 Outras inflamações coriorretinianas

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico 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 posterior, 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 coroide, edema retiniano, embainhamento vascular, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem levar ao quadro de uveíte posterior,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

a partir da suspeita clínica devem ser realizados exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas por meio de exame clínico sistêmico, sorologias, exames de cultura, reação intradérmica e biópsia.

Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ecografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores 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 magnética e cintilografia podem ser necessários para a 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 posterior não infecciosa pode ser estabelecido.

O diagnóstico de uveítes sabidamente graves recebe atenção especial, uma vez que necessitam tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença. Os critérios diagnósticos para doença de Behçet incluem úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte, lesões cutâneas e teste da patergia positivo. O diagnóstico já pode ser confirmado na presença de úlceras orais associadas a dois ou mais critérios. Coroidite serpiginosa é diagnosticada através de angiografia fluoresceínica, que revela as lesões de coroidite cicatrizadas e em atividade. Vasculite retiniana idiopática é um diagnóstico de exclusão. Sua apresentação é de vasculite retiniana difusa sem associações sistêmicas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de uveíte posterior imune-mediada, 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 posterior não infecciosa, deve haver:

- falha na terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia; ou
- toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração; ou
- diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou
- indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico; ou
- uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- suspeita clínica de infecção intraocular ou
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Gestantes

Os glicocorticoides apresentam um risco teórico de insuficiência placentária e um risco conhecido de baixo peso do recém-nascido. Recomenda-se uso da menor dose possível e cuidado especial durante o primeiro trimestre da gestação. Inexistem estudos definitivos sobre o uso dos demais imunossuppressores durante a gestação, portanto seu uso deve ser feito com cautela, principalmente no primeiro trimestre, 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 glicocorticoide, azatioprina e ciclosporina são opções viáveis para uso durante a gestação nos casos de doença moderada ou grave. O risco gestacional pelo uso de medicamentos é descrito da seguinte forma(4,5):

Prednisona, metilprednisolona e ciclosporina: risco C - Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres; ou Inexistem 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 tornar o risco aceitável.

Nutrizes

Inexistem estudos definitivos sobre o risco de amamentação durante o uso de imunossuppressores. 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. Imunossuppressores de diferentes classes têm passagem desconhecida pelo leite materno, estando no grupo dos não recomendados(4, 5).

Adultos em idade fértil

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 no caso dos usuários de azatioprina(2).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Crianças

Glicocorticoide sistêmico em crianças apresenta os mesmos eventos adversos causados em adultos, principalmente relacionados ao uso crônico, além de retardo do crescimento. Estudos de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado, em relação ao adulto, pelo uso de medicamento dessa classe. Determinados eventos adversos, como a nefrotoxicidade, parecem ser mais leves em crianças. O ajuste da dose do medicamento deve ser realizado em crianças de acordo com o peso ou a superfície corporal(2,6).

Hepatopatas

A azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso em hepatopatas. Estudos sugerem a realização de exames sorológicos, como os para hepatite B e C, avaliação funcional hepática e abstinência alcoólica em usuários de azatioprina(2,6).

Nefropatas

Vários imunossupressores apresentam excreção renal, estando indicado controle periódico da função renal. Nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina, necessitando cautela na prescrição(2,6).

Cardiopatas

A ciclosporina apresenta como evento adverso a hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrito com cautela para pacientes cardiopatas(2,6).

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

A apresentação diversificada das uveítes posteriores não infecciosas e o grande número de associações sistêmicas dificultam, algumas vezes, o diagnóstico e acompanhamento. É benéfica aos pacientes a existência de comitês de especialistas que colaborem com a prescrição e acompanhamento do tratamento.

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes com uveíte em regime de imunossupressão devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

10 TRATAMENTO

O tratamento das uveítes posteriores 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



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

hospedeiro durante o maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir esses objetivos são os glicocorticoides, representados pela prednisona(6). Desvantagens de seu uso são os eventos adversos locais, como o aumento da pressão intraocular e catarata, e sistêmicos, como a osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes mellito, hipertensão arterial sistêmica e necrose asséptica de cabeça de fêmur, entre outros(6). Além dos eventos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado de glicocorticoide. Medicamentos imunossuppressores de diferentes classes apresentam um papel relevante no controle de uveítes posteriores não infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de glicocorticoides e adjuvantes no controle inflamatório.

Imunossuppressores estão indicados principalmente para pacientes com as seguintes condições(2,6):

- sem resposta adequada a glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- com necessidade de dose de glicocorticoide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- com indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico; ou
- com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Geralmente medicamentos imunossuppressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual costumam ser iniciados de forma simultânea ao glicocorticoide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou suspensa após a estabilização da doença. Diversos estudos mostraram a eficácia e segurança dos diversos imunossuppressores no tratamento de doença ocular inflamatória(2,6).

Inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, apresentam inúmeros estudos reforçando seu uso no tratamento de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de glicocorticoide, colchicina, placebo e clorambucila no controle de uveítes diversas, inclusive doença de Behçet(7-11). A associação de ciclosporina e glicocorticoide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular(12). Estudos de coorte, séries de casos não controlados 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 serpigínosa e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada(13-21).

Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também apresentam eficácia no controle de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Behçet mostrou eficácia da azatioprina na redução da incidência de doença ocular e acometimento do segundo olho e no controle da uveíte, com redução do número de episódios de hipópio(22). Estudo de coorte com acompanhamento médio de oito anos mostrou eficácia da azatioprina no controle da diversos tipos de uveíte(23). Séries de casos e estudos não controlados colaboram para



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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 ao sucesso no uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou glicocorticoide(2,19,24,25).

Implantes intravítreos de glicocorticoide não têm sua segurança em longo prazo adequadamente demonstrada, não sendo, assim, previsto seu uso neste Protocolo (26-28).

10.1 FÁRMACOS

- Azatioprina: cápsulas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral com 100 mg/mL.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg.

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima até 4 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: 2-5 mg/kg/dia, dividido em duas administrações, por via oral; dose máxima de 7 mg/kg/dia.
- Prednisona: 1-2 mg/kg/dia, por via oral.
- Metilprednisolona: 1.000 mg/dose, por via endovenosa durante 3 dias.

10.3 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 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(2,6). Em pacientes com doença aguda, um tratamento de 3 a 6 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 doses maiores de glicocorticoide, podendo-se optar pela administração endovenosa de metilprednisolona por 3 dias, seguida de prednisona via oral durante 3-6 semanas. 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(6). Uma vez que imunossuppressores tenham sido iniciados, eles são usualmente mantidos por um período de 6 a 24 meses, após o qual as doses são reduzidas lentamente, com pequenos decréscimos a cada 4 a 6 semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossuppressores indefinidamente(2,6).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

A interrupção do tratamento é definida pelo controle adequado da inflamação ocular de forma individualizada, ou pela presença de eventos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento.

10.4. 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; e
- manutenção ou melhora da acuidade visual.

11 MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de glicocorticoide por via oral durante mais de três meses, devem ter a pressão arterial e a 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 da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram no controle do ganho de peso. É necessária a profilaxia de parasitoses e a realização de reação intradérmica de Mantoux, para avaliação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* e decisão sobre a quimiprofilaxia ou tratamento de tuberculose (2).

Em pacientes com indicação de pulsoterapia com metilprednisolona deve-se realizar glicemia capilar antes e após a infusão do medicamento para avaliação do perfil glicêmico. Também deve-se realizar medidas da pressão arterial sistêmica a cada 30 minutos durante a infusão; se a pressão arterial sistólica estiver acima de 180 mmHg ou a diastólica estiver acima de 120 mmHg, interromper a infusão e reavaliar as condições clínicas do doente. Devem ser observados sintomas de psicose durante a infusão e, caso ocorram, suspendê-la e reavaliar as condições clínicas do doente. 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 5 dias(2).

Usuários de ciclosporina devem ter controlados 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, triglicérides, colesterol total, colesterol HDL e transferases/transaminases hepáticas devem ser acompanhados a cada três meses. A dose subsequente a ser administrada requer ajustes individuais, com o objetivo de obter-se 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%-50% da dose inicial e, se ainda permanecerem com alterações, está indicada a suspensão do medicamento(2). Os principais eventos adversos dos imunossupressores inibidores de



Ministério da Saúde

Secretaria de Atenção à Saúde

células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastrointestinal, hipertriglicose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico(2).

Em pacientes em tratamento com azatioprina deve-se realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transferases/transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas. Hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vezes o valor normal máximo de transferase/transaminase hepática, indica necessidade de redução de 50 mg/dia, com nova aferição após duas semanas. Na ausência de resposta, o medicamento deve ser suspenso(2). Os principais eventos adversos dos imunossuppressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não melanocítica(29). Coorte comparativa entre os imunossuppressores antimetabólitos sugere que os eventos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina(30).

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores 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 eventos adversos são o principal fator que define o tempo de tratamento necessário com cada medicamento.

13 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 dos medicamentos.

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

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1-13.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

2. 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.

3. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. [Non-infectious systemic diseases and uveitis]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Suppl 3:97-110.

4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1998. p. 1219.

5. Bermas BL. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation [monografia em CD-ROM]. UpToDate; 2009. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation>

6. 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.

7. 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.

8. 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 Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093-6.

9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(3):365-73; discussion 373-4.

10. 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.

11. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.

12. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(1):39-45.

13. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):535-40.

14. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2002;109(2):378-83.

15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology.* 1994;101(5):822-31.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-88. Epub 2009 Mar 26.

17. 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.

18. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(3):153-67.

19. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33(7):517-23.

20. 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.

21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):241-3.

22. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.

23. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769-74.

24. 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):500-509.e2. Epub 2009 Jul 1.

25. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(4):161-5.

26. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1916-26. Epub 2011 Aug 15.

27. Rosenbaum JT. Uveitis: treatment [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 26/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/uveitis-treatment>

28. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(5):545-53. Epub 2011 Jan 10.

29. 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.

30. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

noninfectious ocular inflammation. Ophthalmology. 2008;115(10):1826-32. Epub 2008 Jun 25.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
AZATIOPRINA E CICLOSPORINA.

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) azatioprina e ciclosporina, indicados para o tratamento das uveítes posteriores 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 e
- manutenção ou melhora da qualidade da visão.

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

- ciclosporina: não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- azatioprina: há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco, o que deve ser discutido com o médico.

Os efeitos adversos mais comumente relatados são:

- para a 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, pressão baixa;

- para a 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, 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



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

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 a temperatura e aumento das mamas.

Estou ciente de que esse(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(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido(a), inclusive se 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:

- () azatioprina
- () ciclosporina

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.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

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 Especiais do SUS.