

Nota Técnica 75002

Data de conclusão: 05/05/2022 21:00:24

Paciente

Idade: 12 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Ângelo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 75002

CID: H40.5 - Glaucoma secundário a outros transtornos do olho

Diagnóstico: Glaucoma secundário a outros transtornos do olho, Glaucoma primário de ângulo fechado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames de imagem

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CICLOSPORINA

Via de administração: uso oftálmico

Posologia: ciclosporina 0,05%, uso oftálmico, 1 frasco ao mês

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CICLOSPORINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: ciclosporina e azatioprina enquanto terapia imunossupressora sistêmica, para administração via oral (1).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CICLOSPORINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 136,31

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CICLOSPORINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CICLOSPORINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A ciclosporina é um agente imunossupressor cujo mecanismo de ação envolve a inibição dos linfócitos T imunocompetentes, a partir do bloqueio da sua replicação. Este bloqueio reduz a capacidade dos linfócitos em produzir linfocinas, incluindo IL-2 e proteínas antiapoptóticas. Essa ação farmacológica é mediada pela ligação da ciclosporina à sua imunofilina, a ciclofilina, que inibe a fosfatase calcineurina, impedindo a geração do potente fator nuclear das células T ativadas (4).

A terapia imunossupressora configura importante estratégia terapêutica no manejo da uveíte não infecciosa. No sistema público brasileiro estão disponíveis agentes imunossupressores (ciclosporina e azatioprina) para uso via oral, o qual configura terapia sistêmica (1). Contudo, encontra-se disponível no mercado brasileiro uma apresentação de ciclosporina na forma farmacêutica de emulsão tópica para uso oftalmológico, uma espécie de colírio com característica oleosa.

Embora a literatura acerca do uso da ciclosporina no tratamento da uveíte seja extensa, pouco se encontra acerca do seu uso tópico. Foi localizado um único estudo retrospectivo que teve por objetivo avaliar a efetividade da ciclosporina tópica no tratamento da uveíte. Neste estudo, foram revisados os prontuários de pacientes atendidos em um serviço especializado em oftalmologia, desde 2002 até 2011, quando foram identificados 8 casos que fizeram uso do referido tratamento ao longo deste período. Conforme relatam os autores, enquanto em uso da ciclosporina tópica estes pacientes experimentaram taxa anual média de recorrências aferida em 0,36 episódios (desvio padrão/DP 0,32), valor significativamente inferior à taxa anual média que apresentavam no ano anterior ao uso do tratamento (4,3 episódios DP 2,5; $P=0,03$). Também foi observado que a duração de cada um destes episódios foi menor quando em uso do tratamento estudado (média de 41,6 dias DP 20,5 antes e 13,3 DP 14,0 após; $P=0,002$). Apesar dos resultados parecerem promissores, há um conjunto de fragilidades metodológicas que precisam ser consideradas, citamos alguns exemplos: o número de casos é pequeno; os pacientes não fizeram uso exclusivo do tratamento tópico, 6 deles mantiveram terapia tópica com antiinflamatórios esteroidais (corticoesteróides) e não esteroidais; além disso, não foi considerada a gravidade do quadro ou mesmo os motivos que levaram à refratariedade ao tratamento anterior, que pode ter ocorrido por falha na adesão ao tratamento, e não necessariamente por falha terapêutica. Estes motivos, per si, comprometem a qualidade da evidência (5).

A escassez de estudos clínicos que tenham avaliado a eficácia e segurança do uso da ciclosporina tópica parece se justificar pelo baixo potencial de penetração do fármaco no olho humano. Em um estudo que avaliou a concentração do fármaco no humor aquoso (líquido que preenche a câmara ocular posterior, atravessa a pupila e vem preencher a câmara ocular anterior) após administração oral (5mg/Kg/dia) e tópica (solução oleosa 2%), mostrou que pacientes não acometidos por uveíte, ou aqueles com uveíte leve e controlada não apresentaram concentração de ciclosporina no humor aquoso após o uso de ciclosporina oral e tópica. Já quando considerados pacientes com uveíte grave, foi identificada concentração significativa do fármaco na cavidade ocular enquanto em uso sistêmico do tratamento

(ciclosporina em comprimidos). Contudo, o mesmo efeito não foi observado naqueles que usaram a solução oftalmológica (uso tópico) quando, mesmo em casos graves, não foi identificada qualquer concentração do fármaco na cavidade ocular (6). Cabe destacar que a concentração do produto pleiteado (0,05%) representa 25% daquela utilizada no estudo supracitado (2%).

A limitada permeabilidade ocular também explica o porquê da ciclosporina para uso tópico oftalmológico encontra-se registrada, tanto pela ANVISA quanto pelo FDA, apenas para estímulo lacrimal na síndrome do olho seco. O produto não encontra-se registrado pela agência europeia para nenhuma indicação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CICLOSPORINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A despeito da ciclosporina ser considerada uma terapia imunossupressora eficaz no tratamento da uveíte, esta eficácia se dá a partir do seu uso sistêmico. O uso tópico oftalmológico da ciclosporina, por sua vez, não está estabelecido; apesar de ter demonstrado boa permeabilidade ocular em modelos animais (7), esta característica não se reproduziu quando estudado o olho humano. Fato é que inexistem estudos de boa qualidade metodológica que tenham demonstrado eficácia do tratamento tópico com ciclosporina na uveíte.

Sendo assim, e considerando a disponibilidade do tratamento sistêmico (comprimidos para uso via oral) no sistema público de saúde, conclui-se por desfavorável ao pleito.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Uveítes não infecciosas. CONITEC, Relatório de Recomendação de Maio/2019. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_UvetesNaoInfecciosas_CP29_2019.pdf
2. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. Handb Exp Pharmacol. 2017;237:93–115.
3. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. Handb Exp Pharmacol. 2017;237:171–96.
4. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. Transplant Proc. 1998 Jun;

5. Prabhu SS, Shtein RM, Michelotti MM, Cooney TM. Topical cyclosporine A 0.05% for recurrent anterior uveitis. Br J Ophthalmol. 2016 Mar;100(3):345-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307251. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26286822.
6. BenEzra D, Maftzir G, de Courten C, Timonen P. Ocular penetration of cyclosporin A. III: The human eye. Br J Ophthalmol. 1990 Jun;74(6):350-2. doi: 10.1136/bjo.74.6.350. Erratum in: Br J Ophthalmol 1992 May;76(5):320. PMID: 2378841; PMCID: PMC1042125.
7. Acheampong A, Shackleton M, Tang-Liu D, et al. Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs. Current Eye Research 1999;18:91–103.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de uveíte anterior realizado a partir da identificação de sinéquias (adesão írido-cristalino), porém sem sinais de atividade; também apresenta diagnóstico de glaucoma secundário à condição no olho direito (escavação de 0,9), tendo sido submetida à trabeculectomia (cirurgia fistulizante anti granulomatosa) em março de 2021, quando sua pressão intra-ocular (PIO) era de 38. A PIO após o procedimento baixou para 16 (aferida por tonometria com terapia máxima em setembro de 2021). Conforme laudo de médico reumatologista, emitido em julho de 2019, o diagnóstico clínico e laboratorial sugerem uveíte não infecciosa, de etiologia autoimune. Frente ao quadro, foi prescrito tratamento com terapia imunossupressora (metotrexato) não associada à corticosteróide, administrado via oral. Em laudo, o médico reumatologista destaca a não indicação de uso de corticosteróides devido ao risco de aumento da PIO provocado pelos mesmos). O metotrexato foi substituído pela ciclosporina tópica, na forma de colírio, pela médica oftalmologista que assiste a parte autora, em associação com prednisolona (corticosteróide), também tópica, ambos pleiteados em processo. De acordo com a prescritora, é importante que seja feita a manutenção do quadro infeccioso com vistas a manter os resultados alcançados com a cirurgia fistulizante; ademais, a prescritora destaca que a escolha da terapia tópica, em detrimento à sistêmica, se dá pela menor prevalência de eventos adversos. Além do tratamento para uveíte, a parte autora encontra-se em tratamento para o glaucoma, fazendo uso de timolol (betabloqueador não seletivo) e brimonidina (agonista alfa-adrenérgico), agentes hipotensores.

A uveíte é definida como a inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de pan-uveítes. As manifestações clínicas da uveíte incluem alteração da PIO, hiperemia (aumento na quantidade de sangue circulante no olho), opacificação do cristalino, lesão retiniana, entre outros.

A uveíte é uma causa importante de cegueira e de baixa visão. Entre as uveítes não

infecciosas, existem diversas causas oculares primárias, e também doenças sistêmicas podem ter um acometimento ocular. A doença de Behçet, por exemplo, cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo a uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico dessa doença e podendo ser a manifestação inicial, muitas vezes precedendo os demais sintomas por vários anos (1).

O tratamento da uveíte não infecciosa é feito com o emprego de medicamentos corticosteróides, que têm por objetivo a supressão da reatividade imune aberrante, e imunossupressores, que são utilizados como adjuvantes permitindo redução da dose dos glicocorticóides, conhecidos pelos seus eventos adversos locais (aumento da PIO e catarata) e sistêmicos (osteoporose, diabetes, hipertensão) (1-3). Há PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para Uveítes não Infecciosas publicado pela Conitec em maio de 2019 orientando o tratamento dessa patologia. Estão previstos pelo PCDT como parte do tratamento farmacológico sistêmico: azatioprina e ciclosporina como imunossupressores, prednisona e metilprednisolona enquanto corticoesteróides, e adalimumabe, um imunossupressor biológico antagonista do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), resguardado para o tratamento de uveítes refratárias aos tratamentos anteriores. Não está previsto tratamento tópico para a condição (1).