

PORTARIA Nº 498, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2009

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre as uveítes posteriores não infecciosas no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS;

Considerando a Consulta Pública SAS nº 9, de 10 de novembro de 2009; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS.

§ 1º O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral das uveítes posteriores não infecciosas, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento das uveítes posteriores não infecciosas, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais 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 desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

UVEÍTES POSTERIORES NÃO-INFECCIOSAS

1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Realizada pesquisa de literatura na base de dados da biblioteca virtual em saúde da BIREME/LILACS, biblioteca nacional de medicina e instituto nacional de saúde através do PUBMED/MEDLINE. A pesquisa realizada a partir dos termos uveitis, immunosuppressive therapy, immunomodulatory therapy, ocular inflammatory disease, uveíte, imunossupressão e terapia imunomodulatória gerou citações que foram refinadas por data, a partir de janeiro de 2005 até setembro de 2009 e por estudos realizados em humanos. Selecionados estudos referentes ao tratamento e epidemiologia de uveíte posteriores não-infecciosas para a inclusão no PCDT previamente escrito. Estudos prévios a 2005 e já descritos em revisões anteriores foram revisados.

2. INTRODUÇÃO

Uveíte corresponde à inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos e pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveíte com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de difusas, apresentando geralmente acometimento bilateral. As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção menor que 20/400 ou 0,05) e baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia, de acordo com o país, entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes. (1,2) As uveíte são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental, e aproximadamente 35% dos pacientes com uveíte referem baixa visão ou cegueira. (1,2)

A apresentação das uveíte é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada à doença inflamatória sistêmica. Podem ser divididas entre uveíte infecciosas, nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido ao tratamento antimicrobiano específico, e uveíte não-infecciosas. As principais causas de uveíte posteriores não-infecciosas estão listadas a seguir:

Uveíte 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

Uveíte 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

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 podendo ser a manifestação inicial, precedendo os demais sintomas em até anos. (3) Da mesma forma, a sarcoidose se manifesta como uveíte em 20 a 50% dos pacientes e a esclerose múltipla se apresenta com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10-39% dos casos e uveíte isolada em 1-16% dos casos. Doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) 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% dos casos. (3) Doenças do tecido conjuntivo, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico, cursam com vasculite em 10-30% dos pacientes. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriática 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 multi-sistêmica caracterizada por resposta auto-imune dirigida aos antígenos melanocíticos dos olhos, pele, sistema nervoso central e auditivo. A manifestação ocular é uveíte difusa bilateral com edema de papila, descolamento seroso da retina neurosensorial, defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte. (3)

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 através de exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria, 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 intra-ocular, hiperemia conjuntival, episcleral ou escleral, opacificação do cristalino, presença de lesão focal ou difusa de retina ou coróide, edema retiniano, embainhamento vascular, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem manifestar o quadro de uveíte posterior, 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 através de sorologias, exame clínico sistêmico, culturais, reação intra-dérmica 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, raio-X, 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 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 recorrentes, úlceras 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 serpigínea 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 de imunossupressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte posterior não-infecciosa deve haver:

- Falha na terapêutica com corticoesteróide em monoterapia;
- Toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contra-indicação ao uso de corticoesteróide em qualquer via de administração;
- Diagnóstico de uveítes sabidamente graves como doença de Behçet, coroidite serpigínea e vasculites retinianas idiopáticas.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Suspeita clínica de infecção intra-ocular;
- Paciente com contra-indicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7. CASOS ESPECIAIS

Gestantes: Os corticoesteróides 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. Não existem estudos definitivos sobre o uso dos demais imunossupressores durante a gestação, portanto seu uso deve ser feito com cautela, principalmente no primeiro trimestre de gestação, 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 corticoesteróides, 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 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 possam torná-los aceitáveis

Nutriz: 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 com a amamentação, não recomendados na amamentação e contra-indicados 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 que não são recomendados na amamentação. (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 nos usuários de azatioprina. (2)

Crianças: O uso de corticoesteróide sistêmico em crianças apresenta os mesmos efeitos adversos causados em adultos, principalmente relacionados ao uso crônico. Além disso, retardo do crescimento é observado em crianças usuárias de corticoesteróide. Estudos de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado, 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. (2,6)

Hepatopatas: A azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso do medicamento 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 de função renal periódica. Nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina necessitando cautela na prescrição. (2,6)

Cardiopatas: Ciclosporina apresenta como efeito adverso a hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrito com cautela em 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 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 no controle de efeitos 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 hospedeiro durante o maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir esses objetivos são os corticoesteróides, representados pela prednisona.(6) Desvantagens do uso de corticoesteróides são os efeitos adversos locais como aumento da pressão intra-ocular e catarata, e sistêmicos como osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros.(6) Além dos efeitos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado de corticoesteróides. Medicamentos imunossupressores de diferentes classes apresentam um papel importante no controle de uveítes posteriores não-infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de corticosteróide e adjuvantes no controle inflamatório.

As principais indicações para o uso de imunossupressores são: (2,6)

- Pacientes sem resposta adequada com corticosteróide em monoterapia;
- Pacientes que para o controle da doença necessitam dose de corticosteróide sistêmico com toxicidade intolerável;
- Pacientes com indicação de uso crônico em longo prazo de corticoesteróides sistêmicos;
- Pacientes com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Geralmente medicamentos imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual são geralmente iniciados de forma simultânea ao corticosteróide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença. Diversos estudos mostram a eficácia e segurança dos diversos imunossupressores 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 corticosteróide, colchicina, placebo e clorambucila, no controle de uveítes diversas, inclusive doença de Behçet. (7-11) A associação de ciclosporina e corticosteróide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular.(12) 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. (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 controle da uveíte com redução do número de episódios de hipópio.(22) Estudo de coorte com acompanhamento médio de 8 anos mostrou eficácia da azatioprina no controle da diversos tipos de uveíte. (23) 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, Pars Planitis, e fazem referência de sucesso no uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou corticosteróide. (2,19,24,25)

10.1. FÁRMACOS

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

10.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona: 1-2mg/Kg/dia, via oral
- Ciclosporina: 2-5mg/Kg/dia, dividido em 2 tomadas, via oral; dose máxima até 7mg/Kg/dia
- Azatioprina: 1-3mg/Kg/dia, via oral; dose máxima até 4mg/Kg/dia

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 tratamento necessário com cada medicamento. Em pacientes com doença aguda, um tratamento curto com corticoesteróide sistêmico via oral, de 3 a 6 semanas, 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 corticoesteróides, podendo se optar pela pulsoterapia endovenosa por 3 dias seguida de corticoesteróide via oral durante 3-6 semanas, ou administração do medicamento pela através de injeção periocular ou intravítrea. Em pacientes com doença crônica, uma dose inicial de corticóide, seguida de redução gradual e manutenção com doses menores associadas ou não a outros imunossupressores podem ser necessárias. Uma vez que imunossupressores 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 na dose a cada 4 a 6 semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossupressores indefinidamente para controle da doença ocular.

A interrupção do tratamento é definida por controle adequado da inflamação ocular de forma individualizada, ou pela instalação de efeitos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento.

10.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- resolução do episódio de inflamação aguda;
- prevenção ou minimização de seqüelas estruturais e funcionais secundárias à inflamação ocular;
- prevenção ou redução do número de recidivas ou recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes;
- manutenção ou melhora da acuidade visual.

11. MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de corticoesteróide, por mais de três meses, por via oral devem ter a de pressão arterial e glicemia medidas mensalmente, e de sódio e potássio a cada 60 dias. Durante o período de uso da corticoterapia, recomenda-se a redução do risco de perda óssea, conforme preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde. Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram no controle do ganho de peso. É necessária a profilaxia de parasitose e reação intradérmica de Mantoux para avaliação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* para decisão sobre a quimiprofilaxia ou tratamento.

Usuários de ciclosporina devem controlar a pressão arterial e os níveis de creatinina e uréia séricos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de uso e após mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL e transaminases hepáticas

devem ser acompanhados a cada 3 meses. 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%-50% da dose inicial, e, se ainda permanecerem com alterações está indicada a suspensão do medicamento. (2) Os principais efeitos ad-versos dos imunossupressores inibidores de células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastro-intestinal, hipertricrose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico. (2)

Pacientes em tratamento com azatioprina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas. Hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vezes o valor normal máximo de transaminases hepáticas, indica redução de 50mg/dia com nova aferição após duas semanas. Na ausência de resposta, o medicamento deve ser descontinuado.(2) Os principais efeitos adversos dos imunossupressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastro-intestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não-melanocítica. (26) Coorte comparativa entre os imunossupressores antimetabólitos sugere que os efeitos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina.(27)

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 efeitos adversos é o principal fator que define o tempo de tratamento necessário com cada medicamento.

13. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A liberação ou dispensação dos medicamentos para o tratamento de uveítes posteriores não-infecciosas deve ocorrer após análise de laudo médico com informações clínicas como acuidade visual, diagnóstico compatível com CID-10 incluso no PCDT, características clínicas sumarizadas, medicamentos usados previamente com o fim de tratar a doença e efeitos adversos ou de falha da terapêutica que indica associação ou troca de imunossupressor.

O protocolo de reavaliação da liberação do medicamento pode incluir:

- Reavaliação pelo gestor após 2 meses do início do uso do tratamento, solicitando ao médico prescritor laudo informando se o paciente se adaptou bem ao medicamento, com efeitos adversos toleráveis e se irá ou não permanecer sob uso prolongado;

- Reavaliações subsequentes com intervalo de 6 meses para renovação ou interrupção do medicamento durante os primeiros 2 anos de tratamento.

- Reavaliações com intervalo de 12 meses para renovação ou interrupção do medicamento a partir do terceiro ano de tratamento.

- Reavaliações clínicas, com o médico assistente, devem ser definidas de acordo com a gravidade da doença, resposta ao tratamento, efeitos adversos e complicações oculares.

14. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45(2):1-13.
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 uveites. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31 Suppl 3:97-110.
4. Briggs, GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th edition. 1998 p.1219
5. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation {monograph on CD-ROM}, Bermas BL. UpToDate. Version 17.3. 2009.
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 Oct;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 Aug 15;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 May 20;1(8647):1093-6.
9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 1996 Mar;103(3):365-73.
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 Jun;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 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 Jul 15;118(1):39-45.
13. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Nov;19(6):535-40.
14. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology*. 2002 Feb;109(2):378-83.
15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994 May;101(5):822-31.
16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease: a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3-4):178-88.

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 May;113(5):597-600.
18. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. Ocul Immunol Inflamm. 2001 Sep;9(3):153-67.
19. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. Curr Eye Res. 2008 Jul;33(7):517-23.
20. Murphy CC, Greiner K, Pliskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. Arch Ophthalmol. 2005 May;123(5):634-41.
21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Isçimen A, Tuzun Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. Br J Ophthalmol. 1992 Apr;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 Feb 1;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 longterm prognosis. Arthritis Rheum. 1997 Apr;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 Oct; 148(4):500-509.
25. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2008 Jul-Aug;16(4):161-5.
26. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. Arthritis Rheum. 1989 Jul;32(7):837-43.
27. 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 Oct;115(10):1826-32.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOSPORINA, AZATIOPRINA E PREDNISONA.

Eu, _____ (no-me do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do (s) medicamento (s) ciclosporina, azatioprina ou prednisona, 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 as seguintes melhorias:

-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 respeito das seguintes contra-indicações, 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 e isso deve ser discutido com seu médico;

Os efeitos adversos mais comumente relatados são:

- para 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, pressão baixa

- para ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos 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, 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 a temperatura e aumento das mamas.

- para prednisona: retenção de sódio e água, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, fraqueza muscular, miopatia por corticosteróide, perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de Miastenia gravis, osteoporose, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica de ossos longos e vértebras, ruptura do tendão, úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, petéquias e equimoses, eritema facial, retardo a cicatrização, atrofiacutânea, sudorese excessiva, supressão da reação a testes cutâneos, rictária, edema angioneurótico, dermatite alérgica, convulsões, aumento de pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento, vertigem, cefaléia, irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado Cushingóide, insuficiência supra-renal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença), redução da tolerância aos carboidratos, manifestação de Diabetes mellitus latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos, supressão do crescimento fetal ou infantil, catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma, exoftalmia, balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo protéico, euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade, insônia, alterações do humor, reações de hipersensibilidade ou anafilactóides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente podem 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.

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.