

A eficácia do adalimumabe no tratamento da uveíte

The efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis

La eficacia de adalimumab en el tratamiento de la uveítis

Recebido: 21/01/2024 | Revisado: 31/01/2024 | Aceitado: 03/02/2024 | Publicado: 06/02/2024

Liana Andrade Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6267-1163>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: lianaandradeoli@gmail.com

Larissa Albuquerque Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8487-8061>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: lalaakina89@gmail.com

Leticia Fernandes Barroso

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7402-6346>
Universidade Católica de Brasília, Brasil
E-mail: leticiafbarroso@gmail.com

Alexis Galeno Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2064-9320>
Fundação Leiria de Andrade, Brasil
E-mail: alexisgaleno@gmail.com

Resumo

A uveíte é a inflamação do trato uveal. As principais manifestações são a hiperemia ocular, fotofobia, dor ocular, visão turva, pupila irregular e nódulos inflamatórios na superfície anterior da íris. Atualmente, o tratamento da uveíte é associado ao uso de corticosteroides. O Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal humano de comprimento total, que está envolvido na cascata de inflamação intraocular, sendo eficaz na supressão de uveíte, permitindo uma redução significativa na carga de imunossupressão e na dosagem de corticosteroide associado. Neste estudo, realizamos uma meta-análise com o objetivo avaliar a eficácia do uso do ADA no tratamento da uveíte não-infecciosa intermediária, posterior e panuveítes. Um estudo de revisão sistemática da literatura que abordou pesquisas publicadas no período de 2016 a 2021. Nossa revisão sistemática, selecionou um total de 60 artigos e, dentre estes, foram utilizados 12 com diversas abordagens metodológicas, com faixas etárias e amostras populacionais variadas. Dentro do nosso estudo, todos os 12 artigos selecionados demonstraram, de maneira geral, uma boa eficácia e segurança da terapia biológica com o ADA, principalmente em terapia combinada e direcionado a cronicidade e refratariedade da doença associado a evidências em padrão de melhora de todos ou da maioria dos desfechos avaliados.

Palavras-chave: Uveíte; Adalimumabe; Corticoide; Inflamação.

Abstract

Uveitis is inflammation of the uveal tract. The main manifestations are ocular hyperemia, photophobia, ocular pain, blurred vision, irregular pupil and inflammatory nodules on the anterior surface of the iris. Currently, the treatment of uveitis is associated with the use of corticosteroids. Adalimumab (ADA) is a full-length human monoclonal antibody, which is involved in the intraocular inflammation cascade, being effective in suppressing uveitis, allowing a significant reduction in the immunosuppression burden and associated corticosteroid dosage. In this study, we performed a meta-analysis with the aim of evaluating the effectiveness of using ADA in the treatment of non-infectious intermediate and posterior uveitis and panuveitis. A systematic literature review study that addressed research published between 2016 and 2021. Our systematic review selected a total of 60 articles and, among these, 12 were used with different methodological approaches, with age groups and samples varied populations. Within our study, all 12 selected articles demonstrated, in general, a good efficacy and safety of biological therapy with ADA, mainly in combined therapy and aimed at the chronicity and refractoriness of the disease associated with evidence on a pattern of improvement in all or most of the outcomes assessed.

Keywords: Uveitis; Adalimumab; Corticosteroids; Inflammation.

Resumen

La uveítis es la inflamación del tracto uveal. Las principales manifestaciones son hiperemia ocular, fotofobia, dolor ocular, visión borrosa, pupila irregular y nódulos inflamatorios en la superficie anterior del iris. Actualmente, el tratamiento de la uveítis se asocia al uso de corticoides. Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal humano de longitud completa, que participa en la cascada de inflamación intraocular, siendo eficaz en la supresión de la uveítis, permitiendo una reducción significativa de la carga de inmunosupresión y la dosis de corticosteroides asociada. En este

estudio, realizamos un metanálisis con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de ADA en el tratamiento de la uveítis y panuveítis intermedia y posterior no infecciosa. Estudio de revisión sistemática de la literatura que abordó investigaciones publicadas entre 2016 y 2021. Nuestra revisión sistemática seleccionó un total de 60 artículos y, entre estos, 12 fueron utilizados con diferentes enfoques metodológicos, con grupos de edad y muestras poblacionales variadas. Dentro de nuestro estudio, los 12 artículos seleccionados demostraron, en general, una buena eficacia y seguridad de la terapia biológica con ADA, principalmente en terapia combinada y dirigida a la cronicidad y refractariedad de la enfermedad asociada con evidencia de un patrón de mejoría en todos o la mayoría de los resultados evaluados.

Palabras clave: Uveítis; Adalimumab; Corticosteroides; Inflamación.

1. Introdução

Uveíte é a inflamação do trato uveal (camada vascular média dos olhos). Pode ser categorizado em anterior (câmara anterior), intermediária (corpo ciliar e vítreo), posterior (retina e coróide) ou panuveíte (todas as camadas da úvea). E, de acordo com a sua etiologia, pode ser classificada em infecciosa ou não infecciosa (Airody, 2016). Representa um grupo de doenças inflamatórias que podem ocasionar deficiência visual e até cegueira caso não sejam tratadas adequadamente (Schwartzman, 2015).

A incidência anual de uveíte infecciosa varia de acordo com o país, situando-se em torno de 17 a 52 casos por 100.000 habitantes, e com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes por ano. São responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental (Nussenblatt et al., 1990; Burmester et al., 2013). As principais manifestações são a hiperemia ocular, fotofobia, dor ocular, visão turva, pupila irregular e nódulos inflamatórios na superfície anterior da íris (Balevic et al., 2016; Vallet et al., 2016).

Atualmente, o tratamento da uveíte é associado ao uso de corticosteroides. No entanto, alguns tipos de uveíte não infecciosas, especialmente aquelas que são refratárias, podem não responder satisfatoriamente (Durrani, 2014). O Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal humano de comprimento total amplamente utilizado na medicina que tem como alvo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que está envolvido na cascata de inflamação intraocular (Interlandi et al., 2014; García-De-Vicuña et al., 2013). Evidências têm mostrado que o ADA é eficaz na supressão de uveíte, permitindo uma redução significativa na carga de imunossupressão e na dosagem de corticosteroide associado (Bravo-Ljubetic et al., 2013; Magli et al., 2013).

Além disso, alguns artigos relatam o ADA como agente de primeira escolha para o manejo da uveíte secundária, dentre elas, destacam-se artrite idiopática juvenil (AIJ), espondilite anquilosante (EA), artrite reumatoide (AR), lúpus sistêmicos (LES) e mesmo como terapia de resgate após a falha de outros agentes anti-TNF α (Suhler et al., 2013; Rudwaleit et al., 2009). O seu uso pode oferecer um tratamento na redução da atividade inflamatória bem como na diminuição do uso de corticosteroides em doenças inflamatórias oculares, acarretando redução de efeitos adversos, como o aumento da pressão intraocular, durante o tratamento de uveíte não infecciosa (Norcia et al., 2021; Kunimi et al., 2021). Neste estudo, realizamos uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia do uso do ADA no tratamento da uveíte não-infecciosa intermediária, posterior e panuveítes.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura que abordou pesquisas publicadas no período de 2016 a 2021. Foram selecionados para essa revisão apenas artigos originais de revisão sistemática que investigaram os temas: o uso do ADA no tratamento da uveíte não-infecciosa intermediária, posterior e panuveíte. Para guiar esta revisão elaborou-se a seguinte questão: “Como o ADA pode oferecer um tratamento eficaz na redução da atividade inflamatória da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes?”.

Para a seleção dos artigos dessa revisão foi feito um levantamento na base de dados das bibliotecas eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE entre os meses de maio de 2022 a fevereiro de 2023 com o rastreamento específico por meio dos seguintes descritores:

“uveíte” ou “iridociclite” cruzada com “anti-TNF α ” ou “anti-fator de necrose tumoral alfa” ou “anti-TNF alfa” ou “inibidores de TNF alfa” e “Adalimumabe”. A uveíte não foi restringida pelas palavras “crônica”, “não infecciosa” e “autoimune” para ampliar o número de acervos na literatura.

Para compor essa revisão sistemática da literatura foram selecionados um total de 60 artigos relacionados ao tema e, dentre estes, foram utilizados 12 para a elaboração desse artigo, conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos elegidos na composição do estudo.

| Artigos | Autores |
|---|---------------------------|
| Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis | García-De-Vicuña C. et al |
| Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease – a case cohort interventional study | Sen, E. S. et al |
| A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis | Dobner, B. C. et al |
| Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study | Díaz-Llopis, M. et al |
| Efficacy of anti-TNF- α therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients | Mercier, A. E. et al |
| Adalimumab for the treatment of refractory noninfectious paediatric uveitis | Muñoz-Gallego, A. et al |
| Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review | Ming, S. et al |
| Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab | Simonini, G. et al |
| Adalimumab therapy for childhood uveitis | Vazquez-Cobian et al |
| Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial | Suhler EB et al |
| Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: visual III | Suhler, E. B. et al |
| Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients | Díaz-Llopis et al |

Fonte: Autores (2024).

Os autores que forneceram um suporte metodológico para a construção dessa revisão sistemática da literatura foram Rother et al., (2017); Mattos et al., (2015).

Os critérios de inclusão para a elegibilidade foram artigos originais, ensaios clínicos, estudos duplo-cego randomizados e não randomizados, séries de casos não controlados, estudos clínicos retrospectivos e estudos prospectivos abertos que descreviam de forma clara o acompanhamento clínico da doença por no mínimo 3 meses; estudos com pelo menos 5 pacientes com diagnóstico de uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveíte; e estudos em que os pacientes que estavam em curso crônico sob terapia imunossupressora e tratamento com corticoide sistêmico por pelo menos 3 meses e apresentavam uveíte refratária. Foram excluídos do estudo artigos repetidos, artigos incompletos, e os artigos que não atingirem os critérios de inclusão, sendo excluídos no total de 48 artigos. Conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados

Nossa revisão sistemática, selecionou um total de 60 artigos e, dentre estes, foram utilizados 12 com diversas abordagens metodológicas, com faixas etárias e amostras populacionais variadas.

3.1 Critérios de acompanhamento em geral, classificação das uveítes e das doenças correlacionadas

Em todos os estudos, os pacientes foram acompanhados por meio do histórico médico detalhado, fornecido no início, e foram submetidos a exame oftalmológico completo, que incluía acuidade visual com melhor correção em gráficos de estudo de retinopatia diabética de tratamento precoce (ETDRS), tonometria de aplanção de Goldmann, exame de lâmpada de fenda dos segmentos anterior e posterior, e oftalmoscopia indireta com olho dilatado. A tomografia de coerência óptica (OCT) e a angiofluoresceinografia eram realizados no início e no final das pesquisas de acompanhamento para visualizar possíveis complicações ou curvas de melhora, principalmente a respeito do edema de mácula (EM).

A uveíte foi classificada anatomicamente de acordo com a classificação do *International Uveitis Study Group* (IUSG) ou pelos critérios do *Standardization Uveitis Nomenclature* (SUN). Além disso, também foram realizadas avaliações sistêmicas para determinar a etiologia da uveíte, com exame físico geral, laboratorial e confirmação da reumatologia. Nos pacientes com AIJ, o diagnóstico foi feito de acordo com os critérios de classificação revistados de 2001 da *International League Against Rheumatism* (ILAR). A classificação em uveíte refratária foi definida como pacientes em tratamento com corticosteroides em combinação com outros fármacos imunossupressores, no qual foi fornecido o histórico de pelo menos uma recaída da doença em até um ano da inclusão no estudo ou que apresentava um tempo de doença maior ou igual a três meses. A uveíte não controlada foi definida como inflamação persistente pelos critérios do SUN de grau 1+ ou maior, em células da câmara anterior ou com doença de base associado ao EM cistóide, vitreíte, aumento de pressão intraocular ou desenvolvimento de catarata.

3.2 Variáveis de desfecho

Foram avaliados: acuidade visual, grau de inflamação ocular, carga de imunossupressão e redução de EM.

3.3 Critérios de avaliação

Acuidade visual (AV): A AV com melhor correção foi medida de acordo com o protocolo ETDRS adaptado pelo *Age Related Eye Disease Study*, em que uma alteração de três linhas (+ - 0,3 logMAR / + - 15 letras) foi escolhida como padrão de piora ou melhora da acuidade visual, pois conforme relatado em estudos de ensaio clínico, esses eram os números mínimos necessários para refletir uma alteração clínica significativa.

Grau de inflamação: A atividade inflamatória da câmara anterior e posterior foi pontuada de acordo com o protocolo internacional de pontuação de uveíte do grupo SUN. A inflamação foi pontuada separadamente para câmara anterior (células + alargamento) e vítreo (células + “neblina”) de grau 0 a 4. A piora foi definida como um aumento de duas etapas do nível da inflamação ou um aumento de grau 3+ a 4+, sendo também uma das definições adotadas para recidiva durante o seguimento. E a melhora foi definida com uma diminuição em dois estágios no nível de inflamação ou diminuição para grau 0.

Carga de imunossupressão: Foi avaliada com uma escala semiquantitativa para cada medicamento. Há esquemas de classificações com escalas que podem variar de 0 a 15 pontos, em monoterapia ou combinado, que leva em análise a carga total de imunossupressão por unidade de peso corporal por dia. A corticoterapia tópica ou periocular não foi classificada como carga de imunossupressão. Uma redução de 50% da carga foi considerada como uma redução significativa nas drogas imunossupressoras associadas.

Redução de edema macular: A espessura macular foi medida pelo OCT, e alterações na espessura média da retina foveal central de 1 mm foi a variável de desfecho que serviu para avaliar a redução do edema macular cistóide.

3.4 Protocolo de tratamento

A administração do ADA foi por injeção subcutânea (SC) de 20 - 40 mg, a depender do peso do paciente, a cada duas semanas durante o período de acompanhamento. Em crianças, entre 4 a 12 anos, as doses foram administradas conforme indicado pelo rótulo do produto, ou seja, 24 mg/m² de áreas superfície corporal até uma dose máxima de 40 mg SC a cada duas semanas.

A terapia com corticosteroides foi feita de preferência com prednisona, se sistêmico por via oral (VO) na dose de 1 - 2 mg/kg/dia, diminuída progressivamente a cada semana, com quantidades a depender de cada estudo, em média de 5 mg a menos se não houvesse evidência de inflamação, sendo definida uma redução significativa quando fosse em média 10 mg a menos da dose inicial. A terapia imunossupressora muitas vezes associada foi reduzida após a administração de uma certa quantidade de doses de ADA, que variava em torno de seis injeções SC, se possível, a 50% da dose inicial.

Os pacientes que receberam outro agente bloqueador de TNF- α tinham suas medicações suspensas com pelo menos um mês antes de receber a primeira dose do ADA. O infliximabe, foi administrado em uma injeção endovenosa (EV) de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, e depois a cada 6 - 8 semanas até o tempo do estudo. Já o metotrexato, eventualmente, foi feito em doses baixas (5 - 7,5 mg/ semana).

3.5 Efeitos Colaterais

Efeitos colaterais menores com frequência são observados, no local da injeção, é comum os pacientes referirem dor, eritema, erupção cutânea ou hemorragia em pequena quantidade. Também podem ser notados efeitos adversos mais graves, como infecções recorrentes, reativação da tuberculose, linfoma e exacerbação de doenças desmielinizantes (mais associado a pacientes com *pars planitis*), como esclerose múltipla e neurite óptica (Suhler et al., 2018; Simonini et al., 2011).

3.6 Estudos Comparativos

Dados comparativos dos estudos avaliados, conforme a Tabela 2.

Tabela 2 - Dados comparativos dos estudos avaliados.

| Estudo | Local | Tipo | Objetivo | Duração | Total Pacientes | Conclusão | Conclusões Adicionais |
|----------------------------------|---|---|--|--|-----------------------------------|---|--|
| García-De-Vicuña C. et al | Onze centros (Espanha e México) | Prospectivo aberto, não comparativo e multicêntrico | Avaliar a eficácia e a tolerabilidade do ADA no tratamento de crianças e adolescentes com uveíte em conjunto com AIJ. | 6 meses de seguimento | 39 | A terapia com o ADA por pelo menos seis meses foi associada a melhora dos sintomas e diminuição da atividade inflamatória nos 39 pacientes com uveíte refratária associada à AIJ, resultando em diminuição da inflamação intraocular, do EM e da carga média de imunossupressão. | Também permitiu uma redução na dose média de corticosteroides. |
| Sen, E. S. et al | Um centro do Reino Unido | Coorte prospectiva | Crianças com uveíte crônica não infecciosa refratária tratadas com ADA. | Janeiro de 2008 a fevereiro de 2021 | 17 | Melhora da inflamação intraocular em todos os pacientes em uso de ADA e refratários a outras medicações. Além disso, a inflamação da câmara anterior melhorou em 50% dos olhos após 3 meses. | 29% dos pacientes conseguiram interromper os esteroides tópicos por um período e 71% diminuíram a dose. |
| Dobner, B. C. et al | Três centros terciárias (Viena, Münster e Heidelberg) | Revisão retrospectiva de prontuários | Obter informações mais detalhadas sobre uma coorte maior de pacientes com diversos subconjuntos de uveíte e, assim, avaliar a eficácia do ADA | 87,9 semanas de seguimento | 60 | Mostrou efeito positivo em 82% dos pacientes com diferentes tipos de uveíte. Naqueles pacientes tratados com infliximabe (16,7%) e etanercepte (25%) e que tiveram resposta inadequada, foram efetivamente tratados com o ADA em 92% dos casos. | Reduziu a dose de prednisona em 30 (75%) dos 40 pacientes que foram tratados com prednisona adicional no início do tratamento com ADA. |
| Díaz-Llopis, M. et al | Hospital em Valência (Espanha) | Prospectivo | Pacientes que receberam ADA para uveíte não infecciosa que eram refratários a tratamentos com imunomoduladores e outros agentes mais novos | Abril 2005 a Outubro 2006 (um ano de seguimento) | 19 | Acuidade visual melhorou em 12 (31%) olhos de 38. O controle da inflamação foi alcançado em 12 (63%) em ambos os olhos. Houve resolução completa do EM em 18 de 33 olhos (54,54%). E por fim, 19 (100%) conseguiram reduzir pelo menos 50% de sua carga de imunossupressão basal. | O ADA mostrou-se ser um tratamento seguro, eficaz e bem tolerado para pacientes com uveíte crônica, não infecciosa e resistente a terapia. |
| Mercier, A. E. et al | Hospital em Bordeaux (França) | Monocêntrico Observacional Retrospectivo | Relato de experiência com o uso de anti-TNF α (infliximabe e ADA) em pacientes com uveíte não infecciosa recalcitrante, com foco nos tratamentos associados, segurança e efeitos colaterais | Janeiro 2010 a Outubro 2015 (um ano de seguimento) | 21 | Controle eficaz e sustentado da inflamação ocular com uma taxa de resposta de 80,9% no 3º mês, aumentando até um máximo de 94,7% no 6º mês, que depois pareceu estabilizar com 83,3% e 86,7% no 12º mês e > 12 meses respectivamente. No EM também houve redução, com diminuição de 26% no 6º mês e 32% no 12º mês. Bem como, verificou-se uma melhoria da BCVA ao longo dos meses, com melhora de 52,9% em 1 ano com a terapia anti-TNF α . | A preservação do corticoide foi obtida em 87,5% e a retirada completa em 37,5%. No mais, 76,5% não necessitaram de corticosteroides locais associado a terapia com TNF- α . |
| Muñoz-Gallego, A. et al | Um centro de unidade de Uveíte Pediátrica - Espanha | Série de casos retrospectivos | Uso do ADA para o tratamento de uveíte pediátrica não infecciosa grave e refratária. | 2008 a 2015 | 12 | O ADA conseguiu manter a remissão da uveíte por mais de um ano. Quase metade dos olhos houve melhora da acuidade visual e 11 pacientes de 12 tiveram melhora na atividade inflamatória. | Representou uma boa terapia alternativa em casos refratários ao tratamento convencional. |
| Ming, S. et al | Europa e Estados Unidos | Meta-análise e Revisão Sistemática (séries de casos observacional e não randomizados) | Avaliar sistematicamente a eficácia, segurança e tolerabilidade do ADA no tratamento de uveíte não infecciosa | Janeiro 2000 a setembro 2017 | 23 artigos (20 não ECRs e 3 ECRs) | Dez estudos administraram o ADA como agente anti-TNF α absoluto de 1ª linha, enquanto apenas 11,1% (dois estudos) usaram ADA como terapia de 1ª linha. Três estudos tiveram força de evidência II+ e os outros 17 tiveram força III de acordo com os critérios do SIGN. Verificou-se que o ADA pôde efetivamente controlar a piora da acuidade visual em 88,8%. Mostrou que retardou a falha no tratamento em cerca de 50-75% dos pacientes, especialmente quando combinado com o metotrexato. | Bom efeito poupador de corticosteroides e bem tolerado. Os resultados apoiaram a recomendação da medicação como a 1ª linha de escolha para terapia poupadora de corticoide em vários tipos de uveítes. |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|--|---|-------------------------------------|--|---|
| | | | | | | Além disso, descobriu-se que ser virgem de agentes anti-TNF α pode afetar a eficácia da medicação. | |
| Simonini, G. et al | Três centros terciários na Itália | Aberto Prospectivo, comparativo de série de casos | Paciente pediátricos com uveíte refratária tratados com ADA e infliximabe | Junho 2006 a Novembro 2008 (um ano de seguimento) | 33 (16 coorte ADA e 17 infliximabe) | Sugeriu-se que o ADA é mais eficaz do que o infliximabe em um período de 3 anos de tratamento da uveíte infantil com risco visuais, em relação ao tempo do primeiro surto, uma vez que a remissão foi alcançada. Durante o primeiro ano de tratamento ambas as medicações apresentaram a mesma eficácia, mas a longo prazo o ADA possuiu maior probabilidade de manter a remissão | O ADA é rapidamente eficaz e bem tolerado, representando um agente poupador de esteroides atraente e sem eventos adversos significativos, independente da doença subjacente associada. |
| Vazquez-Cobian et al | Um hospital nos EUA | Prospectivo aberto | Tratamento de crianças com uveítes idiopática ou associada à AIJ com uso de ADA | Janeiro 2003 a Maio 2005 | 14 | O ADA pode ser uma terapia útil para crianças com uveíte idiopática e associado ao AIJ. Mostrou que houve diminuição da inflamação ocular em 13 das 14 crianças, com resposta sustentada a terapia após uma média de 18 meses de tratamento. | Houve descontinuação ou diminuição da dosagem de outros agentes imunossupressores em 13 das 14 crianças tratadas. |
| Suhler EB et al | Três clínicas terciárias nos EUA | Ensaio clínico multicêntrico prospectivo | Avaliar a segurança e eficácia do ADA para tratamento de uveíte não infecciosa refratária. | Fevereiro 2008 a Setembro 2009 | 31 | Tratamento benéfico para muitos pacientes com uveíte refratária, com taxa de sucesso em 10 semanas de 68%. Embora a inflamação reduza o sucesso do tratamento em um ano para 39%, talvez limitado pela natureza refratária da população e dos critérios rígidos para o sucesso do tratamento. A redução relativa da eficácia foi contrabalanceada por um resultado superior em termo de segurança. | Obteve resultados superiores em termo de segurança quando comparados a outras drogas biológicas, com apenas 2 de 31 doentes a abortarem o estudo por efeito adverso significativo. |
| Suhler, E. B. et al | Vinte países | Fase três aberto, multicêntrico, não mascarado e não controlado | Avaliar a segurança e a eficácia do tratamento estendido com ADA em pacientes com panuveíte intermediária, posterior ou não infecciosa que completaram com sucesso os estudos VISUAL I ou II sem falha do tratamento | 78 semanas de seguimento | 371 | Houve controle de múltiplos sinais de inflamação uveítica no período avaliado. Os dados sugeriram que o ADA pode ser usado para uveítes intermediárias, posteriores e panuveítes como uma importante opção terapêutica, permitindo que os pacientes alcancem e mantenham o controle da doença a longo prazo com ou sem corticosteroides ou imunomoduladores adjuvantes. | Permitiu também uma diminuição substancial no uso de corticoides sistêmicos com uveíte ativa, diminuindo a dose média em mais de 80%, para menos de 3mg/dia, abaixo do limite clínico comumente aceito de 5 mg/dia. |
| Díaz-Llopis et al | Doze centros (Espanha e América Latina) | Prospectivo aberto, não comparativo e multicêntrico | Avaliar o ADA para tratamento de pacientes com uveíte bilateral ou unilateral, crônica, não infecciosa e refratária. | 6 meses de seguimento | 131 | A eficácia foi demonstrada por uma diminuição estatisticamente significativa da inflamação da câmara anterior e da cavidade vítrea. Além de ganho geral na acuidade visual, redução da espessura macular e diminuição da carga de imunossupressão nos pacientes avaliados com uveítes de diferentes etiologias. | A terapia com o ADA também permitiu uma redução significativa das terapias imunossupressoras concomitantes. |

Tabela de resultados comparativo entre os estudos analisados. ** Ensaio clínico randomizado (ECR). Fonte: Autores (2023).

4. Discussão

A uveíte é uma doença de difícil controle terapêutico devido à complexidade de sua fisiopatologia, visto que para amenizar a inflamação ocular, muitas vezes, torna-se necessário tratamentos a longo prazo e com terapêutica combinada (García-De-Vicuña et al., 2013; Mercier et al., 2018). Durante os últimos anos, os agentes bloqueadores do TNF- α tem sido usados para tratar uveíte refratária crônica na infância. Além disso, é utilizado como terapia de resgate após falha de outros agentes anti-

TNF α (García-De-Vicuña et al., 2013; Simonini et al., 2018; Muñoz-Gallego et al., 2017).

Dentro do nosso estudo, todos os 12 artigos selecionados demonstraram, de maneira geral, uma boa eficácia e segurança da terapia biológica com o ADA, principalmente em terapia combinada e direcionado a cronicidade e refratariedade da doença. Com evidências em padrão de melhora de todos ou da maioria dos desfechos avaliados, como acuidade visual (Ming et al., 2018; Muñoz-Gallego et al., 2017; Díaz-Llopis et al., 2012), grau de inflamação (García-De-Vicuña et al., 2013; Díaz-Llopis et al., 2012; Mercier et al., 2018; Sen et al., 2012), carga de imunossupressão e redução de EM (García-De-Vicuña et al., 2013; Díaz-Llopis et al., 2012; Mercier et al., 2018) mostrando-se, assim, ser um agente eficiente e bem tolerado a longo prazo, com relato de poucos efeitos adversos e mais associado a reações locais da aplicação.

Isso demonstra que a terapêutica com o ADA, principalmente em terapia combinada, é um grande avanço no tratamento das uveítes, já que são patologias de difícil controle, que tendem a cronicidade, refratariedade e a deixar sequelas a longo prazo. Dessa forma, consequentemente, essa terapêutica evita recidivas da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Entretanto, em algumas etiologias a eficácia têm se mostrado cada vez maior e benéfica ao ponto de ser aprovada como parte da terapia da enfermidade, por exemplo, como já mencionado, a uveíte associada a AIJ em crianças. Ademais, trabalhos vêm divulgando seu emprego em monoterapia e com repercussões vantajosas como terapia de primeira linha ou associada, tornando-se um agente poupador de esteroides atraente e sem eventos adversos significativos, independente da doença subjacente associada.

No entanto, ainda são necessários mais trabalhos relacionados ao tema, para investigar a eficácia do ADA em outras etiologias de uveítes, suas repercussões no tratamento da enfermidade e seus efeitos adversos, e como a terapêutica se comporta e age no controle da doença. Outra questão que pode ser avaliada é o tempo de tratamento da doença e recidivas que possam ocorrer.

Porém, ainda existem limitações no nosso estudo, o que torna necessário a replicação de mais ensaios eficientes com metodologia randomizada e controlada, bem como, amostragem populacional ampliada.

5. Considerações Finais

Baseado nos artigos investigados, concluímos que a terapia biológica com o ADA se mostrou eficaz e seguro no tratamento da uveíte não infecciosa, intermediária, posterior e panuveíte, principalmente em terapia combinada e direcionado a cronicidade e refratariedade da doença. É de suma importância que haja mais estudos em grandes escalas, com ensaios clínicos randomizados, grupo controle comparativo e com um universo de pacientes maior e heterogêneo, com critérios de inclusão uniforme e esquema de ADA padrão, empregados em terapia combinada e em monoterapia, para ampliar sua utilização terapêutica no tratamento das uveítes não infecciosas, intermediárias, posterior e panuveítes de forma segura e eficaz, aumentando, assim, sua utilização como primeira linha terapêutica no tratamento dessas patologias.

Sugerimos que os próximos estudos relacionados ao assunto investiguem melhor o tempo de terapêutica do ADA no controle da uveíte, observando melhor seus possíveis efeitos colaterais a longo prazo, e como a terapêutica pode impactar na recidiva e cronicidade da doença.

Referências

- Airody, A., Heath, G., Lightman, S. & Gale, R. (2016). Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*, 76(1), 27–39.
- Balevic, S. J. & Rabinovich, C. E. (2016). Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des Devel Ther*, 10(3), 2997–3003.
- Bravo-Ljubetic, L., Peralta-Calvo, J., Noval, S., Pastora-Salvador, N., Abelairas-Gómez, J. & Merino, R. (2013). Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. *J AAPOS*, 17(5), 456–59.

- Burmester, G. R., Panaccione, R., Gordon, K. B., McIlraith, M. J. & Lacerda, A. P. (2013). Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 72 (4), 517–24.
- Díaz-Llopis, M., García-Delpech, S., Salom, D., Udaondo, P., Hernández-Garfella, M., Bosch-Morell, F. & Romero, F. J. (2008). Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24(3), 351-61.
- Dobner, B. C., Max, R., Becker, M. D., Heinz, C., Veltrup, I., Heiligenhaus, A. & Mackensen, F. (2013). A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *British Journal of Ophthalmology*, 97(2), 134-38.
- Do Nascimento, H. M. (2016). Uveítes: revisitando o tema. e-Oftalmo. *CBO: Revista Digital de Oftalmologia*, 2(1).
- Durrani, K., Kempen, J. H. & Ying, G. S. (2014). Adalimumab for ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*, 10(3), 1–8.
- García-De-Vicuña, C., Díaz-Llopis, M. & Salom, D. (2013). Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*, 20(3), 560–632.
- Interlandi, E., Leccese, P., Olivieri, I. & Latanza, L. (2014). Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*, 32(4), 58–62.
- Kunimi, K., Usui, Y., Tsubota, K., Kezuka, T. & Goto, H. (2021). Intraocular surgery under adalimumab therapy in patients with refractory uveitis: a single center study of 23 eyes. *Jpn J Ophthalmol*. [https://doi: 10.1007/s10384-021-00871-3](https://doi.org/10.1007/s10384-021-00871-3).
- Magli, A., Forte, R. & Navarro, P. (2013). Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251 (6), 1601–606.
- Mattos, P.C. (2015). Tipos de revisão de literatura. *Unesp*, 1-9.
- Mercier, A. E., Ribeiro, E., Korobelnik, J. F., Delyfer, M. N. & Rougier, M. B. (2018). Efficacy of anti-TNF- α therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients. *Ocular Immunology and Inflammation*, 26(3), 477-84.
- Ming, S., Xie, K., He, H., Li, Y. & Lei, B. (2018). Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug design, development and therapy*, 2005-16.
- Muñoz-Gallego, A., Barral, E., Enríquez, E., Tejada, P., Barceló, A. & Inocencio, J. (2017). Adalimumab for the treatment of refractory noninfectious paediatric uveitis. *International Ophthalmology*, 37, 719-25.
- Norcica, L. F., Kiappe, O. P. & Jorge, E. C. (2021). Biological Therapy in Noninfectious Pediatric Uveitis: A Systematic Review. *Clin Ophthalmol*, [https://doi: 10.2147/OPHTH.S322445](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S322445).
- Nussenblatt, R. B. (1990). The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*, 14(5-6), 303–8.
- Rother, E. T. (2017). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Scielo Brasil*, 20(2), 105-107.
- Rudwaleit, M., Rødevand, E. & Holck, P. (2009). Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*, 68(5), 696–701.
- Schwartzman, S. & Schwartzman, M. (2015). The use of biologic therapies in uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 49(3), 307-16.
- Sen, E. S., Sharma, S., Hinchcliffe, A., Dick, A. D. & Ramanan, A. V. (2012). Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease — a case cohort interventional study. *Rheumatology*, 51(12), 2199-203.
- Simonini, G., Taddio, A., Cattalini, M., Caputo, R., De Libero, C., Naviglio, S. & Cimaz, R. (2011). Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis care & research*, 63(4), 612-18.
- Suhler, E. B., Adán, A., Brézin, A. P., Fortin, E., Goto, H., Jaffe, G. J. & Dick, A. D. (2018). Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology*, 125(7), 1075-87.
- Suhler, E. B., Lowder, C. Y. & Goldstein, D. A. (2013). Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol*, 97(4), 481–86.
- Vallet, H., Seve, P. & Biard, L. (2016). French Uveitis Network. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*, 68(6), 1522–30.