



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA DRUMOND COSME MENDONÇA LIMA

Corticoterapia intravítrea nas uveítes

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI PROENÇA

DRA. CATARINA CANHA

ABRIL/2019

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

TRABALHO FINAL

ARTIGO DE REVISÃO

Corticoterapia intravítrea nas uveítes

Intravitreal corticotherapy in uveitis

Joana Drumond Cosme Mendonça Lima¹

¹Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

Correio eletrónico: joana_lima10@hotmail.com

Contacto telefónico: 967674726

Autor Correspondente:

Joana Drumond Cosme Mendonça Lima

Morada institucional: Praceta Professor Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Correio eletrónico: joana_lima10@hotmail.com

Contacto telefónico: 967674726

Índice

Resumo.....	2
<i>Abstract</i>	3
Lista de Abreviaturas.....	4
Lista de Quadros.....	5
Introdução.....	6
Material e Métodos.....	8
Uveítes.....	9
1. Definição e Epidemiologia.....	9
2. Classificação.....	9
3. Etiologia.....	11
4. Fisiopatologia.....	14
5. Clínica.....	15
6. Diagnóstico.....	15
7. Tratamento.....	17
7.1 Agentes midriáticos e cicloplégicos.....	17
7.2 Corticoterapia.....	17
7.2.1 Sistêmica.....	18
7.2.2 Tópica.....	19
7.2.3 Local.....	20
7.2.3.1 Injeção Periocular.....	20
7.2.3.2 Corticoterapia intravítrea.....	20
7.3 Terapêutica Imunomoduladora.....	32
7.4 Terapêutica com Agentes Biológicos.....	35
7.5 Cirurgia.....	38
Discussão.....	41
Conclusão.....	41
Agradecimentos.....	42
Referências Bibliográficas.....	45

Resumo

Introdução: As uveítes constituem uma patologia ocular inflamatória associada a perda visual significativa e que afeta grande parte da população jovem e em idade ativa, conduzindo ao absentismo laboral e quebra significativa da produtividade, com forte impacto na qualidade de vida. A principal causa da diminuição da visão nas uveítes posteriores é o edema macular. Apesar do desenvolvimento de novos imunossuppressores, os corticosteróides mantêm-se a base da terapêutica das uveítes não infecciosas. Contudo, a sua utilização, tanto sistêmica como ocular, não permite atingir concentrações terapêuticas no segmento posterior e tem riscos, pelo que são necessários tratamentos alternativos locais. A via intravítrea, por meio de injeções ou sistemas de libertação prolongada, tem vindo a ser cada vez mais utilizada.

Objetivos: Pretende-se elaborar uma compilação atualizada das evidências existentes sobre o tratamento das uveítes, com maior enfoque na corticoterapia intravítrea, discutindo-se a sua eficácia e segurança comparativamente à terapêutica convencional.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica predominantemente no motor de busca *PubMed*, combinando os termos “*uveitis*”, “*corticosteroid therapy*” e “*intravitreal steroids*”. Pesquisas adicionais foram efetuadas com o recurso à *Embase* e *Cochrane Library*. Deu-se preferência à literatura publicada nos últimos 10 anos, tendo-se procedido à seleção dos artigos com base na adequabilidade temática, fator de impacto da fonte da publicação, número de citações e edição em inglês, português ou espanhol.

Resultados: O tratamento das uveítes posteriores não infecciosas sofreu uma evolução na última década. As injeções, os injetáveis e os sistemas de libertação prolongada de corticosteróides colocados na cavidade vítrea são as modalidades mais debatidas por demonstrarem a estabilização ou melhoria da acuidade visual e a diminuição da espessura macular média, com ligeiro decréscimo da atividade inflamatória. Embora ambos tenham apresentado menos efeitos colaterais comparativamente com a terapêutica *standard*, os dispositivos de libertação lenta apresentaram melhor perfil de segurança. Os eventos adversos mais registados foram o aumento da pressão intraocular e a formação de catarata.

Conclusão: A corticoterapia intravítrea tem demonstrado um papel fundamental nas uveítes, nomeadamente na forma de implantes e de injetáveis. O implante de libertação lenta de dexametasona parece representar a opção mais favorável; contudo, a via mais eficaz de administração permanece ainda matéria de debate.

Palavras-Chave: Uveítes; Edema macular; Acuidade Visual; Corticosteróides Intravítreos

Abstract

Introduction: Uveitis is an inflammatory eye condition associated with significant visual loss that affects a large part of the young and working age population, leading to absenteeism from work and a significant drop in productivity, with a strong impact on the quality of life. The main cause of impaired vision in posterior uveitis is macular edema. Despite the development of new immunosuppressants, corticosteroids remain the mainstay for non-infectious uveitis therapy. However, its use, both systemic and ocular, is still incapable of achieving therapeutic concentrations in the posterior segment and there are risks associated, so local alternative treatments are needed. The intravitreal route, via injections or prolonged-release systems, has been increasingly used.

Objectives: The aim is to develop an updated compilation of the existing evidence on the treatment of uveitis, with a greater focus on intravitreal corticotherapy, discussing the efficacy and safety compared to conventional therapy.

Material and Methods: A bibliographic research was conducted predominantly in the PubMed search database, combining the terms "uveitis", "corticosteroid therapy" and "intravitreal steroids". Additional research was performed using Embase and Cochrane Library. Preference was given to the literature published in the last 10 years, and the articles were selected based on their thematic suitability, impact factor of the source of the publication, number of citations and edition in English, Portuguese or Spanish.

Results: The treatment of non-infectious posterior uveitis has developed in the last decade. Injections, injectables and prolonged-release systems of corticosteroids placed in the vitreous cavity are the most debated modalities because they demonstrate stabilization or improvement of visual acuity and reduction of the mean macular thickness, with a slight decrease in inflammatory activity. Although both had smaller side effects compared to standard therapy, the slow-release devices had a better safety profile. The most common adverse events included an increase in intraocular pressure and cataract formation.

Conclusion: Intravitreal corticotherapy has demonstrated a key role in uveitis, namely by implants and injectables. The slow-release dexamethasone implant seems to represent the most favorable option; however, the most effective route of administration still remains under discussion.

Keywords: Uveitis; Macular Edema; Visual Acuity; Intravitreal Corticosteroids.

Lista de Abreviaturas

AV	Acuidade Visual
DMARD	Fármacos modificadores da doença
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EM	Edema Macular
EMC	Edema Macular Cistóide
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFN(s)	Interferão(ões)
MUST	<i>Multicenter Uveitis Steroid Treatment</i>
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
PIO	Pressão intraocular
PIV	Péptido Intestinal Vasoativo
RNA	Ácido ribonucleico
SUN	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> (Padronização da Nomenclatura da Uveíte)
TNF	Fator de Necrose Tumoral

Lista de Quadros

	Pág.:
Quadro I. Classificação anatómica das uveítes. -----	10
Quadro II. Definição do início, duração e curso clínico das uveítes. -----	11
Quadro III. Efeitos secundários comuns dos corticosteróides sistêmicos: divisão por órgãos/sistemas. -----	18
Quadro IV. Resumo das características de alguns imunossupressores nas uveítes.-	37

Introdução

A doença inflamatória ocular é uma das maiores causas de perda e incapacidade visual no mundo.(1–4) Nestas inserem-se, além de uma variedade de outras entidades, as uveítes, que correspondem à inflamação da úvea, camada vascular pigmentada do olho, sendo esta constituída pela íris, corpo ciliar e coroideia.(5) De facto, cerca de 10-15% dos casos de cegueira no mundo desenvolvido são devidos a uveíte.(4) Contrariamente às outras etiologias de diminuição da acuidade visual (AV), as uveítes afetam essencialmente a população jovem, em idade trabalhadora e produtiva. Devido ao seu início em idade precoce e extensa duração da baixa de visão, incapacidade e morbilidade inerente, conduz a um impacto económico extremamente marcado, podendo assemelhar-se ao associado à retinopatia diabética, condição bastante mais prevalente.(6,7)

As uveítes podem ter um atingimento do segmento ocular anterior, intermédio e/ou posterior, atribuindo-se uma classificação geralmente consoante a localização anatómica afetada.(8) Compreendem etiologias diversas, podendo ser divididas em infecciosas, não infecciosas, secundárias a patologia sistémica ou mesmo idiopáticas.(5) A sua apresentação clínica poderá variar de assintomática a rapidamente progressiva, com efeitos nefastos na ausência de um tratamento precoce e eficaz.(7)

A abordagem terapêutica das uveítes é um dos principais desafios inerentes à especialidade de Oftalmologia. A maior dificuldade do tratamento observa-se em doentes em que a inflamação ocular envolve o segmento posterior, podendo esta incluir o vítreo (uveíte intermédia), a coroideia ou retina (uveíte posterior) ou o olho na sua total extensão (panuveíte).(8) Superar as barreiras fisiológicas do olho permanece um importante obstáculo aquando da administração de fármacos para o tratamento das uveítes, que urge ser ultrapassado.(9) Efetivamente, apesar de assumir um papel de proteção, estas barreiras opõem-se, por outro lado, ao efeito benéfico da entrada de fármacos no interior do globo ocular.(7,9)

Os corticosteróides, fármacos primordiais em diversas patologias inflamatórias, permanecem desde há décadas como o tratamento base e de primeira linha nas uveítes posteriores não infecciosas, apresentando inúmeras vias possíveis de administração.(3) Contudo, a sua associação a limitações não deve ser descurada. A administração oral requer elevadas concentrações no plasma para alcançar níveis terapêuticos adequados no globo ocular. Não obstante a terapêutica sistémica dispor de menor taxa de desenvolvimento de efeitos secundários oculares relativamente à local, é de referir que compreende um conjunto de outras consequências secundárias, essencialmente aquando da sua utilização em alta dose diária e por períodos temporais prolongados, frequentemente exigidos nas uveítes. Estas incluem hipertensão arterial, diabetes induzida por corticosteróides (hiperglicémia),

hiperlipidemia, aumento ponderal, redução da densidade mineral óssea, aumento da suscetibilidade a infecções, entre muitas outras. A via tópica, embora associada a menores efeitos sistêmicos, confere baixa biodisponibilidade no segmento posterior, enquanto que injeções perioculares têm um potencial risco de perfuração ocular, fibrose da órbita e ptose, e as injeções intravítreas podem causar endoftalmite.(8–10)

Devido à cronicidade desta entidade e a ausência de uma terapêutica “ideal”, a busca incessante por métodos alternativos que reúnam em si vantagens superiores aos riscos, permanece ainda matéria acesa de debate. Desta forma, tem-se envidado esforços no sentido de propor modalidades farmacológicas inovadoras, que possam ser aplicadas localmente no olho, minorando os efeitos adversos ao máximo praticável e que revelem eficácia terapêutica.(7) Alguns estudos já realizados e publicados, demonstraram que a via intravítrea para o fornecimento de corticosteróides revelou ser uma opção sustentável, apresentando resultados satisfatórios. Nos últimos anos, o foco tem incidido no aproveitamento deste tipo de administração, com o incremento de sistemas e dispositivos implantáveis que permitam uma libertação prolongada do fármaco no segmento posterior do globo ocular.(4,11–14)

De referir, também, que quando há uma intolerância aos corticosteróides ou uma resposta inadequada, geralmente opta-se por agentes imunossuppressores poupadores de esteróides,(15) também detentores de eventos indesejados pela supressão imunológica generalizada. Por estes factos, tem-se privilegiado as modalidades terapêuticas locais.(4)

Dada a problemática em torno da corticoterapia nas uveítes e a insuficiência de trabalhos desenvolvidos na área, a finalidade desta revisão de literatura assenta na aglutinação de conhecimentos prévios acerca desta temática, descrevendo-se as suas mais recentes evoluções. Ao confrontar os dados obtidos a partir de diversos trabalhos publicados, almeja-se auxiliar na tomada de decisões relativamente à melhor modalidade de tratamento a utilizar.

No presente artigo de revisão, inicia-se por tecer considerações gerais relativamente aos aspetos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e outros que se afiguram pertinentes. O foco principal será o tratamento, dada a sua problemática e relevância já mencionadas. Revê-se, ainda, o conhecimento atual na área e discute-se, criticamente, as modalidades terapêuticas, nomeadamente a corticoterapia, comparando as já previamente estabelecidas com as mais recentes e analisando o seu intuito de colmatar as falhas detetadas. Dá-se particular relevância aos implantes (biodegradáveis e não biodegradáveis) e injetáveis intravítreos, pretendendo-se comprovar a sua eficácia, de modo a aprimorar a abordagem terapêutica das uveítes e conceder a melhor qualidade de vida possível aos doentes que sofrem desta patologia.

Material e Métodos

Para a realização do presente trabalho de revisão, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, privilegiando-se as publicações dos últimos 10 anos (entre 2008 e 2018), incluindo-se também as respeitantes ao presente ano.

Foi essencialmente utilizada a subdivisão *Pubmed* da base de dados eletrônica do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Uma pesquisa adicional foi realizada com o recurso à *Embase* e *Cochrane Library*, consultadas principalmente entre maio e outubro de 2018, tendo-se excluído as referências duplicadas.

Utilizaram-se várias combinações com os termos de pesquisa “*uveitis*”, “*corticosteroid therapy*” e “*intravitreal steroids*”, com o recurso ao operador booleano “*AND*”.

Incluíram-se artigos científicos originais, artigos de revisão e casos clínicos, com base no fator de impacto e número de citações, editados nos idiomas inglês, português e espanhol, referentes apenas a seres humanos, com preferência para a população adulta e nos quais esteja disponível o resumo/*abstract* para consulta prévia. Foram desconsiderados os alusivos ao tratamento das uveítes anteriores e, ainda, os artigos cujo conteúdo era sobreponível ou considerado não significativo, por incompatibilidade e inadequação com a temática sugerida.

Foram, ainda, incluídas outras publicações de interesse constantes nas listas de referência de alguns artigos primeiramente selecionados, além de outras não resultantes desta pesquisa, mas de particular pertinência científica para a análise do tema.

Os artigos não disponíveis de forma livre nas bases de dados foram solicitados aos seus autores que os cederam por correio eletrônico, tendo sido incluídos na bibliografia.

Após aplicação dos critérios estabelecidos e, com base nos artigos encontrados, selecionou-se aqueles com maior relevância para o tema proposto, perfazendo um total de 90 referências bibliográficas, constituindo o suporte do trabalho desenvolvido.

Uveítes

1. Definição e Epidemiologia

Uveíte é definida como uma inflamação do trato uveal (camada vascular e pigmentada do globo ocular), constituído pela íris, corpo ciliar e coroideia. A inflamação pode não estar limitada apenas a estas estruturas e ocorrer em simultâneo com inflamação de tecidos adjacentes, como o vítreo (vitrite), a retina (retinite) ou o nervo ótico (nevrite ótica).(16,17)

As uveítes são uma causa importante de perda de visão e morbidade em todo o mundo (17,18) e compreendem cerca de 10-15% dos casos de cegueira nos países desenvolvidos (17,19,20). Estima-se que, mundialmente, mais de dois milhões de pessoas sejam afetadas por esta patologia, estando reportada uma maior incidência no sexo feminino.(18,21)

Constituem um verdadeiro desafio terapêutico para o oftalmologista e outros profissionais de saúde, pela sua implicação socioeconómica, que poderá ser superior a muitas doenças oculares frequentes relacionadas com o envelhecimento.(1) De facto, embora se possa manifestar em qualquer idade, afeta essencialmente a população jovem, em idade ativa e trabalhadora (17,22), podendo conduzir a uma disfunção visual grave, afetando a qualidade de vida.(23)

2. Classificação

A classificação das uveítes em subgrupos específicos com base na localização anatómica primária da inflamação intraocular foi originalmente estabelecida pelo Grupo Internacional de Estudo das Uveítes (*International Uveitis Study Group - IUSG*) em 1987. Assim, poder-se-ia dividi-las em quatro categorias anatómicas (Quadro I): uveíte anterior, intermédia, posterior e panuveite, quando há um atingimento difuso.(3,17,24)

Com base no supracitado, em 2005, o Projeto de Padronização da Nomenclatura das Uveítes - SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) reuniu cerca de 50 profissionais de 35 centros de investigação pertencentes a 13 países. O objetivo deste encontro consistiu em uniformizar a terminologia relacionada com doenças pouco frequentes ou geralmente descritas e reconhecidas de forma inadequada por profissionais não especializados na área, como é o caso das uveítes. Os critérios previamente estabelecidos no fim dos anos 80 foram, então, completados (Quadro II), adicionando-se elementos como o início (súbito ou insidioso), a duração (limitada ou persistente, se inferior ou superior a 3 meses, respetivamente) e o curso da doença (agudo, recorrente ou crónico), sendo este o sistema atualmente aceite e universal para a classificação das uveítes.(25,26)

Quadro I. Classificação anatômica das uveítes.

<u>Tipo</u>	<u>Local primário da inflamação</u>	<u>Inclui:</u>
Uveíte Anterior	Câmara anterior	Irite Iridociclite Ciclite anterior
Uveíte Intermédia	Vítreo	<i>Pars planitis</i> Ciclite Posterior Hialite
Uveíte Posterior	Retina ou coroideia	Coroidite difusa, focal e multifocal Coriorretinite Retinocoroidite Retinite Neurorretinite
Panuveíte	Câmara anterior, vítreo, retina ou coroideia	

Fonte: SUN (2005)

As uveítes anteriores são as formas mais prevalentes, constituindo cerca de um quarto de todos os casos, seguindo-se as uveítes posteriores, panuveítes e, finalmente, as intermédias.(18)

As formas mais graves e implicadas na perda de visão são as uveítes intermédias, posteriores e panuveítes, se progredirem na ausência de um tratamento adequado.(17,27)

De acordo com a natureza do processo inflamatório, podem também ser classificadas como granulomatosas ou não granulomatosas.(28) As primeiras são mais frequentemente bilaterais e caracterizadas pela tendência à formação de precipitados queráticos e/ou de nódulos da íris (Koeppel ou Bussaca). Quando estes precipitados atingem consideráveis dimensões denominam-se “em gordura de carneiro” (*mutton-fat*). Em contraposição, as não granulomatosas têm geralmente uma apresentação unilateral, com taxa de recuperação mais favorável e exibem menor predisposição à formação destas estruturas, com precipitados finos no endotélio da córnea.(29)

Quadro II. Definição do início, duração e curso clínico das uveítes.

CATEGORIA		
<u>Início</u>	Súbito	
	Insidioso	
<u>Duração</u>	Limitada	≤ 3 meses
	Persistente	≥ 3 meses
<u>Curso Clínico</u>	Agudo	Episódio de início súbito e duração limitada.
	Recorrente	Episódios repetidos separados por períodos de inatividade, sem tratamento, com ≥ 3 meses de duração.
	Crônico	Persistente com recaída em < 3 meses após descontinuar tratamento.

Fonte: SUN (2005)

3. Etiologia

As uveítes são causadas por um grupo heterogêneo de doenças, pelo que é frequentemente necessário proceder a uma investigação clínica detalhada, com apoio de exames complementares de diagnóstico específicos, no sentido de se obter um diagnóstico etiológico. No entanto, aproximadamente 30% dos casos são idiopáticos (de causa desconhecida).(21)

As suas possíveis etiologias são bastante vastas, podendo ser patologias que afetam o globo ocular em exclusivo (uveítes oculares primárias) ou corresponder a uma manifestação ocular de uma condição sistémica complexa.(2,17) É estimado que em cerca de 25-50% das situações haja uma patologia sistémica associada (uveítes não infecciosas), que são mais comuns em países desenvolvidos quando em comparação com o tipo infeccioso.(21)

Assim, pode efetuar-se uma primeira divisão em endógenas ou exógenas. As primeiras resultam de uma reação imune ocular ou são provocadas por agentes provenientes de outro local do organismo. Nestas, distingue-se as provocadas por agentes infecciosos e as não infecciosas. As uveítes de causa exógena, por sua vez, são secundárias a processos traumáticos cirúrgicos ou acidentais, quer sejam ou não penetrantes.(5)

Para além do referido, podem constituir-se sob a forma de uma síndrome mascarada, isto é, quando uma condição clínica simula uma uveíte crónica. Serão endógenas, caso tenham como base alterações circulatórias ou condições neoplásicas, ou exógenas, aquando da presença de corpo estranho intraocular.(5,30)

Passando à enumeração de possíveis causas, é de referir que doenças como a sarcoidose, tuberculose, doença de Lyme, linfoma, sífilis e síndromas mascaradas podem mimetizar qualquer tipo de uveíte, podendo assumir variadas localizações anatómicas.(15)

Quanto a possíveis causas adicionais, as uveítes anteriores granulomatosas englobam, entre outras, o vírus herpes *simplex*, leptospirose, brucelose e etiologia idiopática. Por outro lado, as uveítes anteriores não granulomatosas podem ter uma associação ao antígeno HLA B27 (espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, artrite psoriática, síndrome de Reiter), além de poderem estar presentes em situações de artrite idiopática juvenil, doença de Kawasaki ou por indução farmacológica (pamidronato, sulfonamida, cidofovir, rifabutina).(30)

As uveítes intermédias podem ocorrer na esclerose múltipla, *pars planitis* (idiopática), doença inflamatória intestinal, doença de Lyme, entre outras.(30)

As uveítes de localização posterior podem ser idiopáticas ou causadas por citomegalovírus, toxoplasmose, candidíase, vírus herpes *simplex* e doença de Eales.(31)

Nos casos em que há um atingimento difuso (panuveítes), as causas podem ser idiopáticas, toxoplasmose, endoftalmite, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveíte simpática, entre outras.(28)

4. Fisiopatologia

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos é de grande importância para a abordagem terapêutica, comprovada pela forte relação entre o grau de inflamação intraocular e a resposta ao tratamento.(1,29)

O trato uveal possui uma elevada vascularização e tem como função o fornecimento de nutrientes e células de defesa aos tecidos oculares circundantes. Na patogénese das uveítes poderá estar uma combinação entre fatores desencadeantes ambientais e genéticos, que conduzem a um desequilíbrio da regulação imunológica, com aparecimento de respostas patogénicas dirigidas a antígenos presentes nos tecidos intraoculares, provocando uma inflamação não controlada.(7)

Esta inflamação pode ter recorrência ou tornar-se crónica, existindo uma quebra da integridade da barreira hemato-retiniana tanto interna como externa, tendo como efeito um aumento da permeabilidade dos vasos, resultando em edema macular (presença de líquido no interior da retina) e consequente disfunção visual.(19,32)

Há evidências de que é uma patologia causada por mecanismos de imunidade celular, com importante papel das células T, sendo estas o principal alvo para a imunomodulação. Apesar de a imunidade humoral (anticorpos) poder agravar a doença, não existe capacidade

para atravessar uma barreira normofuncionante, pelo que é assumida a sua inabilidade em iniciar o processo patológico.(5)

Há inúmeros fatores implicados, estando reportados elevados níveis de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas, a interleucina-6, fator de necrose tumoral (TNF), óxido nítrico, entre outros, além de uma redução das junções estreitas das células endoteliais (*tight junctions*).(1,19,29,32)

5. Clínica

A sintomatologia principal das uveítes pode ser leve ou grave, dependendo do local da úvea afetado e do grau de inflamação.(2)

Deste modo, a uveíte anterior provoca um quadro clínico de olho vermelho doloroso, sobretudo na sua forma aguda. Podem apresentar hiperémia ciliar, pupila em miose ou irregular devido a sinéquias posteriores, fotofobia, precipitados queráticos e exsudato inflamatório na câmara anterior (*hipópion*).(29,30) As uveítes intermédias e posteriores, por sua vez, geralmente provocam apenas uma queda da visão, com sensação de “corpos flutuantes do vítreo” e habitualmente com ausência de hiperémia ou dor ocular. As panuveítes podem apresentar uma combinação de todos os sintomas.(30)

O exame do fundo pode revelar vitrite, sinais de vasculite retiniana, manchas algodinosas, focos de retinite ou coriorretinite e hemorragias retinianas.(30)

Aspetos que podem remeter para uma etiologia sistémica e, portanto, com implicações a vários níveis e manifestações extraoculares, compreendem a presença de cefaleias, parestesias, psicose, eritema nodoso ou outros problemas dermatológicos, úlceras orais e/ou genitais, artrite, entre muitos outros que deverão ser destrinchados na história clínica.(17,30)

6. Diagnóstico

O diagnóstico das uveítes é bastante complexo pela sua diversidade etiológica.(30) Antes de mais, é necessário compreender se há associação a uma doença sistémica ou se a uveíte representa uma entidade isolada, o que diferenciará a sua abordagem.(2) Na avaliação destes doentes, é importante percorrer três etapas fundamentais: a anamnese, o exame oftalmológico e os exames complementares de diagnóstico.(17,31) Deverá, então, ser realizada uma história clínica detalhada que incida sobre os sintomas oculares, um relato de episódios prévios, história familiar, história social, hábitos, alergias, contraindicações farmacológicas, além de uma revisão de órgãos e sistemas pormenorizada, pela sua íntima relação com patologia sistémica.(2–5)

O exame físico deverá ser orientado a patologias concretas, tendo em consideração o perfil descritivo da uveíte (localização, sintomatologia e outros aspetos distintivos).(3,17)

Quanto a exames complementares, o exame oftalmológico com lâmpada de fenda deve ser realizado, bem como a análise do fundo do olho com o oftalmoscópio, quando há suspeita de uveíte do segmento posterior.(29)

Para avaliação do local e da gravidade da inflamação e para monitorização da resposta ao tratamento recorre-se à imagiologia ocular.(28) Neste sentido, pode utilizar-se a Angiografia Fluoresceínica do fundo do olho, exame de diagnóstico que documenta a circulação sanguínea da retina e coroideia, com recurso a contraste venoso (fluoresceína sódica), seguido de uma série sequencial de imagens. Outro método não-invasivo é a Tomografia de Coerência Óptica (OCT), que permite obter cortes transversais de alta resolução da retina e interface vitreoretiniana, através de luz de baixa coerência.(29) Tem a vantagem de permitir a identificação do edema macular cistóide (EMC) e de fornecer uma medida mais objetiva da espessura da retina.(17,28,29,33)

Além do referido, testes laboratoriais, testes imagiológicos adicionais e outras investigações que se considere relevantes serão necessários consoante as hipóteses de diagnóstico colocadas, sempre guiadas pelos dados fornecidos pelo exame objetivo.

Uma abordagem interdisciplinar favorece o diagnóstico, tratamento e seguimento destes doentes.(17) Assim sendo, o diagnóstico diferencial das uveítes deve ser reconhecido por parte da Oftalmologia, com a colaboração, quando necessário, de Internistas, Reumatologistas, Infeciologistas, Neurologistas, Hematologistas, Oncologistas e também no contexto dos Cuidados de Saúde Primários.(2) Os especialistas em Medicina Interna juntamente com os Oftalmologistas são os que mais frequentemente lidam com este tipo de doentes, pelo que uma abordagem integrada e conjunta evita atrasos de diagnóstico e de instituição terapêutica e beneficia o seguimento.(15)

É de salientar que um diagnóstico demorado leva ao início terapêutico tardio, o que pode acarretar consequências nefastas a nível da visão, com diminuição da AV, a formação de cataratas, glaucoma por bloqueio pupilar, descolamento da retina, oclusões vasculares, atrofia ótica, hipertensão intraocular e edema da mácula.(30)

Com efeito, uma uveíte não tratada ou complicada pode ter um desfecho desastroso e irreversível, com perda visual severa, podendo culminar em cegueira.(19)

A etiologia primária da perda de visão nas uveítes inclui, como já mencionado, um dos principais aspetos fisiopatológicos, o **edema macular (EM)**, que pode tornar-se particularmente de difícil tratamento, principalmente nas formas crónicas.(1,19,29)

O EM associado às uveítes revela-se, portanto, de grande complexidade, não constituindo uma doença por si só isolada, mas o resultado de diversos processos inflamatórios inespecíficos dos quais resulta a acumulação de fluido na região central da retina.(17,32,33) O grau de incapacidade visual está em íntima relação com a localização, gravidade e duração do edema da mácula.(1) Sendo assim, o espessamento macular é um dos melhores preditores da diminuição da AV nesta patologia.(33)

Um estudo realizado num hospital de Londres (34), decorrido entre 2011 e 2013, que pretendeu avaliar o resultado clínico e funcional a longo prazo, os riscos e as causas de perda de visão entre os doentes com uveítes, concluiu que a AV a longo prazo dos doentes submetidos às estratégias atuais de tratamento é razoável, estabilizando em 80% dos doentes com seguimento de 10 anos.

7. Tratamento

As uveítes podem ser agudas ou crónicas, podendo o curso clínico, a duração e a gravidade ser muito variáveis.(30) O tratamento depende da etiologia subjacente e do tipo de uveíte. Como tal, é essencial proceder a uma escolha adequada do fármaco e da sua via de administração de forma a garantir a penetração no local da inflamação ocular.(17)

No EM unilateral é dada primazia ao tratamento local, enquanto que nas situações de bilateralidade dá-se preferência aos imunossuppressores sistémicos.(1,29) Idealmente, o tratamento deve assentar numa abordagem escalonada, isto é, passo-a-passo, intensificando-se à medida que se progride na gravidade da doença.(35)

De um modo geral, os princípios do tratamento abrangem a supressão e eliminação da inflamação ocular, o alívio sintomático, a recuperação da visão, a prevenção de crises futuras e a resolução da doença de base, caso seja exequível.(17,28) Pretende-se, portanto, alcançar o estado de doença inativa induzida farmacologicamente, prevenindo sequelas.(15)

A terapêutica base são os **corticosteróides** (19,22), quer aplicados sob a forma de colírio (uveítes anteriores), em injeções peri ou intraoculares (intravítreas), em implantes intravítreos ou por via sistémica (uveítes intermédia, posterior ou panuveítes), especialmente aquando do atingimento bilateral.(1,17,23) Estes oferecem um tratamento de custo considerado baixo e permitem resultados relativamente rápidos no controlo da inflamação.(20)

Em determinadas situações, a terapêutica local pode ser suficiente para o controlo da doença. Como já mencionado, nos casos em que se verifique maior gravidade da inflamação ou haja o reconhecimento de acometimento sistémico por patologia, é necessário uma terapêutica com atuação global que possa ser eficaz na resolução do perfil inflamatório geral e, conseqüentemente, do ocular inerente.(36)

Para prevenir complicações secundárias, é fundamental reduzir a dosagem de corticosteróides até ao nível mais baixo capaz de controlar a doença. Caso esta dose de manutenção se revele muito elevada e, por conseguinte, prejudicial, está indicada a implementação de terapêutica imunomoduladora com agentes poupadores de esteróides.(35)

Uma vez que as uveítes que provocam perda de visão significativa são as que afetam o segmento ocular posterior, o presente trabalho de revisão focará mais pormenorizadamente a terapêutica dirigida a esta localização.

O olho, constituindo-se como um órgão sensorial único anatómica e fisiologicamente, é geralmente classificado em duas principais regiões/segmentos: anterior (1/3) e posterior (2/3), onde se inclui o vítreo. O órgão da visão humana compreende diversos mecanismos de barreira protetores, tornando-o impermeável a substâncias potencialmente perigosas, microorganismos e toxinas. Ora, esta característica expande-se, também, à introdução e difusão de moléculas farmacológicas nos tecidos oculares, principalmente de localização posterior.(37)

Neste sentido, o tratamento das uveítes com atingimento deste segmento tornou-se um verdadeiro desafio que requer ser superado, na medida em que a administração tópica dos corticosteróides dificilmente consegue alcançar concentrações terapêuticas no vítreo, pelo que estes doentes carecem da administração oral ou injeção local.(23) Embora os corticosteróides via intravenosa ou oral consigam atingir as concentrações necessárias para que se alcance a eficácia, estas doses elevadas têm inúmeros efeitos secundários.(38–40)

Há, então, que criar um esquema de corticoterapia adequado que considere os benefícios e desvantagens de forma equilibrada, pelo que se tem apostado no desenvolvimento de novos métodos e vias de administração de fármacos.(7)

As propriedades de uma modalidade terapêutica teoricamente “ideal” incluem a preferência pela administração tópica, a ausência de interferência com o campo visual e irritação local, uma distribuição local eficaz, a libertação sustentada e prolongada do fármaco e uma baixa frequência diária de administração.(3)

De salientar, ainda, que a *compliance* e a adesão do doente integram os aspetos essenciais e determinantes para o sucesso terapêutico. Deste modo, estas abordagens necessitam de ser individualizadas, devendo o doente adotar uma postura interventiva.(41)

Inúmeras investigações têm sido publicadas nesta área, sendo que, nos últimos anos, tem-se verificado uma evolução considerável da terapêutica imunossupressora das uveítes, principalmente as que se cingem ao segmento posterior.(1,19)

7.1. Agentes midriáticos e cicloplégicos

Na fase aguda, o recurso a estes agentes adjuvantes permite a dilatação pupilar que pode ter benefício na eliminação ou prevenção da formação de sinéquias posteriores, umas das complicações das uveítes, além do alívio da fotofobia e da dor ocular causada pelo espasmo da íris e do músculo ciliar. De referir que a maior predisposição ao aparecimento de sinéquias relaciona-se com o elevado “flare” do humor aquoso (presença de proteínas por rutura da barreira hemato-aquosa). Existe dois grupos de fármacos com sinergia de efeitos midriáticos: os anticolinérgicos e os adrenérgicos. Os anticolinérgicos, de que são exemplos a atropina e o ciclopentolato, bloqueiam a ação da acetilcolina e de outros agonistas colinérgicos (ação parassimpaticolítica) do músculo longitudinal do corpo ciliar e do esfíncter pupilar, com indução de midríase e cicloplegia. Os adrenérgicos, como a fenilefrina, estimulam diretamente os recetores adrenérgicos presentes no músculo dilatador da pupila (midríase), nas arteríolas conjuntivais (vasoconstrição) e no músculo de Müller (elevação da pálpebra superior e aumento da fenda palpebral), tendo efeito cicloplégico mínimo.(18)

7.2. Corticoterapia

O início da utilização dos corticosteróides na prática clínica, nos anos 50, foi revolucionário para o tratamento das doenças inflamatórias oculares e autoimunes.(18,36,39)

Estes fármacos possuem uma ação anti-inflamatória e imunossupressora, permitindo a redução do EM.(23,29,36) Como já referido, em Oftalmologia e em particular no tratamento das uveítes, existem variadas vias de administração dos mesmos.(1) Atualmente, permanece ainda o debate acerca de qual a mais efetiva.(19) Como tal, esta escolha varia consoante o tipo de uveíte, a sua localização, o grau de intensidade da inflamação e a clínica do doente.(29)

A terapêutica com colírios deve ser preferida nas uveítes anteriores, ao passo que outras modalidades deverão ser consideradas na abordagem às uveítes do segmento posterior.(1)

Os corticosteróides apresentam mecanismos de ação genómicos, pela sua ligação direta a recetores nucleares, induzindo ou inibindo a transcrição de determinados genes, além de mecanismos não genómicos, ligando-se a diferentes recetores localizados na membrana citoplasmática celular. Devido à ubiquidade destes recetores, os corticosteróides apresentam uma diversidade de ações desejáveis ou não em diferentes tecidos e órgãos.(39,40)

Previamente à seleção desta categoria farmacológica, deve ter-se em consideração as suas contraindicações. Estas poderão ser relativas e incluir aspetos comportamentais (não adesão), doenças prévias (tuberculose ou hepatite) ou o *status* reprodutivo.(15)

7.2.1. Sistêmica

A corticoterapia sistêmica, quer por via oral quer intravenosa, está reservada para os casos mais severos e que requerem um célere controlo da inflamação.(35,39)

Os fármacos mais utilizados são a prednisolona oral, numa dose inicial de 1 mg/kg/dia, e a metilpredisolona intravenosa, de 500 a 1000 mg/dia durante 1 a 3 dias, seguido por prednisolona oral.(35)

Esta modalidade terapêutica tem um perfil fraco de segurança e está associada a múltiplos efeitos colaterais tanto oculares como sistémicos que mantêm uma relação proporcional relativamente à dose e duração do tratamento.(22,35) Quando a curto prazo, está associada a insónia, alterações do humor, irritabilidade, aumento do apetite, aumento ponderal, entre muitos outros efeitos. Pode, ainda, exacerbar condições pré-existentes, como a diabetes *mellitus* e a doença de refluxo gastroesofágico. A longo-prazo, pode conduzir a uma perda de massa óssea, tornando-se a causa mais comum de osteoporose secundária não-traumática, atraso de crescimento, infertilidade, disfunção cognitiva, entre outros (Quadro III).(35,39,40,42)

Neste sentido, requer, logicamente, uma cuidadosa monitorização clínica e laboratorial do potencial tóxico associado. Quando indicada e em concordância com o julgamento clínico, pode ser suplementada com imunossupressão por agentes poupadores de esteróides.(15)

Quadro III. Efeitos secundários comuns dos corticosteróides sistémicos: divisão por órgãos/sistemas.

Órgão / Sistema	Efeitos Secundários
OCULAR	Catarata Glaucoma Coriorretinopatia Serosa Central
DERMATOLÓGICO	Hirsutismo Acne Contusões Formação de estrias
HEMATOLÓGICO	Leucocitose Aumento do risco de eventos trombóticos
BALANÇO DE FLUIDOS E ELETRÓLITOS	Hipertensão Sistémica Hipocaliémia Retenção hídrica

Quadro III (continuação).

METABÓLICO	Diabetes <i>mellitus</i> <i>Habitus</i> Cushingóide Ganho de peso Aumento do apetite Insuficiência adrenal Irregularidades menstruais Dislipidemia
MÚSCULO-ESQUELÉTICO	Osteoporose Miopatia Atraso de crescimento (criança) Osteonecrose
ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS	Psicose Alterações do humor Ideação suicida Insónia
SISTEMA IMUNITÁRIO	Novas infeções ou reativação de infeções anteriores (tuberculose, herpes-zóster)
GASTROINTESTINAL	Úlcera péptica (em doente com outros fatores de risco)

Como anteriormente apontado, para além da multiplicidade dos efeitos associados, a administração sistémica apresenta baixa eficácia pela existência da barreira hemato-retiniana, que dificulta a passagem para a retina de substâncias farmacológicas existentes na circulação sanguínea.(9)

Surge, então, a importância de recorrer a outras vias de administração.

7.2.2. Tópica

É o procedimento indicado nas uveítes anteriores, pela sua boa penetração no segmento anterior, podendo recorrer-se à utilização de acetato de prednisolona 1%, difluprednato, uma emulsão a 0,05% derivada da prednisolona e de dexametasona.(38)

A corticoterapia tópica apresenta curta duração de ação, com eficácia limitada a um período de escassos meses, requerendo administração frequente.(35,38) Não apresenta boa penetração na cavidade vítrea, pelo que, isoladamente, não tem eficácia nas situações de envolvimento inflamatório do segmento posterior.(35) As complicações mais frequentemente associadas são o glaucoma, a catarata e a queratite infecciosa (herpética ou fúngica). A utilização de modo intermitente destes agentes aquando das exacerbações inflamatórias não demonstrou a prevenção da incapacidade visual progressiva.(29,35)

7.2.3. Local

Existem duas vias de corticoterapia local: periocular e intravítrea.(38)

7.2.3.1 Injeção Periocular

Tem uma localização adjacente ao globo ocular, embora externamente, podendo ser subconjuntival, subtenoniana ou retrobulbar. Pode, então, assumir uma posição inferior ao longo do soalho orbital ou superior sob a forma de injeção subtenoniana pósterio-superior de acetato de triamcinolona (Kenalog®) ou acetato de metilprednisolona (Depo-medrol®), havendo uma absorção transescleral. Os seus efeitos farmacológicos têm duração entre três a seis meses. Têm indicação nas uveítes anteriores refratárias ao tratamento tópico, nos casos de envolvimento ocular posterior, na contra-indicação à abordagem sistémica ou dúvida da adesão terapêutica.(35)

Estão relatadas complicações como a formação de cataratas, numa percentagem de casos superior a 17%, além do aumento da pressão intraocular (PIO) com desenvolvimento de glaucoma secundário, ampliando esse risco à medida que aumenta a frequência das injeções.(1) O procedimento que envolve a injeção também apresenta risco de ptose, penetração inadvertida no globo ocular e perigo de oclusão da artéria da retina ou coróideia.(35,38)

O EMC não responsivo à injeção subtenoniana, pode exigir uma determinada concentração de fármaco, apenas possível de obter com administração sistémica ou diretamente no vítreo.(32)

7.2.3.2 Corticoterapia Intravítrea

Injeção Intravítrea:

A terapêutica intravítrea teve início no princípio do século XX, por oftalmologistas alemães, tendo sofrido evolução satisfatória desde essa altura. A utilização da injeção intravítrea de triamcinolona ocorreu pela primeira vez nos anos 80, num modelo animal com víteorretinopatia.(43) Com o tempo, foi-se verificando que as injeções no vítreo são limitadas pela farmacocinética ocular e pela necessidade frequente de repetição da injeção, o que acarreta custos acrescidos e desconforto ao doente.(44)

A eliminação do fármaco do vítreo é influenciada por diversos fatores como o peso molecular, lipofilia, hidrofília e carga iónica, sendo feita à custa do fluxo anterior do humor aquoso, da eliminação posterior pelo fluxo retinocoroidal e do transporte transcelular pelas células epiteliais pigmentadas da retina.(44)

Esta pode ser uma opção terapêutica na uveíte posterior ou intermédia unilateral não infecciosa, cujo tratamento com corticosteróide sistémico resultou na ocorrência de efeitos adversos ou em doentes com contraindicações ao seu uso prolongado. Também está indicada nos casos em que a uveíte está controlada com doses sistémicas de corticosteróide superior a 10 mg/dia por um tempo prolongado, com o propósito de evitar as complicações relacionadas.(15)

Das limitações apresentadas tanto pela injeção periocular como pela intravítrea, algumas são sobreponíveis: fornecem apenas um controlo a curto prazo, exigindo frequentemente repetição da injeção no espaço de algumas semanas a meses.

Embora a injeção intravítrea de triamcinolona pareça ser predominantemente mais eficaz que as injeções periculares desta substância, há uma maior associação da primeira com efeitos colaterais relacionados com o procedimento da injeção no vítreo, como a formação de catarata subcapsular posterior, o aumento da PIO, perfuração do globo ocular, descolamento ou rasgadura da retina, hemorragia vítrea, endoftalmite, ptose e fibrose do local.(1,23) Estes eventos tendem a depender da dose e do tempo.(35)

Vários trabalhos já propuseram esta administração de corticosteróides diretamente no corpo vítreo para o tratamento das uveítes e de outras patologias oculares.(10,12,45,46) Existem atualmente três formas disponíveis de corticoterapia intravítrea nos Estados Unidos da América: acetónico de fluocinolona, acetónico de triamcinolona e dexametasona.(16)

O acetónico de triamcinolona é sete a oito vezes mais potente que a cortisona e está comercialmente disponível em duas formulações: a livre de conservantes (Triesence®) e a com conservantes (Kenalog®).(47) A última é geralmente usada a nível periocular; contudo, pode ser uma alternativa à forma livre de conservantes intraocular.(16,43)

Em 2006, um estudo já havia concluído que uma baixa dose (2 mg em 0,05 ml) de acetónico de triamcinolona, injetada no vítreo, era eficaz e efetiva no tratamento do EM refratário à corticoterapia sistémica ou periocular, com decréscimo da inflamação e melhoria da visão.(43) O seu efeito seria temporário, por cerca de 3 meses.(38)

Os doentes com uveíte que recebem triamcinolona intravítrea parecem estar sob maior risco de elevação da PIO do que os tratados com o recurso à mesma para outras condições patológicas. Isto pode ser explicado pelo facto de a uveíte levar à acumulação de detritos celulares que bloqueiam as estruturas constituintes da malha trabecular ou à formação de sinéquias que impedem o fluxo aquoso normal.(43,48) Ao estudar-se a elevação da PIO e a formação de catarata subcapsular posterior induzida por esteróides, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a progressão destas duas ocorrências, propondo um mecanismo comum.(45)

Uma metanálise mostrou aumento da PIO em 32% dos doentes após 4 mg de triamcinolona intravítrea, em comparação com 15% após implante de 0,7 mg de dexametasona. Esta modalidade tem, então, caído em desuso, dando lugar à evolução dos implantes intravítreos.(29)

Implantes Intravítreos de Libertação Prolongada:

Os dispositivos de libertação continuada podem ser colocados cirurgicamente e são classificados em biodegradáveis e não biodegradáveis.(7) Dentro dos primeiros, inclui-se o implante de Dexametasona (Ozurdex®), aprovado pela FDA para o tratamento das uveítes, enquanto que os não biodegradáveis compreendem o implante de Acetonido de Fluocinolona (Retisert®), além de outros, como o Iluvien®. Aquele que foi aprovado pela FDA em primeiro lugar para o tratamento das uveítes foi o de Acetonido de Fluocinolona.(23)

Relativamente a este procedimento, está descrito que os implantes colocados no vítreo apresentam a vantagem de manter uma concentração adequada e moderadamente estável de corticosteróides por um período de tempo relativamente longo, evitando a necessidade de injeção intravítrea repetida e alguns dos seus potenciais riscos já indicados. Um dos grandes benefícios é a anatomia do olho, um excelente órgão para esta via de administração.(23)

Apesar de estes dispositivos reduzirem o impacto provocado pela corticoterapia sistémica, é importante não descurar o facto de que também podem estar relacionados com uma maior taxa de desenvolvimento de glaucoma e catarata, provocados pela exposição intraocular imposta pelos implantes.(23)

- Não biodegradáveis:

Exigem a remoção do implante após esgotamento farmacológico e reintrodução se necessário.

Implante intravítreo de libertação prolongada de Acetonido de Fluocinolona

Contém 0,59 mg de acetonido de fluocinolona (**Retisert®**, Bausch & Lomb, Inc.), podendo permanecer na cavidade vítrea por um período médio de trinta meses (49), com uma taxa de libertação diária de fármaco entre 0,3 e 0,4 mg.(20,35) As suas dimensões são 5 mm de comprimento, 2 mm de largura e 1,5 mm de espessura. É inserido na cavidade vítrea e suturado à esclera por incisão na *pars plana*.(37)

Foi aprovado pela FDA como método terapêutico da uveíte crónica não infecciosa do segmento ocular posterior em abril de 2005, tornando-se, então, o primeiro implante intravítreo deste tipo.(20,37) Além da sua aplicabilidade na uveíte, também apresenta eficácia no tratamento do EM diabético e na oclusão da veia central da retina.(50)

O primeiro estudo em humanos com este implante para o tratamento das uveítes foi realizado em novembro de 2000, numa série de cinco casos de doentes com média de idades de 46.6 anos que já haviam experienciado recorrência da doença após corticoterapia. Verificou-se que num período de dez meses após colocação do dispositivo, a AV estabilizou ou melhorou, sendo insignificante o aumento da PIO ocorrido.(38,41)

No ensaio *MUST*, durante 24 meses pretendeu-se comparar a utilização deste implante com a corticoterapia sistémica associada, se indicada, à imunossupressão, na uveíte não infecciosa. Observou-se uma melhoria da AV em ambas as modalidades terapêuticas, sem diferença considerada estatisticamente significativa. O grupo que recebeu o implante alcançou um controlo mais veloz e completo da inflamação. Disparidades foram, porém, encontradas nas complicações subsequentes, com 80% e 17% dos doentes sujeitos à aplicação do implante a requererem cirurgia da catarata e de glaucoma, respetivamente, ao invés do grupo recetivo da terapêutica sistémica. Contudo, este último apresentou maior número de infeções.(6,7,24,33,51,52)

Num ensaio clínico randomizado para o tratamento da uveíte não infecciosa com o dispositivo Retisert®, foram colocados implantes em 239 olhos de uma população asiática, tendo-se observado a diminuição da taxa de recorrência de 42,3%, registada no ano prévio à intervenção, para 25,9% nos 3 anos após o implante. Nos olhos que não o receberam, verificou-se um aumento desta taxa de 19,8% para 59,7%, sendo estes resultados estatisticamente significativos. Para além do referido, 80% dos olhos nos quais foi colocado o dispositivo, mantiveram a AV conservada ou esta foi melhorada por um período de tempo superior, necessitando, em menor frequência, de terapêutica sistémica adjuvante ou injeções perioculares ou tópicas de corticosteróides para o controlo da uveíte, com redução da recorrência.(41,53)

Estes resultados eram consistentes com os já alcançados num estudo semelhante, randomizado e multicêntrico também com duração de 3 anos, realizado anos antes.(54) De facto, um número estatisticamente significativo de olhos que receberam o mesmo tipo de implante apresentou uma melhoria considerável da AV, com menores taxas de recorrência, evidenciando a vantagem deste método. Estes resultados excederam os relatados num estudo de doentes que receberam injeções intravítreas de acetono de fluocinolona, tendo demonstrado uma percentagem menor de indivíduos capazes de reduzir ou descontinuar os agentes sistémicos comparativamente aos que receberam o implante. O aumento da PIO e a cirurgia de glaucoma com este implante intravítreo foram superiores às injeções intravítreas de acetono de triamcinolona, podendo ser explicado pelas diferenças do recetor de corticosteróide e/ou da exposição (a níveis sustentados no caso do implante e a níveis flutuantes na injeção).

Num estudo prospetivo, intervencional (55), de onze olhos de doentes com história de uveíte intermédia recorrente não infecciosa, uveíte posterior ou panuveíte que receberam este implante em microdoses, a espessura macular diminuiu progressivamente em 26% aos 12 meses e em 29% aos 24 meses, o que se concluiu ter contribuído para a melhoria da AV observada. Apesar de considerado um estudo pequeno, os resultados mostraram que o aumento da PIO foi inferior ao notado com o Retisert® (maior dose).

A deslocação e a dissociação espontâneas do implante de libertação prolongada de acetono de fluocinolona foram caracterizadas num estudo retrospectivo com uma série de casos observacionais. Verificou-se que estes eventos ocorreram entre três a seis anos após colocação do implante; essencialmente após 33 meses, momento em que já se esperaria remoção, mesmo se intacto. Constatou-se que quanto maior o tempo do implante e idade mais jovem, maior a probabilidade de deslocamento. A remoção desta complicação segue a abordagem semelhante à vitrectomia *pars plana*.(56)

Um outro estudo (48) pretendeu relatar os fatores de risco que podem predispor os doentes à elevação da PIO, após colocação deste implante, reunindo os dados de três ensaios clínicos randomizados multicêntricos. Sexo masculino, idade jovem e olhos fáquicos foram os resultados alcançados. Devido ao aumento da PIO com conseqüente desenvolvimento de glaucoma, em muitos casos pode ser necessário fármacos oculares hipotensivos tópicos, trabeculoplastia a laser ou cirurgia de filtragem.(53)

Outros implantes de Acetonido de Fluocinolona:

O **Iluvien®** (pSivida), que utiliza a tecnologia Medidur™, é não biodegradável e fornece uma dose de 0,19 mg por cerca de 36 meses. É um dispositivo cilíndrico e tem 3,5 mm de comprimento e 0,37 mm de diâmetro, sendo injetado na cavidade vítrea com uma agulha de calibre 25G. É utilizado na Europa para o EM diabético crónico, quando a doença já tem duração igual ou superior a 3 anos.(14) Neste momento, decorre um ensaio clínico com 18 participantes para avaliar a sua eficácia nas uveítes: “*Pilot Study of a Fluocinolone Acetonide Intravitreal Insert (FA-i) to Treat Intermediate-, Posterior-, or Panuveitis (Iluvien)*” (ClinicalTrials.gov: NCT01781936). O Iluvien® poderá assumir-se como uma terapêutica eficaz da uveíte não infecciosa, o que foi demonstrado num estudo com acompanhamento dos doentes durante 2 anos.(55) Numa pequena série de casos, verificou-se que a injeção intravítrea deste implante para o tratamento do EM da uveíte não infecciosa resultou numa diminuição da espessura central da retina que foi geralmente acompanhada pela melhoria da AV e redução da atividade da uveíte. O efeito deste tratamento foi relativamente rápido, com início de ação dentro de 1 e 3 meses após colocação do dispositivo.(57)

O **Yutiq™** contém 0,18 mg de acetato de fluocinolona e é indicado para o tratamento da uveíte não infecciosa crônica que afeta o segmento posterior do olho, com duração de liberação do fármaco até 36 meses (0,25 µg/dia). Tem dimensões de 3,5 mm por 0,37 mm, não se dissolve e não necessita de remoção. Em estudos científicos com este implante, até 60% dos doentes teve redução da recorrência da uveíte aos 6 meses. Houve resultados semelhantes aos 12 meses, com 58% de recorrência reduzida. A aprovação pela FDA foi baseada em dados de dois ensaios clínicos de fase 3 randomizados, controlados por injeção simulada e acompanhamento por três anos. Apesar das vantagens demonstradas, também foi reportado desenvolvimento de cataratas e aumento da PIO.(58,59)

Implante intravítreo de liberação prolongada de Acetonido de Triamcinolona

O **I-vation®** é um implante de titânio não biodegradável com forma helicoidal, que tem 0,4 mm de comprimento e 0,21 de diâmetro e que contém 925 µg de acetato de triamcinolona. É constituído por três componentes: uma estrutura em forma de hélice metálica (que maximiza a área de superfície de liberação do fármaco e estabiliza o dispositivo na esclerótica), um tampão ligado à hélice (sob a conjuntiva) e o revestimento polimérico (polimetilmetacrilato e acetato de vinilo etileno). É implantado cirurgicamente através de uma agulha de calibre 25G e fica ancorado no interior da esclerótica, libertando o fármaco por um período até 2 anos.(7)

- Biodegradáveis:

São compostos por polímeros biodegradáveis que permitem a dissolução do implante, eliminando a necessidade de remoção e diminuindo os riscos associados à técnica de extração.(37)

Implante intravítreo de liberação prolongada de Dexametasona

Este implante (**Ozurdex®**, Allergan) é um copolímero biodegradável composto por ácido láctico e ácido glicólico que se dissolve em dióxido de carbono e água, enquanto há a liberação de dexametasona no olho.(19) Contém 0,7 mg de dexametasona e tem uma média de duração de três a seis meses, com pico da dose atingido aos dois meses, seguido por dose inferior por mais quatro meses, em olhos não vitrectomizados.(18,37) Mede cerca de 6,5 mm por 0,45 mm, pode ser introduzido via *pars plana* através de uma agulha 22G sem necessidade de sutura e é cinco a vinte vezes mais potente que o acetato de triamcinolona e a fluocinolona, mas com semi-vida intraocular inferior.(1) A sua elevada potência pode estar relacionada com a diferença de afinidades de ligação ao recetor de glucocorticóides (dexametasona > fluocinolona > triamcinolona).(1,37,60)

Está atualmente aprovado pela FDA para a uveíte do segmento posterior, para a oclusão da veia da retina e para o EM diabético.(44,61,62)

Inicialmente denominado de Posurdex®, tem cerca de uma década de história. Foi primeiramente aprovado para o tratamento do EM em junho de 2009. Estudos anteriores mostraram que melhoraria a AV e a espessura macular em doentes com EM persistente, EM diabético e em doentes com uveíte ou síndrome de Irvine-Gass. Apresentaria, também, um perfil de efeitos colaterais mais diminuto comparativamente à injeção de Retisert® ou injeção intravítrea de triamcinolona. Em setembro de 2010, a companhia farmacêutica Allergan recebeu a aprovação do Ozurdex® pela FDA para o tratamento de uveíte não infecciosa do segmento posterior, sendo atualmente o dispositivo mais utilizado.(4)

Em comparação com os outros implantes de corticosteróides, o implante de dexametasona apresenta inúmeras vantagens, como a sua matriz biodegradável que obvia a necessidade de remoção após conclusão do efeito farmacológico e a possibilidade de colocação em ambiente de consulta (evita procedimento cirúrgico), minimizando os custos. Efetivamente, este implante é cerca de 65% menos dispendioso que o de acetato de fluocinolona.(63)

O estudo *HURON* (*Chronic Uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant*), prospetivo, randomizado e controlado, pretendeu avaliar a eficácia e segurança de duas doses (0,7 e 0,35 mg) de implante intravítreo de dexametasona, em 229 doentes com uveíte não infecciosa intermédia e posterior, durante 26 semanas. A comparação foi feita com injeção simulada (placebo). A AV foi melhorada em 43% dos doentes com implante de dexametasona, versus 7% do grupo placebo. Dos 77 doentes que receberam o implante de 0,7 mg, 23% necessitaram de tratamento para o aumento da PIO aos 6 meses (com fármacos anti-hipertensores e/ou iridotomia a laser), enquanto que a formação de cataratas foi observada em 15% dos indivíduos. Os resultados principais permitiram concluir que uma única injeção pode controlar adequadamente a inflamação intraocular e melhorar a AV, com perfil de segurança aceitável, por um período de 6 meses.(4,27,38)

Numa avaliação dos resultados da repetição da colocação de implante de dexametasona em uveítes não infecciosas, verificou-se que a AV foi mais satisfatória e estatisticamente significativa antes do segundo implante comparativamente à avaliada inicialmente, na ausência de administração de qualquer dispositivo.(19)

Um outro estudo baseado em séries de casos de 27 doentes com panuveítes, pretendeu comparar a eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona com o implante de acetato de fluocinolona. A associação a cataratas com necessidade cirúrgica é mais fortemente estabelecida no grupo do implante de acetato de fluocinolona. Ainda, 44% dos doentes aos quais foi aplicado o implante de acetato de fluocinolona necessitaram de

medicação adicional para prevenção ou tratamento de glaucoma secundário. Porém, apesar das diferenças demonstradas, houve equivalência na capacidade de prevenção da recorrência da uveíte não infecciosa, na melhoria da AV e na redução da inflamação.(64)

Uma revisão sistemática (*Cochrane Library*, 2016) que incluiu ensaios clínicos randomizados, pretendeu comparar os implantes intravítreos de acetato de fluocinolona ou de dexametasona com o tratamento-padrão: corticosteróides sistêmicos, intravítreos, fármacos modificadores de doença (DMARD), com seguimento 6 meses após a terapêutica. Estes podem ser utilizados em monoterapia ou como complemento da terapêutica com os restantes fármacos. Foi concluída a impossibilidade de conceder supremacia aos dispositivos implantáveis, apesar de, individualmente, terem sido considerados alternativas razoáveis. Contudo, os autores reportaram inúmeras limitações desta revisão sistemática, comprometendo as conclusões.(23)

Um estudo recente, publicado em 2018, concluiu que a administração repetida (superior ou igual a três) do implante de dexametasona em doentes com uveíte não infecciosa, em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos, num período de cinco anos, conduziu a uma melhoria dos *outcomes* analisados: espessura central da retina, AV e turvação vítrea. A repetição da colocação do implante levou a um resultado satisfatório a longo prazo, sendo que as doenças subjacentes pareceram ter impacto importante. De um modo geral, a AV melhorou paralelamente com a diminuição da espessura central da retina, tendo a primeira retornado aos valores prévios após 6 a 8 meses (efeito “dente-de-serra”): isto pode explicar-se pelo elevado período de tempo sob toxicidade aos corticosteróides. Tratou-se localmente as complicações oculares, à exceção da formação de catarata, tendo a sua taxa de cirurgia sido comparável à relatada no ensaio *MUST*.(4)

Um estudo retrospectivo aberto, unicêntrico, realizado no Centro Cirúrgico de Coimbra entre janeiro e agosto de 2011, envolveu 100 olhos de 90 doentes com diagnóstico de EM decorrente de diversas patologias (9 olhos com uveítes não infecciosas) que foram submetidos a injeção intravítrea de implante de dexametasona. Em 93% da totalidade dos casos, houve redução significativa do edema, tendo-se mantido este efeito por 3,7 meses. Foi observada uma redução significativa do EM em todos os casos de uveítes (angiografia fluoresceínica), objetivada pela diminuição da espessura média da retina (OCT) com efeito mantido por 4 meses. Na maioria dos olhos, registou-se melhoria da AV, à exceção de um caso. Também foram descritas complicações, embora de baixa incidência, com registo de hipertensão intraocular transitória controlada medicamente, além de migração do implante para a câmara anterior, exigindo a recolocação na cavidade vítrea. Quanto às perspetivas para estudos futuros, referiu-se a necessidade de maior número de doentes e tempo superior de seguimento, avaliando-se os efeitos secundários decorrentes da sua aplicação a longo prazo.

A conclusão principal aponta para uma duração de ação deste implante mais curta que o previsto, não obstante a sua rapidez relativa de atuação e eficácia.(65)

Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo que pretendeu avaliar a tolerância do doente e a segurança à injeção de dexametasona bilateral numa única visita, no tratamento de várias patologias inflamatórias oculares. A resposta pareceu ser positiva, tendo os doentes revelado preferência em dar continuidade à implantação bilateral num mesmo tempo em recorrências futuras, sugerindo a sua boa tolerância. Pode, assim, otimizar a eficiência, diminuir as visitas dos doentes e a carga máxima do tratamento.(66)

O tratamento com este implante demonstrou ter um efeito poupador de esteróide significativo em algumas investigações, com diminuição da sua dose sistémica em cerca de 40 a 50%.(67,68)

Nos artigos originais incluídos nesta revisão, a atividade da uveíte diminuiu, a AV melhorou ou estabilizou e a espessura média macular diminuiu na quase totalidade dos mesmos. Elevação da PIO, hemorragia vítrea e subconjuntival, hipotonia e deslocamento para a câmara anterior foram os eventos adversos observados em alguns deles, tendo o primeiro ocorrido com maior frequência. Num razoável número de casos, este implante foi considerado um adjuvante útil ao tratamento sistémico.(27,34,61,62,69–74)

Um estudo que pretendeu analisar as complicações decorrentes deste implante, verificou que, em doze olhos de 9 doentes, foi descrito apenas um caso de migração para a câmara anterior, cerca de 24 horas após a injeção do mesmo, num olho afáquico. Foi alcançado reposicionamento no vítreo após dilatação pupilar seguida de manobras posturais. De facto, este evento adverso está reportado no Relatório de Segurança pela FDA para os olhos afáquicos e naqueles com lentes intraoculares na câmara anterior.(19,75) Os fatores de risco relatados incluíram a vitrectomia *pars plana* prévia, a ausência ou deformação da cápsula posterior do cristalino e a presença de iridectomia periférica. Uma das principais consequências associadas a esta deslocação é o edema corneano. Em doentes sem complicações do segmento anterior, uma simples observação, posição supina e dilatação pupilar podem ser suficientes para permitir a migração posterior do implante. Este procedimento também pode ser executado com o auxílio de agulha 30G. A aspiração por cânula pode ser realizada quando há fragmentação do implante. Recorre-se a remoção cirúrgica imediata quando há risco de descompensação permanente da córnea. Em situações extremas, pode ser necessário transplante da córnea.(75–77)

No ensaio clínico *POINT*, multicêntrico e randomizado, pretendeu-se comparar a eficácia de três tipos de corticosteróides regionais no tratamento do EM da uveíte: acetonido de triamcinolona periocular, acetonido de triamcinolona intravítreo e implante intravítreo de dexametasona. Conclui-se que as modalidades intravítreas apresentavam superioridade,

apesar do maior risco de elevação da PIO. Estes eventos adversos foram superiores aos relatados no estudo *HURON* para o implante de dexametasona; no entanto, esta última investigação excluiu doentes com história de elevação da PIO associada à corticoterapia. Este estudo sugere que a via intravítrea pode ser a terapêutica inicial elegida para o EM na uveíte.(78)

Tendo em conta todos os resultados apresentados, permanece a hipótese de este sistema se poder apresentar como uma nova e promissora opção terapêutica para patologias oculares do compartimento posterior, que geralmente exigem a manutenção de níveis terapêuticos farmacológicos por longos períodos e que são normalmente tratadas por meio de injeções intravítreas repetidas.(14)

Outra opção de implantação biodegradável, ainda em fase de estudo, inclui a localização **supracoroideia**, com libertação de **ciclosporina A e triamcinolona**. De facto, o espaço supracoroideu, colocado entre a coroideia e a esclerótica, é único, anatomicamente vantajoso e minimamente invasivo, logo, pode ser mais seguro do que as estratégias colocadas diretamente no vítreo. Estende-se desde a porção anterior do olho, perto do corpo ciliar, até à extremidade posterior, próximo do nervo ótico. Trata-se, então, de uma via potencial de acesso a partir da região anterior do olho tendo como alvo o tratamento da região posterior, pelo que esta modalidade tem sido proposta como alternativa à injeção intravítrea e periocular.(79,80) Este implante foi testado em França, tendo-se descoberto que reduz a inflamação ocular na uveíte experimental induzida em coelhos. Além disso, verificou-se que um implante de libertação de ciclosporina A supracoroideu apresenta benefícios a longo prazo num estudo relativamente amplo de uveíte recorrente equina.(7)

Outras estratégias de terapêutica intravítrea – Injetáveis intravítreos:

Além da utilização da injeção de triamcinolona no vítreo, como já referido, existem ainda outras formulações injetáveis intravítreas. Estas incluem micropartículas com dexametasona, Tethadur®, nanopartículas de cianoacrilato, lipossomas, sistema Verisome® e emulsão Cortiject®.(81)

Os sistemas de administração de fármacos sob a forma partículas coloidais biodegradáveis para libertação a longo prazo incluem micropartículas, nanopartículas e lipossomas. Deste modo, permitem uma terapêutica direcionada com biodisponibilidade melhorada e menor toxicidade sistémica.(82)

Com base no tamanho, o material particulado pode classificar-se em micropartículas e nanopartículas. As **micropartículas** têm um diâmetro entre 1 µm e 1000 µm, enquanto que

as **nanopartículas** têm diâmetro inferior a 1 µm. De acordo com a sua constituição, podem ainda ser de dois tipos de estruturas diferentes: as micro ou nanoesferas e as micro ou nanocápsulas. Esferas são sistemas em que a substância ativa se encontra homogeneamente dispersa no interior da matriz polimérica (rede tridimensional), ao passo que as cápsulas constituem sistemas do tipo reservatório, onde é possível identificar-se um núcleo central diferenciado (sólido ou líquido) que contém a substância ativa, com um material de revestimento circundante. Assim, as micropartículas são partículas poliméricas esféricas matriciais (microesferas) ou reservatórios (microcápsulas), que promovem a libertação controlada de fármacos ou substâncias biologicamente ativas, hidrofílicas ou hidrofóbicas.(83)

Neste contexto, as micropartículas biodegradáveis apresentam várias características que as tornam sistemas atraentes de libertação de fármacos. É um dispositivo biodegradável e biocompatível; pode reunir diferentes formulações na mesma dose e, assim, modular a resposta do sistema; por se administrar sob a forma de suspensão, há flexibilidade da dose em função das necessidades clínicas; dispensa procedimentos cirúrgicos para a sua aplicação; permite a esterilização com segurança; pode ser produzido de forma precisa em grande escala; possibilita a aplicação em diferentes tecidos e há a possibilidade de associação com outros sistemas. Há, então a oportunidade de controlar a velocidade de libertação conforme o tamanho das partículas, composição ou tipo de polímero utilizado. Além disso, não dependem da adesão do doente. As micropartículas garantem maior teor de fármaco incorporado no sistema comparativamente às nanopartículas, critério que deve ser considerado consoante a dose de fármaco necessária para um tratamento específico.(84)

Um mg de acetonido de triamcinolona num sistema de microesferas de libertação controlada foi bem tolerado e demonstrou um desempenho farmacológico a longo prazo superior quando comparado com uma injeção de 4 mg de acetonido de triamcinolona.(85)

De Kozak et al utilizaram nanopartículas de cianoacrilato revestidas com polietilenoglicol carregadas com tamoxifeno para inibir a inflamação intraocular num modelo de rato com uveíte autoimune. Neste estudo, observou-se uma diminuição significativa da gravidade e da extensão da uveíte nos olhos tratados, sem deteção de qualquer toxicidade ocular.(7,86)

Estudos *in-vivo* (em olhos de coelho com uveíte autoimune experimental) de nanopartículas de piroxicam (anti-inflamatório não esteróide), utilizando a técnica de evaporação/extração de solvente, e de acetato de metilprednisolona formulado com um copolímero, revelaram que a inflamação era inibida de forma mais eficiente pela suspensão de nanopartículas do que pela microssuspensão do fármaco isoladamente.(81)

O **Tethadur®** (pSivida) é uma micropartícula nanoestruturada de silicone porosa biocompatível e biodegradável que pode ser utilizada no tratamento das uveítes, permitindo,

também, a libertação de várias substâncias, como péptidos, moléculas químicas, anticorpos terapêuticos e proteínas na forma sustentada.(7)

Os **Lipossomas**, um tipo de nano ou micropartícula, são sistemas lipídicos vesiculares de 25 a 10000 nm, compostos por uma única camada fosfolipídica ou bicamadas concêntricas que aprisionam água no seu centro, formando uma cavidade aquosa. Têm um carácter anfifílico, pois retêm fármacos hidrofílicos (ficam encapsulados na fase aquosa), como lipofílicos (ficam incorporados na fase lipídica). Apresentam uma excelente biocompatibilidade, são biodegradáveis e não se associam a toxicidade, dado que os seus componentes lipídicos são semelhantes às membranas biológicas. Estes sistemas podem ter atividade terapêutica tanto no segmento anterior do olho quanto no posterior. Constituem os primeiros veículos transportadores de fármacos a ser utilizados em injeções intravítreas, tendo vindo a ser investigados desde a década de 70. Como têm a capacidade de promover a libertação farmacológica prolongada, aumentam o tempo de semi-vida e evitam a sua rápida eliminação da cavidade vítrea. A formulação lipossómica tem menos efeitos tóxicos do que a forma nativa, permitindo, desta forma, a administração de doses intravítreas mais elevadas. Foi já demonstrado o seu potencial de administração de péptido intestinal vasoativo (PIV), um imunomodulador envolvido na regulação da resposta imunitária ocular, para o tratamento da inflamação intravítrea. Este neuropéptido interage com muitos tipos celulares associados à inflamação, incluindo células endoteliais, macrófagos e linfócitos. Foi verificada uma rápida eliminação da cavidade vítrea pela circulação linfática. Face a esta questão, os lipossomas foram dispersos num gel de ácido hialurónico, um dos principais constituintes do humor vítreo que, por ter viscosidade, garante a retenção do fármaco no vítreo por um período de uma semana. Assim sendo, a adição de ácido hialurónico aumentou ainda mais a eficácia e duração do PIV lipossómico. Esta formulação foi utilizada em ratos com uveítes.(7,81,87)

O sistema de administração **Verisome®** pode apresentar vários tipos de formulações, como gel, líquido ou sólido, consoante as necessidades clínicas específicas. É bastante versátil, permitindo realizar a veiculação de pequenas moléculas, péptidos, proteínas, anticorpos monoclonais e acetato de triamcinolona. Pode ser injetado no vítreo através de uma agulha de calibre 30, sendo que o material administrado coalesce numa esfera que se aloja na câmara posterior do olho, onde se vai degradando lentamente em simultâneo com a libertação do fármaco. É biodegradável e fornece a libertação farmacológica prolongada e controlada por um período de até um ano. Além disso, permite que o clínico avalie visualmente com alguma precisão a evolução da terapêutica, pois à medida que o fármaco é libertado, o sistema de entrega vai diminuindo de tamanho. Esta nova tecnologia proporciona, também, uma maior flexibilidade do tratamento, pois poder-se-á administrar doses específicas para cada doente, optando-se por uma terapêutica individualizada e direcionada para determinadas necessidades específicas. Este método de administração do fármaco

demonstrou-se eficaz, bem tolerado e não se registaram complicações significativas relacionadas com a injeção.(7,37)

O **Cortiject®** é uma emulsão injetável que contém um pró-fármaco corticosteróide (dexametasona) patenteado e ativado pelo tecido. Uma vez libertado, o pró-fármaco é ativado pelas enzimas ao nível da retina e corioideia (não estão presentes no humor vítreo ou aquoso). Uma única injeção intravítrea fornece libertação sustentada do corticosteróide por um período de 6 a 9 meses, evitando efeitos secundários como glaucoma e cataratas.(7,88)

Um número considerável de casos de uveíte é dependente de corticosteróides, pelo que o principal objetivo é limitar o seu uso ao máximo possível, mantendo a remissão. Quando as quantidades diárias de corticosteróides excedem a dose de 0,2 mg/kg/dia exigida para prevenir a recorrência da uveíte, é essencial a implementação de agentes imunomoduladores, pela sua atividade anti-inflamatória e por serem poupadores de corticosteróides, evitando complicações inevitáveis do seu tratamento prolongado.(29,38)

7.3. Terapêutica Imunomoduladora

Apesar de os corticosteróides serem a terapêutica central na inflamação ocular como a uveíte, em muitos dos doentes a gravidade da doença, a afeção bilateral e associação a condição sistémica, a presença de efeitos colaterais importantes, a ineficácia no controlo da doença com doses aceitáveis e a imposição de elevada dosagem a nível sistémico, suporta a necessidade de recorrer a formas alternativas, com o recurso a outros fármacos imunossupressores (Quadro IV).(1,35)

Contudo, os mesmos também não estão isentos de eventos secundários, apesar de menos desfavoráveis que os dos corticosteróides, pelo que deverão ser instituídos de modo individualizado, sendo assegurada uma monitorização rigorosa regular.(15,23,35)

Os efeitos adversos principais compreendem, então, um risco relativo de desenvolvimento de doença maligna 1,5 vezes superior (linfoma, leucemia, neoplasia vesical), aumento do risco de infeção e maior probabilidade de insuficiência medular, adrenal e gonadal.(29)

Nesta categoria incluem-se os antimetabolitos (azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetil), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) e agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil).(20,29)

7.3.1. Antimetabolitos

São a terapêutica imunomoduladora inicial mais usada nas uveítes. Atuam sobre vias enzimáticas, impedindo a sua conclusão. Para a uveíte anterior, o mais utilizado foi o metotrexato, enquanto que o micofenolato foi o mais comumente empregue na uveíte intermédia, posterior e panuveíte.(35)

Metotrexato

Atua inibindo a replicação do DNA (ácido desoxirribonucleico) e a transcrição do RNA (ácido ribonucleico), diminuindo as respostas imunes celular e humoral, sendo um análogo do ácido fólico e inibidor da dihidrofolato redutase.(38) Com grande frequência, tem um papel importante na Reumatologia como DMARD. Em doses elevadas, também tem aplicação no tratamento da patologia oncológica.(30) O primeiro relato da sua utilidade nas uveítes surgiu em 1965. A dose inicial recomendada é de 0,15 mg/kg/semana e é necessário uma duração de tratamento de cerca de dois meses para deteção do seu efeito completo. Pode ser administrado por via subcutânea ou oral, sendo que a primeira permite melhor absorção e tem menos efeitos colaterais gastrointestinais. Estes podem, ainda, ser minimizados com 1 mg diário de ácido fólico.(38) Outros efeitos secundários de maior relevância incluem: risco de malignidade, toxicidade hepática, supressão medular e pneumonite intersticial. Apresenta, também, teratogenicidade em idade fértil.(35)

Azatioprina

Desenvolvida no final dos anos 50, é um análogo sintético da purina que interfere na replicação do DNA e na transcrição do RNA, inibindo-as. A nível da Oftalmologia, é utilizada no tratamento da rejeição de enxerto corneano e nas uveítes. É normalmente prescrita numa dose de 2 a 3 mg/kg/dia por via oral, devendo ser ajustada com base na resposta clínica e efeitos colaterais. Os sintomas gastrointestinais são os mais frequentes. Além destes, pode ainda provocar supressão medular e hepatotoxicidade.(35,38)

Micofenolato de Mofetil

Tem como função inibir seletivamente a inosina monofosfato desidrogenase, interrompendo a via de síntese *de novo* de purinas. Além disso, suprime a síntese de anticorpos, prejudica a adesão celular ao endotélio vascular e interfere com a quimiotaxia dos linfócitos. A dose recomendada na uveíte é de 2 a 3 g/dia. Tem efeitos colaterais gastrointestinais associados, além de teratogenicidade comprovada.(35)

7.3.2. Inibidores da Calcineurina

Atuam pela inibição das células T e são frequentemente utilizados em doentes transplantados.(20) Em monoterapia têm um sucesso inferior aos antimetabolitos, sendo considerados um agente de segunda linha ou adjuvantes da terapêutica com estes últimos.(35)

Ciclosporina

É o agente mais utilizado como inibidor da ativação de células T. Em inflamação ocular, a dose diária recomendada varia de 2 a 5 mg/kg.

Como efeitos colaterais, apresenta cefaleias, parestesias, tremores, dispepsia, nefrotoxicidade e hipertensão arterial.(35) Em alguns países europeus ainda é o único imunossupressor aprovado para a uveíte.(38)

Tacrolimus

Inibe a ativação dos linfócitos T4. Há ainda pouca experiência da sua utilização na uveíte, contudo, assume-se uma eficácia semelhante à ciclosporina.(38) A dose inicial recomendada é de 0,05 mg/kg/ dia. Toxicidade renal, sintomas neurológicos, gastrointestinais e hiperglicemia foram os efeitos secundários descritos. Comparativamente aos eventos adversos da ciclosporina, tem melhor perfil de segurança.(29,35)

7.3.3. Agentes Alquilantes

São os mais eficazes no controlo da inflamação, apesar da sua associação a maior toxicidade. Constituem-se como uma boa alternativa nos casos refratários à terapêutica convencional, mas têm vindo a entrar em desuso pela introdução de novos agentes, como os biológicos.(35)

Ciclofosfamida

É um agente alquilante do tipo mostarda nitrogenada que tem aplicabilidade nas condições autoimunes e como quimioterápico. O seu papel nas uveítes está reservado para os casos refratários e de maior gravidade. A dose oral é de 1 a 3 mg/kg/dia, sendo ajustada consoante a resposta clínica, contagem linfocitária e toxicidade. Comparativamente a outros agentes poupadores de esteróides, tem grau de remissão superior. Como efeito colateral importante apresenta supressão medular reversível e dose-dependente, cistite hemorrágica, atrofia testicular, azoospermia, falência ovárica, além de teratogenicidade, alopecia, náuseas,

vômitos. Pelo risco associado de neoplasias (tumor vesical, leucemia, linfoma, tumor cutâneo), a sua utilização deverá ser limitada até um ano, no máximo.(35,38)

Clorambucil

É uma mostarda nitrogenada com mecanismo de ação semelhante à ciclofosfamida. Atua principalmente nas células B e afeta a replicação do DNA e a transcrição do RNA.

A dose única diária recomendada é de 0,1 a 0,2 mg/kg (6 a 12 mg/dia), podendo também optar-se por um regime escalonado com doses crescentes de 2 mg a cada semana, até obtenção de resposta satisfatória. Uma remissão a longo prazo, isenta de fármacos, após 6 a 24 meses de tratamento foi reportada em estudos realizados nas uveítes. Os seus efeitos secundários são compartilhados com a ciclofosfamida. Contudo, alopecia e toxicidade vesical não estão descritas.(35,38)

7.4. Terapêutica com Agentes Biológicos

A disponibilidade de agentes biológicos para o tratamento da patologia ocular alterou os padrões de abordagem terapêutica da uveíte não infecciosa.(15)

Estes são produzidos por tecnologia de DNA recombinante, sendo a sua ação dependente da compreensão do mecanismo molecular envolvido na patogénese. São selecionados nos casos em que a terapêutica imunossupressora convencional máxima fracassou ou foi mal tolerada (uveíte refratária).(29)

Aqueles mais utilizados e com maior experiência clínica são os anticorpos monoclonais anti-TNF, como o infliximab e o adalimumab e o recetor solúvel do TNF, o etanercept, embora este último tenha evidenciado menor eficácia e baixa taxa de sucesso, parecendo estar relacionado com o desenvolvimento de episódios de uveíte de novo.(29,35) O golimumab, um bloqueador TNF- α relativamente recente, também demonstrou eficácia nas uveítes.(35)

O infliximab e o adalimumab têm apresentado taxas de sucesso terapêutico elevadas na literatura publicada, o que permite a redução e eventual suspensão da corticoterapia e dos imunossupressores, associada a poucos efeitos laterais nefastos.(38)

Recomendações recentes da Sociedade Americana das Uveítes sugerem a aplicação eficaz do infliximab ou adalimumab como primeira linha no tratamento da doença de Behçet, com resultados satisfatórios no prazo de alguns dias.(73)

Há evidência de que a associação de infliximab com azatioprina e/ou ciclosporina possa ser superior na remissão da inflamação comparativamente ao primeiro apenas em monoterapia.(29,38)

Além da sua aplicabilidade na doença de Behçet, estes agentes também podem ser eficazes no tratamento da inflamação ocular associada a outras patologias, nomeadamente a doença de Crohn, Artrite idiopática juvenil, Artrite Reumatoide, Espondilartropatia e Sarcoidose.(38)

A reativação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* latente é um dos potenciais efeitos adversos relacionados com a utilização dos anticorpos anti-TNF- α , tal como o desenvolvimento de neoplasias, de que os linfomas são exemplos.(29)

Os agentes biológicos estão contraindicados na Esclerose Múltipla, por ter sido reportado anteriormente o desenvolvimento ou exacerbação de doença desmielinizante associada à sua utilização.(35)

Outros anticorpos monoclonais mais recentemente sugeridos na abordagem às uveítes refratárias incluem o daclizumab (anti IL-2), o tocilizumab (anti IL-6), o rituximab (anti-CD20) e o secucinumab (anti IL-17).(29)

Os restantes agentes biológicos existentes são essencialmente utilizados como terapêutica de resgate quando não é atingida uma resposta favorável com anti-TNF- α .(29)

Os interferões (IFNs) têm a capacidade de interceder na replicação, reduzindo a proliferação celular e alterando a imunidade, por influenciarem tanto respostas imunes inatas como adaptativas.(29,89)

A sua classificação distingue-os em tipo I (IFN- α e IFN- β) e tipo II (IFN- γ), com funções distintas.(89)

O IFN- α , por sua vez, foi aprovado inicialmente para o tratamento de hepatites virais, síndromas mieloproliferativas, alguns tumores sólidos e linfomas. Há alguns anos, a sua aplicabilidade expandiu-se, tendo demonstrado eficácia na terapêutica da doença de Behçet com envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior e na uveíte resistente ao tratamento *standard*.(29,90)

Numa série de casos realizada em 24 doentes com uveíte não infecciosa e EMC de longa duração e refratário ao tratamento com corticosteróides, a administração de IFN- α mostrou ser eficaz na prevenção da visão restante, de resposta rápida e com remissão em 87,5% dos indivíduos. Os resultados obtidos corroboram a hipótese de ser possível manter uma ausência prolongada de EMC com doses muito baixas de IFN.(90)

Os efeitos colaterais associados compreendem reações no local de injeção, leucopenia, alopecia, elevação das enzimas hepáticas e sintomas semelhantes aos gripais, de que são exemplos a febre, fadiga, sudorese, cefaleias, mialgias e artralguas, pelo que doentes cardíacos deverão ter uma monitorização apropriada. Quando se observa elevação das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase) cinco vezes o limite superior do normal,

então é necessária redução da dose de IFN. Geralmente, estes eventos adversos têm impacto cada vez mais diminuto à medida que o curso terapêutico vai progredindo.(89)

Apesar de estas terapêuticas apresentarem eficácia, o elevado custo e a associação a efeitos secundários indesejados limita a sua utilização nas uveítes de difícil controlo.

Quadro IV. Resumo das características de alguns imunossupressores nas uveítes.

Imunossupressor	Dose	Monitorização	Complicações	Considerações
	----- Início do efeito			
METOTREXATO	7,5-25 mg (1x / Sem.) ----- 2-12 Sem.	- Hemograma - Provas de função hepática (1-2 M)	- Intolerância GI - Fadiga - Hepatotoxicidade - Alopecia - Pneumonia intersticial - <i>Rash</i> - Mielossupressão	- Antimetabolito - Inibidor da diidrofolato redutase - VO - IM ou SC reduzem efeitos colaterais
AZATIOPRINA	1-3 mg/kg/dia ----- 4-12 Sem.	- Hemograma - Provas de função hepática (4-6 Sem.)	- Intolerância GI - Hepatotoxicidade - Mielossupressão	- Antimetabolito da purina - VO - (!) Alopurinol (mielotoxicidade)
CICLOSPORINA	2-5 mg/kg/dia (2x / dia) ----- 2-6 Sem.	- Medir PA - Creatinina (15/15 dias até estabilização da dose; após mensal)	- Nefrotoxicidade - Hipertensão - Hepatotoxicidade - Hirsutismo - Hiperuricemia - Mialgia - Parestesia - Hiperplasia gengival	- Inibidor da calcineurina e proliferação das células T - VO - Recomendar ingestão líquida
CICLOFOSFAMIDA	1-3 mg/kg/dia ----- 2-8 Sem.	- Hemograma - Análise SU (1x / Sem. Até estabilização da dose; após mensal)	- Mielossupressão - Cistite hemorrágica - Falência ovárica - Azoospermia - Alopecia - Náuseas e vômitos	- Agente alquilante - VO - Recomendar ingestão líquida

Quadro IV (continuação).

MICOFENOLATO DE MOFETIL	1 g 2x/ dia ----- 2-12 Sem.	- Hemograma - Provas de função hepática	- Intolerância GI - Leucopenia - Fadiga - Mialgia - Cefaleia	- Antimetabolito - Inibidor da Inosina monofosfato desidrogenase - VO - (!) IR e Dist. GI
INFLIXIMAB	3 mg/kg/dia (a cada 4-8 Sem.) ----- 1-8 Sem.	- Hemograma - Provas de função hepática	- Infecções - Linfoma - HS - Reações cutâneas	- Anti-TNF α - IV - CI: ICC - PPD (descartar TB latente antes do tratamento)
ADALIMUMAB	40 mg / 0,8 ml (a cada 1-2 Sem.; varia)	(Periodicidade variável)		- Anti-TNF α - SC - PPD (descartar TB latente antes do tratamento)

CI: Contraindicação; Dist.: Distúrbio(s); GI: Gastrointestinal; HS: Hipersensibilidade; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; IM: Intramuscular; IR: Insuficiência Renal; M: Mês(meses); PA: Pressão arterial; PPD: Prova Cutânea da Tuberculina / Prova de Mantoux; SC: Subcutâneo; Sem.: Semana(s); SU: Sedimento Urinário; TB: Tuberculose; VO: Via oral; (!): Interação/Atenção

7.5. Cirurgia

O tratamento não médico ou cirúrgico está reservado para os casos crônicos em que a terapêutica imunomoduladora sistêmica não corticosteróide foi ineficaz. A vitrectomia *pars plana* tem sido estudada como opção nos doentes com inflamação persistente e EM. Esta intervenção cirúrgica pode também ser necessária para diagnóstico e gestão da uveíte, contribuindo para definição da etiologia. Como sequela tardia tem-se a formação de cataratas. Dado não interferir na causa imunomediada subjacente ao desenvolvimento da uveíte, é considerada por muitos especialistas uma escolha de benefício temporário.(15)

Discussão

As uveítes inserem-se num grupo heterogéneo de patologias oculares e sistémicas potencialmente ameaçadoras da visão que afetam essencialmente uma população em idade ativa, com implicações económicas por perda de autonomia. Como tal, o seu tratamento é primordial e merecedor de investimento, sendo um dos maiores desafios em Oftalmologia, requerendo, na maioria dos casos, colaboração multidisciplinar. Uma das principais causas de perda visual, que ocorre principalmente aquando do acometimento do segmento posterior, é o desenvolvimento de EM, pelo que as principais finalidades incluem o controlo da inflamação ocular ativa e a prevenção de recorrências e sequelas futuras, compreendendo o mecanismo da resposta imune e travando a progressão patológica.

As opções terapêuticas das uveítes expandiram-se de forma avassaladora a partir da introdução dos corticosteróides no início da década de 50. Desde então, permanecem os agentes de primeira linha pela sua grande atratividade face às propriedades anti-inflamatórias e anti-angiogénicas. Podem ser administrados de forma sistémica (oral ou endovenosa) ou localmente (via tópica, periocular ou intravítrea). Apesar de amplamente utilizados não só em Oftalmologia como nos mais diversos ramos, a cronicidade inerente às uveítes não infecciosas exige o seu uso prolongado, o que poderá gerar eventos adversos oculares e/ou sistémicos importantes e custos elevados, inviabilizando a continuidade do tratamento, pelo que alternativas devem ser consideradas. Além disso, as barreiras oculares impedem o atingimento das concentrações farmacológicas necessárias.

A anatomia do olho faz dele um órgão propício ao tratamento regional. Com efeito, nos últimos anos, tem-se desenvolvido corticoterapias locais, preferencialmente por via intravítrea, tanto sob a forma de injeções, como através de sistemas implantados de libertação prolongada. Como aspetos positivos, apresentam elevada biodisponibilidade, menor toxicidade, rápido início de ação, maior duração de ação farmacológica e custo aceitável.

Por comparação dos resultados das investigações que serviram como base a esta revisão, as ilações gerais são de que a abordagem intravítrea tem-se revelado bastante promissora, por permitir contornar os obstáculos supracitados em muitos estudos. De facto, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da maioria das variáveis analisadas, sendo as mais comuns a AV e a espessura macular, o que lhes pode conferir eficácia superior à sistémica. Contudo, embora a evidência de vantagem inerente à via local, não foram excluídos eventos adversos, reportando-se com maior frequência o aumento da PIO e o desenvolvimento de cataratas, o que compromete de certa forma a sua segurança. Pode haver necessidade de cirurgia da catarata ou tratamento médico e/ou cirúrgico da elevação da PIO, comparativamente à terapêutica *standard*. Por outro lado, há isenção dos efeitos a nível dos vários órgãos e sistemas, constituindo um dos benefícios mais relevantes.

O implante de libertação lenta de dexametasona parece representar, atualmente, a opção mais favorável e também mais utilizada, permitindo uma distribuição ocular mais controlada de fármaco, facto que foi comprovado em inúmeros estudos. O acetonido de triamcinolona e o de fluocinolona, embora de menor potência, também são corticosteróides aplicados com alguma regularidade na prática clínica.

Quando a condição clínica o justificar, poder-se-ão associar fármacos imunomoduladores, também estes com efeitos secundários e necessidade rigorosa de monitorização. Acresce o facto de que a sua eficácia e perfil de segurança ainda não estão bem estabelecidos, sendo prudente reservá-los para casos de maior gravidade e verdadeiramente refratários. Contudo, os corticosteróides permanecem o tratamento base, daí a importância do tema explorado neste trabalho.

No entanto, pode descrever-se algumas limitações que possam ter comprometido a extrapolação de conclusões fidedignas. Verificou-se, então, que o facto de as uveítes serem um distúrbio heterogéneo (diferenças quanto à visão prévia, PIO basal, duração do tratamento anterior e diagnóstico) e de prevalência não muito comum, torna difícil a condução de ensaios clínicos randomizados prospetivos dos quais se possa efetuar uma avaliação crítica. De facto, devido à variabilidade etiológica, de duração e de evolução patológicas, existirão respostas distintas ao tratamento, condicionando os resultados. Poderá haver, ainda, muitos outros fatores de variação individual que podem levar a resultados díspares. O reduzido número de séries alargadas e a informação incompleta e de fraca consistência de alguns dos estudos, conferiram alguma dificuldade e complexidade na elaboração desta revisão.

Por forma a melhorar a qualidade da evidência científica atualmente disponível e obtenção de dados mais sólidos, novos ensaios clínicos e estudos deverão ser realizados, englobando uma amostra mais extensa e representativa. A informação necessária deverá ser colhida a longo prazo, para o estabelecimento de potenciais protocolos de orientação clínica num futuro próximo.

Apesar de a literatura médica ceder as ferramentas para um mais aprimorado julgamento clínico, com apresentação de inúmeros métodos alternativos com resultados globalmente satisfatórios (embora limitados), como no caso dos implantes e injetáveis intravítreos, a abordagem ideal ainda está por alcançar. Futuramente, sugere-se prosseguir com o desenvolvimento de implantes com maior duração de ação.

No presente momento, existem alguns ensaios clínicos em curso no âmbito desta temática. De referir que o surgimento da corticoterapia intravítrea constituiu um impulso e uma força-motriz para o desenvolvimento das terapêuticas locais, sendo atualmente campo de interesse e investigação.

Conclusão

O tratamento de modo individualizado das uveítes com recurso à corticoterapia é fundamental para o seu controlo adequado e deve ponderar-se os riscos e benefícios inerentes a cada modalidade. Isto depende da apresentação da uveíte, da etiologia, da clínica, da preferência do doente, além do custo e conveniência. Situações que se afigurem crónicas e que requeiram a utilização prolongada da farmacoterapia base ou a existência de efeitos adversos, podem inviabilizar o sucesso terapêutico. A decisão da sua utilização deve ser multidisciplinar e com envolvimento do doente. As alternativas apresentadas nesta revisão devem ser pensadas, debatidas e aperfeiçoadas, com vista a devolver a qualidade de vida e autonomia aos doentes.

Agradecimentos

Expresso aqui os meus mais sinceros agradecimentos a todos os que orientaram e que tornaram este trabalho e o meu percurso até aqui concretizável. Obrigada.

Aos que em mim depositaram confiança, fé e otimismo. Aos que nunca duvidaram da minha força de vontade, espírito de trabalho e empenho, mesmo quando eu própria hesitava e não acreditava que seria possível. Obrigada.

À minha família incrível (minha querida Mãe, Pai, Irmão e Avó) e à minha alma-gêmea, que são o meu verdadeiro refúgio e o meu porto de abrigo (mesmo à distância) e que me mostraram o que é amar incondicionalmente e sentir o melhor conforto do mundo. O apoio fundamental de todas as horas quando tudo parece ruir. É o que de melhor levo comigo para a vida e para o meu caminho pessoal e profissional. Obrigada.

Às minhas estrelas algures no céu, que não me verão cumprir este sonho, mas que sei que estarão certamente embebidos em orgulho imenso. Querido Avô e enorme amigo, a ti te agradeço os valores íntegros e bonitos transmitidos e a luz de incentivo; as minhas conquistas serão eternamente para ti, onde quer que te encontres. As nossas almas mantêm-se unidas, sorridentes e cúmplices para sempre. Obrigada.

Às pessoas especiais e amigas que comigo se cruzaram nesta caminhada. Às que conquistaram um lugar. Às que permanecem. Obrigada.

Muito obrigada.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos.”

(Eleanor Roosevelt)

Referências Bibliográficas

1. Goldhardt R, Rosen BS. Uveitic Macular Edema: Treatment Update. *Curr Ophthalmol Rep.* 2016;4(1):30–7.
2. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(57):1–7.
3. Smet MD De, Taylor SRJ, Zierhut M, Bodaghi B, Miseroocchi E, Murray PI, et al. Understanding uveitis : The impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:452–70.
4. Pohlmann D, vom Brocke GA, Winterhalter S, Steurer T, Thees S, Pleyer U. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis. A Single-Center Experience. *Am Acad Ophthalmol.* 2018;125(7):1088-1099.
5. Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-morell F. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2015;16:18778–95.
6. Kempen JH, Natta MLVAN, Altaweel MM, Dunn JP, Jabs DA, Lightman SL, et al. Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1133–41.
7. Lin P, Suhler EB, Rosenbaum JT. The Future of Uveitis Treatment. *Am Acad Ophthalmol.* 2014;121(1):365–76.
8. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Am Acad Ophthalmol.* 2018;125(2):193–202.
9. Ray A, Hadji H, Mitra R, Pal D, Mitra AK. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;6(6):735–54.
10. Shah KK, Majumder PD, Biswas J. Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2018;1060–73.
11. Rafael J, Dias DO, Nunes RP, Goldhardt R. New Drugs and New Posterior Delivery Methods in CME. *Curr Ophthalmol Rep.* 2017;5(2):160–8.
12. Mikhail M, Sallam A. Novel Intraocular Therapy in Non-infectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye. *Med Hypothesis, Discov Innov Ophthalmol J.* 2013;2(4):113–120.
13. Lee DJ. Intraocular Implants for the Treatment of Autoimmune Uveitis. *J Funct Biomater.* 2015;6:650–66.
14. Cabrera M, Yeh S, Albin TA. Sustained-Release Corticosteroid Options. *J Ophthalmol.* 2014, Article ID 164692.

15. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Am Acad Ophthalmol.* 2018;125(5):757-773.
16. Bena J, Srivastava SK, Ganapathy PS, Lowder CY, Arepalli S, Baynes K, et al. Treatment Duration and Side Effect Profile of Long-Term Use of Intravitreal Preservative-Free Triamcinolone Acetonide in Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2018;194:63–71.
17. Guly CM, Forrester J V. Investigation and management of uveitis. *BMJ.* 2010;341:821–6.
18. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016;1:1–17.
19. Zola M, Briamonte C, Lorenzi U, Machetta F, Grignolo FM, Fea AM. Treatment of refractory uveitic macular edema: results of a first and second implant of long-acting intravitreal dexamethasone. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1949–1956.
20. Metzinger JL, Foster CS. Emerging therapies for the treatment of uveitis: clinical trial observations. *Clin Investig (Lond).* 2013;3(10):951–966.
21. González MM, Solano MM, Porco TC, Oldenburg CE, Acharya NR, Lin SC, et al. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018;8(6):4–11.
22. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, Betts KA, Tari S, Camez A, et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *Am Acad Ophthalmol.* 2017;124(12):1799–1807.
23. Brady CJ, Villanti AC, Law HA, Rahimy E, Reddy R, Sieving PC, et al. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Libr.* 2016;(2).
24. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA. The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial: Rationale, Design and Baseline Characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2011;149(4):550–561.
25. Trusko BE, Thorne JE, Dick AD, Gangaputra S, Nussenblatt R, Okada A, et al. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a Clinical Evidence Base Utilizing Informatics Tools and Techniques. *Methods Inf Med.* 2013;52:259–265.
26. Lisboa M, Santos A, Vieira L, Rosa R, Cardoso M, Domingues I. Análise Retrospectiva e Caracterização Epidemiológica de 151 casos de Inflamação Ocular. *Soc Port Oftalmol.* 2013;37(4):273–282.

27. Lightman S, Jr RB, Naik RK, Lowder C, Foster CS, Rentz AM, et al. Vision-Related Functioning Outcomes of Dexamethasone Intravitreal Implant in Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4864–4870.
28. Bansal R, Gupta V, Gupta A. Current approach in the diagnosis and management of panuveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(1):45–54.
29. Fardeau C, Champion E, Massamba N, Lehoang P. Uveitic macular edema. *Nat Publ Gr.* 2016;30(10):1277–1292.
30. Ng D, Mohamed S, Chu WK, Luk FO, Chan CKM. Update on the management of non-infectious uveitis. *Hong Kong J Ophthalmol.* 2016;20(3):95–105.
31. Sudharshan S, Ganesh SK, Biswas J. Current approach in the diagnosis and management of posterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(1):29–43.
32. Johnson MW. Perspective Etiology and Treatment of Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(1):11–21.
33. Taylor S, Lightman S, Sugar E, Jaffe G, Freeman W, Altaweel M, et al. The impact of macular oedema on visual function in intermediate, posterior and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(3):171–181.
34. Tomkins-netzer O, Talat L, Bar A, Lula A, Taylor SRJ, Joshi L, et al. Long-Term Clinical Outcome and Causes of Vision Loss in Patients with Uveitis. *Am Acad Ophthalmol.* 2014;121(12):2387–2392.
35. Uchiyama E, Papaliodis GN, Lobo A, Sobrin L. Side-Effects of Anti-Inflammatory Therapy in Uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(5–6):456–467.
36. Barry RJ, Lee RW, Murray PI, Denniston AK. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1891–1911.
37. Wang J, Jiang A, Joshi M, Christoforidis J. Drug Delivery Implants in the Treatment of Vitreous Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;1–8.
38. Siddique SS, Shah R, Suelves AM, Foster CS. Road to remission: a comprehensive review of therapy in uveitis. 2011;20(11)1497–1515.
39. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2013;9(30)1–25.
40. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy — side effects and their management. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:704–708.
41. Jaffe GJ, Mccallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term Follow-up Results of a Pilot Trial of a Fluocinolone Acetonide Implant to Treat Posterior Uveitis. *Am Acad Ophthalmol.* 2005;112(7):1192–1199.

42. Rossetto JD, Nascimento H, Fernandes DDPG, JR. RB, Muccioli C. Treatment of cystoid macular edema secondary to chronic non-infectious intermediate uveitis with an intraocular dexamethasone implant. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(3):190–193.
43. Das-Bhaumik RG, Jones NP. Low-dose intraocular triamcinolone injection for intractable macular oedema and inflammation in patients with uveitis. *Nature.* 2006;20:934–937.
44. Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in Drug Delivery to the Posterior Segment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):233–239.
45. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J. Intravitreal Triamcinolone-Induced Elevated Intraocular Pressure Is Associated with the Development of Posterior Subcapsular Cataract. *Am Acad Ophthalmol.* 2005;112(1):139–143.
46. Nentwich MM, Ulbig MW. The Therapeutic Potential of Intraocular Depot Steroid Systems - Developments Aimed at Prolonging Duration of Efficacy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(37):584–590.
47. Mindel J, Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA. Triamcinolone Acetonide in Ocular Therapeutics. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(5):503–522.
48. Goldstein DA, Parekh A, Srivastava S, Bena J, Albin T, Nguyen QD. Risk Factors Associated With Intraocular Pressure Increase in Patients With Uveitis Treated With the Fluocinolone Acetonide Implant. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):568–573.
49. Thorne JE, Ph D. Post-operative outcomes following fluocinolone acetonide implant surgery in patients with Birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis. *Retina.* 2013;33(8).
50. Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, Paggiarino DA, Riedel GE. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment - Twelve-Month Results. *Am Acad Ophthalmol.* 2019;126(4):601–610.
51. Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA. 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):1916–1926.
52. Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, Holbrook JT, Thorne JE, Jabs DA, et al. Quality of Life and Risks Associated with Systemic Anti-inflammatory Therapy Versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate, Posterior or Panuveitis: 54 month results of The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. *Ophthalmology.* 2016;122(10):1976–1986.

53. Sangwan VS, Pearson PA, Paul H, Comstock TL. Use of the Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for the Treatment of Noninfectious Posterior Uveitis : 3-Year Results of a Randomized Clinical Trial in a Predominantly Asian Population. *Ophthalmol Ther.* 2015;4(1):1–19.
54. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of Posterior Uveitis With a Fluocinolone Acetonide Implant - Three-Year Clinical Trial Results. *JAMA Ophthalmol.* 2008;126(9):1191–1201.
55. Jaffe GJ, Lin P, Keenan RT, Ashton P, Skalak C, Stinnett SS. Injectable Fluocinolone Acetonide Long-Acting Implant for Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis - Two-Year Results. *Am Acad Ophthalmol.* 2016;123(9):1940–1948.
56. Itty S, Callanan D, Jones R, Pecen P, Martel J, Jaffe GJ. Spontaneous Dislocation of Fluocinolone Acetonide Implant Pellets From Their Suture Struts. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):868–876.
57. Weber LF, Marx S, Auffarth GU, Scheuerle AF, Tandogan T, Mayer C, et al. Injectable 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2019;9(3).
58. EyePoint Pharmaceuticals US. Yutiq - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 7]. Disponível em: <https://yutiq.com/wp-content/uploads/2019/01/YUTIQ-USPI-20181120.pdf>
59. EyePoint Pharmaceuticals US. EyePoint Pharmaceuticals Receives FDA Approval of YUTIQ™ (fluocinolone acetonide intravitreal implant) 0.18 mg [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 7]. Disponível em: investors.psvida.com/news-releases/news-release-details/eyepoint-pharmaceuticals-receives-fda-approval-yutiqt#
60. Reibaldi M, Longo A. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2359–2372.
61. Miserochi E, Pastore MR, Bandello F, Modorati G. Dexamethasone Intravitreal Implant: An Effective Adjunctive Treatment for Recalcitrant Noninfectious Uveitis. *EURETINA.* 2012;228:229–233.
62. Agarwal A, Handa S, Aggarwal K, Sharma M, Singh R, Sharma A, et al. The Role of Dexamethasone Implant in the Management of Tubercular Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;00(00):1-9.
63. Hunter; RS, Lobo A. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1613–1621.
64. Foster CS, Arcinue CA, Cerón OM. A Comparison Between the Fluocinolone Acetonide (Retisert) and Dexamethasone (Ozurdex) Intravitreal Implants in Uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;00(0):1-7.

65. Travassos A, Proença D, Regadas I, Pires I, Travassos A, Proença R. Implante Intravítreo de Dexametasona: Os Nossos Primeiros 100 Casos. *Rev da Soc Port Oftalmol.* 2012;36(4):365–373.
66. Kapoor KG, Colchao JB. Safety Of Consecutive Same-day Bilateral Intravitreal Dexamethasone Implant (OZURDEX). *Retin Cases 6 Br Reports.* 2017;0(0):1–3.
67. Fabiani C, Lopalco G, Vannozzi L, Vitale A, Emmi G, Bacherini D, et al. Systemic Steroid Sparing Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Chronic Noninfectious Uveitic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;00(00):1–7.
68. Ratra D, Barh A, Banerjee M, Ratra V, Ratra D. Safety and Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant for Refractory Uveitic Macular Edema in Adults and Children. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;00(00):1–7.
69. Miserochi E, Berchicci L, Iuliano L, Modorati G, Bandello F. Dexamethasone intravitreal implant in serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:327–332.
70. Palla S, Biswas J, Nagesha CK. Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:767–770.
71. Garweg JG, Baglivo E, Pfau M, Pfister IB, Michels S, Zandi S. Response of Postoperative and Chronic Uveitic Cystoid Macular Edema to a Dexamethasone-Based Intravitreal Implant (Ozurdex). *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;00(00):1-9.
72. Pelegrín L, Maza M de la, Molins B, Ríos J, Adán A. Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis. *Nature.* 2015;29:943–950.
73. Fabiani C, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Bacherini D, Guerriero S, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant as an Adjunct Weapon for Severe and Refractory Uveitis in Behçet's Disease. *Isr Med Assoc J.* 2017;19:415–419.
74. Cao JH, Mulvahill M, Zhang L, Joondeph BC, Dacey MS. Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Persistent Uveitic Macular Edema in the Absence of Active Inflammation. *Am Acad Ophthalmol.* 2014;121(10):1871–1876.
75. Madi HA, Morgan SJ, Ghosh S. Corneal graft failure due to migration of Ozurdex™ implant into the anterior chamber. *Am J Ophthalmol Case Reports.* 2017;8:25–27.
76. Kapoor KG, Wagner MG, Wagner AL. The Sustained-Release Dexamethasone Implant: Expanding Indications in Vitreoretinal Disease. *Semin Ophtalmol.* 2015;30(5–6):475–481.
77. Kang H, Lee MW, Ho S, Koh HJ, Lee SC, Kim M. The clinical outcomes of surgical management of anterior chamber migration of a dexamethasone implant (Ozurdex®). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1819–1825.

78. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, et al. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema - The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Am Acad Ophthalmol.* 2019;126(2):283–295.
79. Goldstein DA, Do D, Noronha G, Kissner JM, Sunil K, Nguyen QD. Suprachoroidal Corticosteroid Administration: A Novel Route for Local Treatment of Noninfectious Uveitis. *tvst - Clin Trials.* 2016;5(6):4–11.
80. Loewenstein A. The suprachoroidal space: from potential space to a space with potential. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:173–178.
81. Haghjou N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained Release Intraocular Drug Delivery Devices for Treatment of Uveitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(4):317–329.
82. Weng Y, Liu J, Jin S, Guo W. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. *Acta Pharm Sin B.* 2017;7(3):281–291.
83. Gibson JM, Ed F, Mcginnigle S. Recent Advances in Topical Therapeutics for Vitreoretinal Diseases. *US Ophthalmic Rev.* 2015;8(1):2–7.
84. Short BG. Safety Evaluation of Ocular Drug Delivery Formulations: Techniques and Practical Considerations. *Toxicol Pathol.* 2008;36:49–62.
85. Lp J. A Summary of Recent Advances in Ocular Inserts and Implants. *J Bioequiv Availab.* 2017;9(1):320–323.
86. De Kozak Y, Andrieux K, Villarroya H, Klein C, Thillaye-Goldenberg B, Naud M, et al. Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol.* 2004;34:3702–3712.
87. Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, Mitra AK. Recent Applications of Liposomes in Ophthalmic Drug Delivery. *J Drug Deliv.* 2011.
88. Kuno N, Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. 2011;3:193–221.
89. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferons and their potential in the treatment of ocular inflammation. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:559–566.
90. Deuter CME, Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Doycheva G, Zierhut M, et al. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular edema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2010;93(7):906-n/a.