

SERVIÇO DE OFTALMOLOGIA DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

REFERENCIAÇÃO E TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO OCULAR

Quem ? Quando ?

Porquê ?

E eu com isso ... ?

UVEÍTE ANTERIOR

Erros “clássicos” ...

- Corticóide tópico 4x/ dia, titulado em 2 semanas !!!
- Associação de corticóide + antibiótico + antivírico + antifúngico + anti-histamínico + ... + ... + ...
- Esquecimento da pomada de corticóide noturno
- Corticóide oral na primeira abordagem

Imunopatologia Ocular

Uveíte anterior

Eficácia anti-inflamatória de diferentes regimes de acetato de prednisolona 1% tópica (adaptado de Leibowitz & Kupferman, 1980; Watson & Pavesio, 2012)		
Regime	Nº total de doses diárias	Diminuição na inflamação corneana (%)
1 gota de 4 em 4 horas	6	11
1 gota de 2 em 2 horas	10	30
1 gota de hora em hora	18	51
1 gota cada 30 minutos	34	61
1 gota cada 15 minutos	66	68
1 gota cada minuto por 5 minutos, a cada hora	90	72

Como tratar afínal ?

- Tratar **TODOS** os casos por um período mínimo de 6 semanas:
- Prednisolona ou dexametasona colírio 1/ 1 h (3 dias), 2/ 2 horas até 2 semanas, 5x/ dia até 3 semanas, reduzindo em 1 gota/ dia por semana até às 6 semanas
- Prednisolona pomada ao deitar (2 a 4 semanas)
- Ciclopentolato 12/ 12 h ou atropina 1x/ dia (2 a 4 semanas) associado a fenilefrina colírio 8/ 8 h (1 semana)



Como tratar afinal ?

Adjuvantes:

- Dexametasona inj. subconjuntival **SE** edema da córnea, Tyndall plasmóide, hipopion ou reacção fibrinóide marcada na câmara anterior
- AINE tópico a partir das 3 semanas com a titulação do corticóide tópico
- Timolol/ brimonidina/ dorzolamida ou brinzolamida colírio **SE** hipertensão ocular

Há regras de ouro ?

Sim !

- Reavaliar de acordo com evolução clínica e **obrigatoriamente** às 6 semanas
- Se uveíte **recorrente**, não interromper completamente o corticóide tópico (manter no mínimo 1 gota/ dia)
- **Referenciar** à consulta de Imunopatologia os casos de uveíte anterior granulomatosa ou bilateral, bem como as crianças

UVEÍTE INTERMÉDIA

Imunopatologia Ocular
Uveíte intermédia

Erros “clássicos” ...

- Considerar uveíte intermédia o “spill-over” de células de uma uveíte anterior
- Classificar qualquer organização do vítreo como “vitrite”
- Tratar apenas com corticóides tópicos
- Corticóide oral sem exclusão de infecção !!

Imunopatologia Ocular

Uveíte intermédia



Como tratar afinal ?

Tratar **TODOS** os casos com o protocolo de uveíte anterior, **mais**:

- Dexametasona inj. subconjuntival
- **SE** bilateral grave e causa infecciosa excluída, prednisolona oral
1 mg/ kg/ dia e protector gástrico



Há regras de ouro ?

Pois claro !

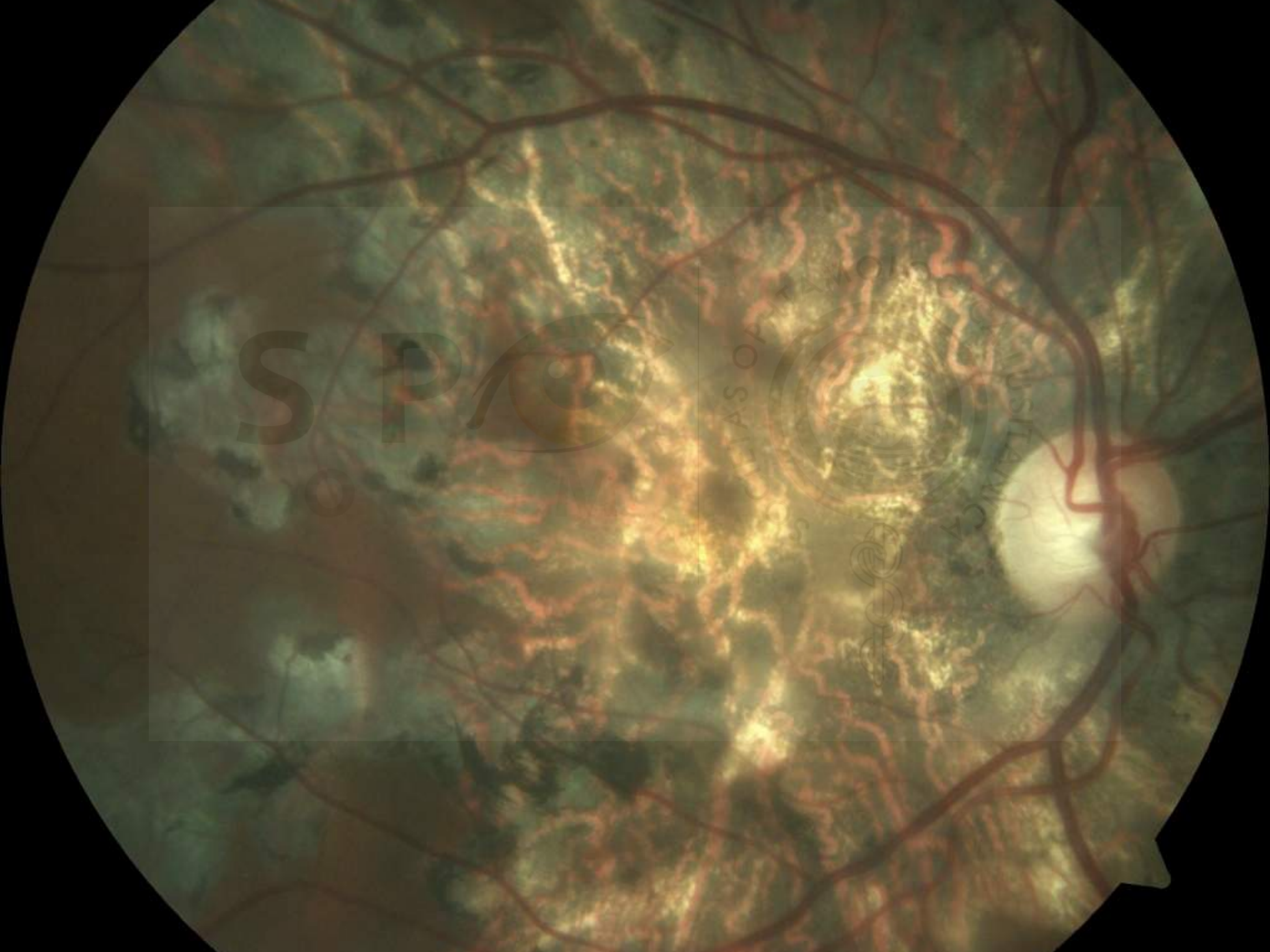
- Ecografia modo B se fundo ocular invisualizável
- Procurar vasculite periférica e snowbanking
- Atenção ao edema macular !!
- Reavaliar a cada 5 - 7 dias
- Referenciar à consulta de Imunopatologia

UVEÍTE POSTERIOR E PANUVEÍTE

Uveíte posterior e panuveíte

Erros “clássicos” ...

- Esquecer que as causas infecciosas são mais comuns
- Esquecer que a toxoplasmose é a mais comum dessas causas
- Iniciar corticoterapia sistémica cedo demais !!
- Iniciar corticoterapia sistémica tarde demais
- Achar que os imunomoduladores são para os internistas e outros “médicos a sério”



Como tratar afinal ?

Tratar a inflamação do segmento anterior associada, **mais**:

- Fazer estudo etiológico tão breve quanto possível
- O tratamento é orientado para a causa

Se suspeita clínica de **ENDOFTALMITE**:

- Injecções intravítreas de vancomicina + ceftazidima
- Vancomicina + ceftazidima i.v. + corticoterapia sistémica



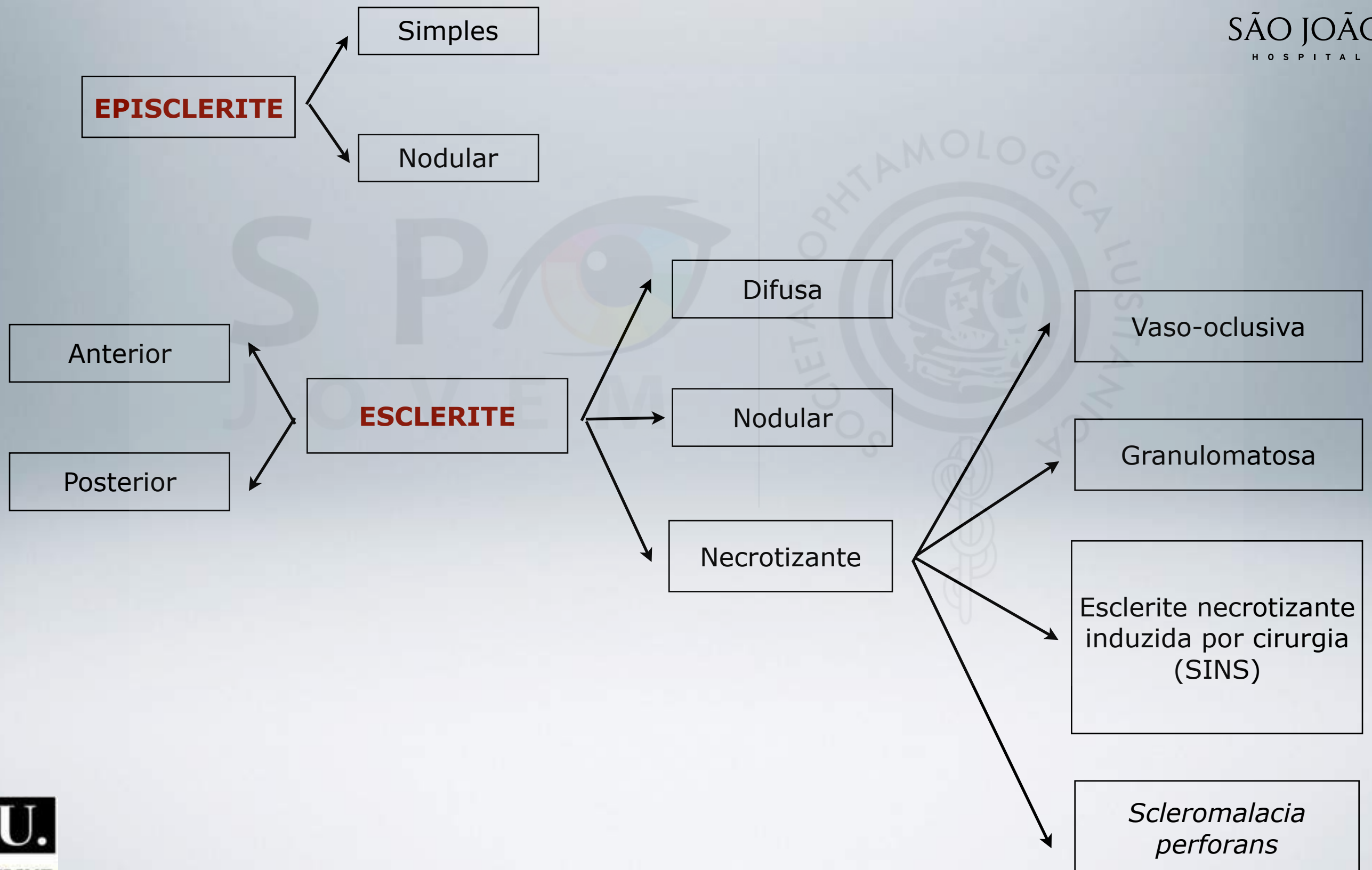
Há regras de ouro ?

Se há !

- Ecografia modo B se fundo ocular invisualizável
- **Nunca** introduzir corticoterapia sistémica sem diagnóstico etiológico
- Internar ou referenciar com urgência à consulta de Imunopatologia



ESCLERITE



Esclerite

Erros “clássicos” ...

- Diagnosticar uma “episclerite dolorosa”
- Não compreender o teste da fenilefrina
- Fazer injeção subconjuntival de corticóide
- Não procurar uma doença sistémica

Estadiamento da esclerite (adaptado de McClusky & Wakefield, 1988; Watson & Pavesio, 2012)		
Localização	Unilateral	1
	Bilateral	3
Dor	0-4 +	0-4
Nódulos	Único	2
	Múltiplos	4
Necrose escleral	Ausente/ quiescente	0
	Presente	2
	Progressiva	4
Acuidade visual	Inicial $\leq 6/18$, ou redução ≥ 2 linhas	1
Tyndall	0-4 +	0-4
Pressão intra-ocular	> 22 mmHg	1
Vitrite	0-4 +	0-4
Descolamento da retina	Ausente	0
	Presente	4

Como tratar afinal ?

Em **TODOS** os casos:

- Ibuprofeno oral 600 mg 8/ 8 h ou naproxeno oral 500 mg 12/ 12 h mais protector gástrico
- AINE tópico
- Prednisolona ou dexametasona colírio 2/ 2 horas por 5 dias, titulado a cada 5 dias até atingir 1 gota/ dia
- Se inflamação do segmento anterior associada, tratar de acordo com o protocolo de uveíte anterior

Há regras de ouro ?

Nem mais ...

- **Nunca** realizar inj. subconjuntival de corticóide
- **Nunca** introduzir corticoterapia sistémica sem diagnóstico etiológico
- Ecografia modo B se hipovisão, edema da papila, pregas corioideias, descolamento exsudativo da retina ou lesão coriorretiniana ... ou talvez sempre !!
- Referenciar à consulta de Imunopatologia



Quem estudar afinal ?

Probabilidade de causa secundária:

- Uveíte anterior bilateral ou recorrente
- Uveíte anterior granulomatosa
- Todas as uveítes intermédias
- Todas as uveítes posteriores, inc. vasculites
- Todas as esclerites

Imunopatologia Ocular
Estudo etiológico

Quem estudar afinal ?

Populações de risco:

- Crianças
- Imunodeprimidos
- Exposições ambientais/ ocupacionais
-



Que exames pedir ?

Estudo de base para **TODOS** os doentes:

- Rx tórax (face)
- Hemograma, ionograma, bioquímica sumária
- ECA
- TPHA + VDRL
- Prova de Mantoux (a realizar no Centro de Saúde ou no CDP) + IGRA (área endémica)



Treponema pallidum

Mantoux ... ?



SÃO JOÃO
HOSPITAL

R/

Prova de Mantoux

Nome Completo do Doente

Porto, 04 de Março de 2011

Nome do Médico, OM XXXXX

Oftalmologia

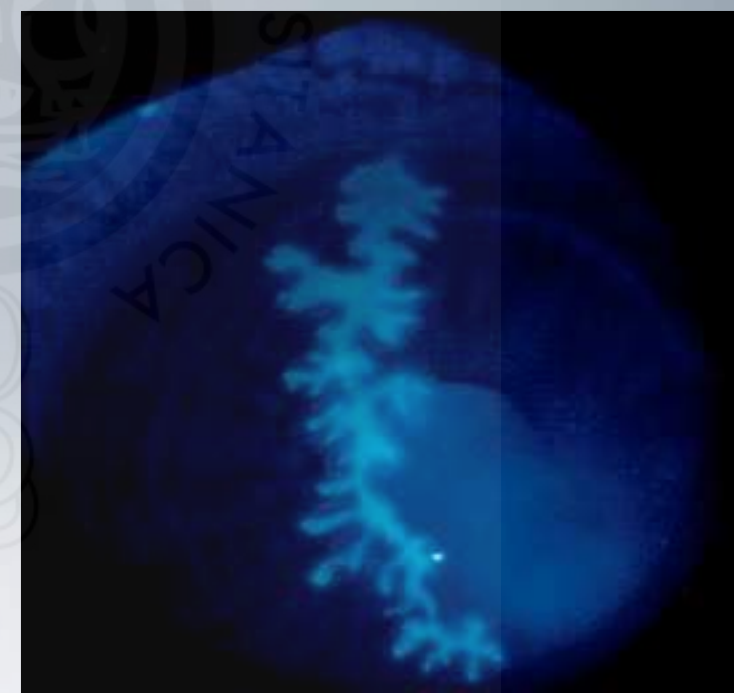
Imunopatologia Ocular
Estudo etiológico

E que mais ?

Em situações **específicas**

· Se **UVEÍTE HIPERTENSIVA**,
acrescentar:

- HSV 1
- HSV 2
- VZV
- Toxoplasmose



Imunopatologia Ocular
Estudo etiológico

E que mais ?

Em situações **específicas**

- Se **ESCLERITE** ou **VASCULITE**,
acrescentar:

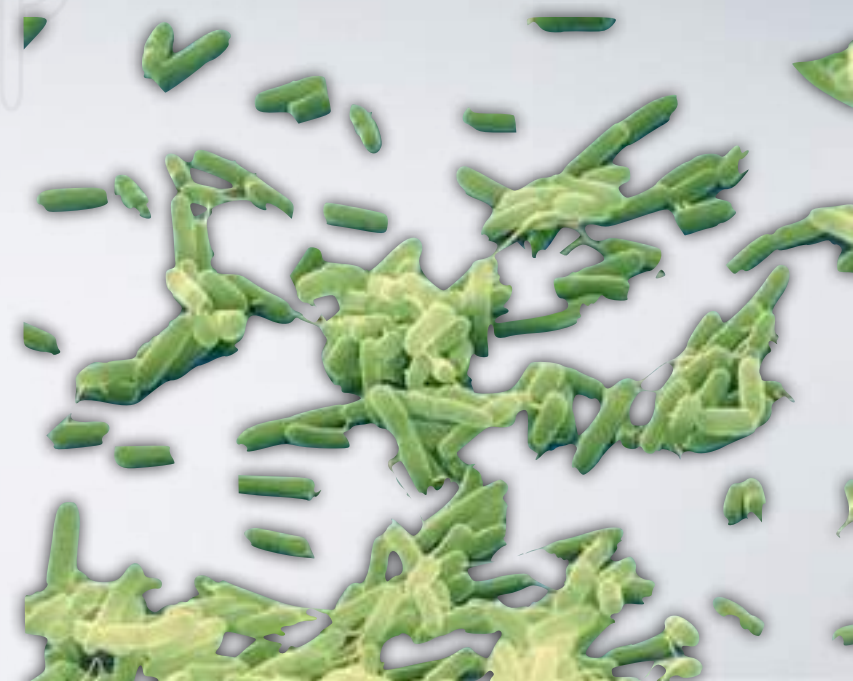
- VS
- PCR
- ANCA
- ANA
- FR
- Ácido úrico
- HSV 1
- HSV 2
- VZV

Imunopatologia Ocular
Estudo etiológico

E que mais ?

Em situações **específicas**

- Se **UVEÍTE INTERMÉDIA**,
ponderar:
 - Bartonella
 - Borrelia
 - Brucella
 - Toxocara
 - HCV
 - HTLV-I



E que mais ?

Em situações específicas

- Se **contexto epidemiológico** (toxicodependência, contactos sexuais de risco, indigentes, etc.), ponderar:
 - HIV
 - HBV
 - HCV
- Nota: o diagnóstico de uma doença infecciosa (ex. sífilis, tuberculose) obriga a realizar sempre estas serologias



TRATAMENTO DESMISTIFICADO

O que nos devemos perguntar
sempre ?

4 perguntas obrigatórias

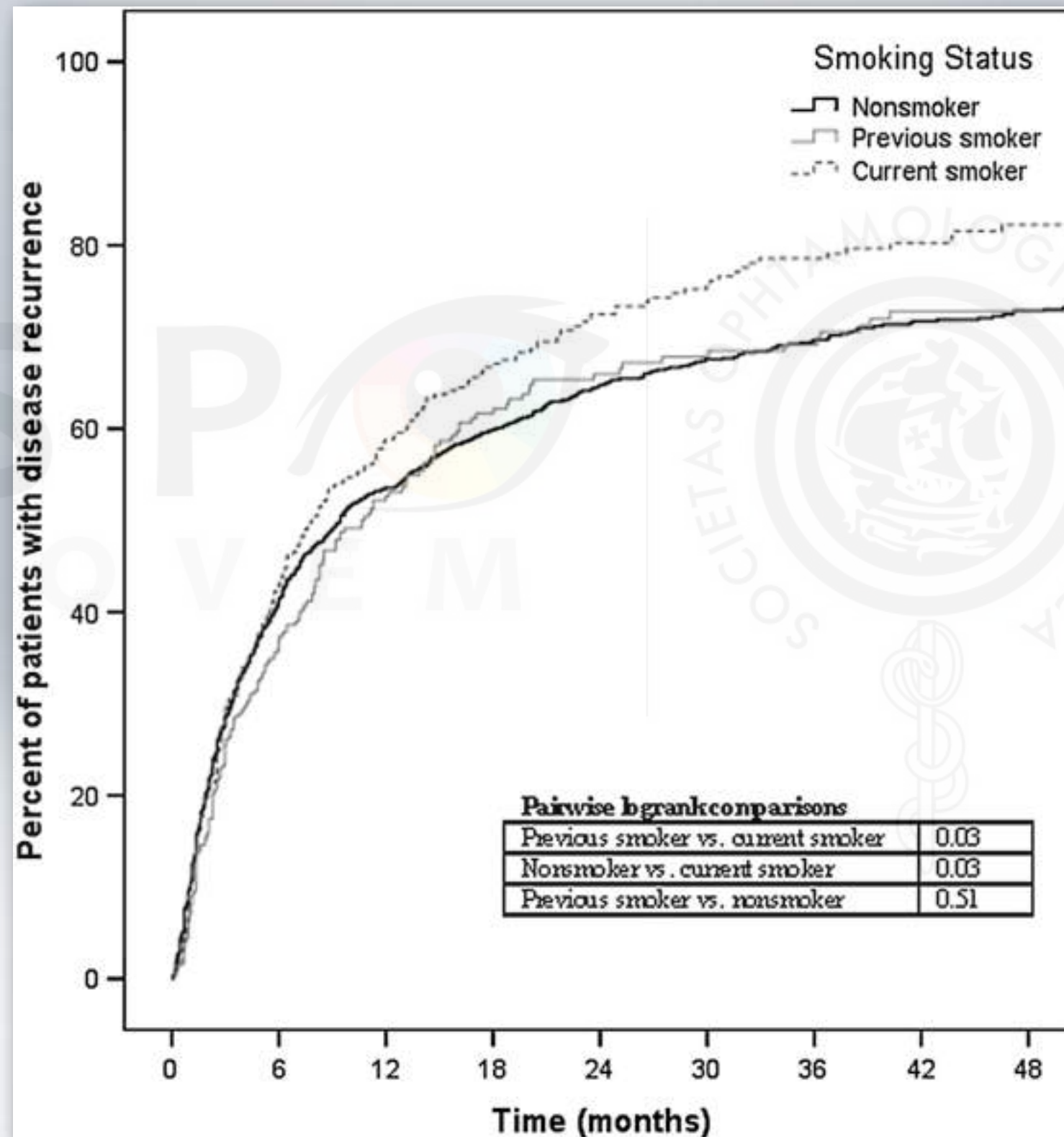
- Qual é a **AMEAÇA** ?
- A que **RITMO** está a progredir ?
- O doente é **IMUNOCOMPETENTE** ?
- Pode isto ser uma “**MASCARADA**” ?

Imunopatologia Ocular

EXAME	PRAZO DE RESPOSTA
Exame directo (Gram)	30 min a 7H
Exame directo (Ziehl Neelsen)	90 min a 7H
Exame directo (Auramina)	Até 5 dias
Exame cultural	6 a 10 dias
Leptospira (PCR)	Até 3 dias
Mycobacterium (Cultura)	Até 65 dias
Mycobacterium (PCR)	Até 3 dias
Borrelia (ELISA)	Até 7 dias
Borrelia (WB)	Até 21 dias
Brucella (ELISA)	Até 15 dias
FTA-ABS	Até 7 dias
VDRL	Até 3 dias
TPHA	Até 7 dias
Sífilis (ELISA)	Até 7 dias
Antigenemia CMV	5H a 3 dias
CMV / HSV / VZV (PCR)	12H a 4 dias
CMV / HSV / VZV (ELISA)	Até 7 dias
Toxocara canis (WB)	Até 30 dias

Imunopatologia Ocular

Tratamento





TRATAMENTO DESMISTIFICADO

Corticosteróides

Corticoterapia - até quando ?

Corticoterapia na doença inflamatória ocular

Basilar nas uveítes não infecciosas

Únicos agentes aprovados pela FDA !

Qual a via de administração ?

Monoterapia ?

Quando iniciar imunomodulação ?

Corticoterapia - até quando ?

Mecanismos de acção

Potência comparativa:

dexametasona 25x > fluocinolona 20x >
> triamcinolona 5x > **cortisol**

Eq. 7.5-10 mg prednisolona oral → **cortisol**

Corticosteroid Comparison Chart

	Equivalent Glucocorticoid Dose (mg)	Potency relative to Hydrocortisone		Half-Life	
		Anti- Inflammatory	Mineral- Corticoid	Plasma (minutes)	Duration of Action (hours)
<i>Short Acting</i>					
Hydrocortisone (Cortef, Cortisol)	20	1	1	90	8-12
Cortisone Acetate	25	0.8	0.8	30	8-12
<i>Intermediate Acting</i>					
Prednisone	5	4	0.8	60	12-36
Prednisolone	5	4	0.8	200	12-36
Triamcinolone	4	5	0	300	12-36
Methylprednisolone	4	5	0.5	180	12-36
<i>Long Acting</i>					
Dexamethasone	0.75	30	0	200	36-54
Betamethasone	.6	30	0	300	36-54
<i>Mineralocorticoid</i>					
Fludrocortisone	0	15	150	240	24-36
Aldosterone	0	0	400 +	20	- -

Reference: Adrenal Cortical Steroids. In Drug Facts and Comparisons. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.:122-128, 1997

Commonly Prescribed Replacement Steroid Equivalents

Prednisone Cortisone Dexamethasone Hydrocortisone (Cortef)
 5 mg = 25 mg = 0.75 mg = 20 mg

Corticoterapia - até quando ?

Administração de CCT - Via tópica

Difluprednato

Acetato de prednisolona

Fosfato de prednisolona

Fosfato de dexametasona

Rimexolona

Fluorometolona

Loteprednol



Imunopatologia Ocular
Corticoterapia - até quando ?

Administração de CCT - Via periocular

Triamcinolona

Dexametasona

...



Imunopatologia Ocular
Corticoterapia - até quando ?

Administração de CCT - Via oral

Prednisolona

objectivo $\leq 7.5-10$ mg/ dia !

Deflazacorte

...



Corticoterapia - até quando ?

Administração de CCT - Via intra-ocular

Dexametasona sem preservantes

Triamcinolona sem preservantes

Implantes:

fluocinolona

triamcinolona

dexametasona

...



Imunopatologia Ocular

Corticoterapia - até quando ?

Dispositivos de libertação sustentada

Implantes não biodegradáveis	Fármaco	Implantação	Duração de acção	Indicação
	Fluocinolona	Cirúrgica no vítreo	3 anos	Uveíte posterior não infecciosa
Retisert				
Iluvien	Fluocinolona	Injectável no vítreo	≥ 1 ano	EM diabético (fase 3)

Corticoterapia - até quando ?

Dispositivos de libertação sustentada

Implantes biodegradáveis	Fármaco	Implantação	Duração de acção	Indicação
Ozurdex	Dexametasona	Vítreo	4 - 6 meses	Oclusão venosa Uveíte posterior não infecciosa
Polímero em disco intra-escleral	Triamcinolona	Cirúrgica em flap escleral	até 4 meses	(estudos pré-clínicos apenas)

Imunopatologia Ocular
Corticoterapia - até quando ?

Administração de CCT - Outras vias

Intravenosa:

metilprednisolona

hidrocortisona

Iontoforese

...





Corticoterapia - até quando ?

Table 1. Tissue-Specific Side Effects of High-Dose or Prolonged Glucocorticoid Therapy.

Tissue	Side Effects
Adrenal gland	Adrenal atrophy, Cushing's syndrome
Cardiovascular system	Dyslipidemia, hypertension, thrombosis, vasculitis
Central nervous system	Changes in behavior, cognition, memory, and mood (i.e., glucocorticoid-induced psychoses), cerebral atrophy
Gastrointestinal tract	Gastrointestinal bleeding, pancreatitis, peptic ulcer
Immune system	Broad immunosuppression, activation of latent viruses
Integument	Atrophy, delayed wound healing, erythema, hypertrichosis, perioral dermatitis, petechiae, glucocorticoid-induced acne, striae rubrae distensae, telangiectasia
Musculoskeletal system	Bone necrosis, muscle atrophy, osteoporosis, retardation of longitudinal bone growth
Eyes	Cataracts, glaucoma
Kidney	Increased sodium retention and potassium excretion
Reproductive system	Delayed puberty, fetal growth retardation, hypogonadism

Corticoterapia - até quando ?

Toxicidade ocular

CATARATA

Perturbação osmótica e metabólica, stress oxidativo

Triamcinolona - 20% aos 4 meses

Dexametasona - 7% aos 6 meses

Fluocinolona - 89% aos 24 meses

GLAUCOMA

↑ síntese miocilina, endotelina-I, ↓ fagocitose

↑ PIO às 4 semanas

Triamcinolona - 43% ↑ PIO (4 meses)

Dexametasona - 16% ↑ PIO (6 meses)

Fluocinolona - 62% ↑ PIO (24 meses)

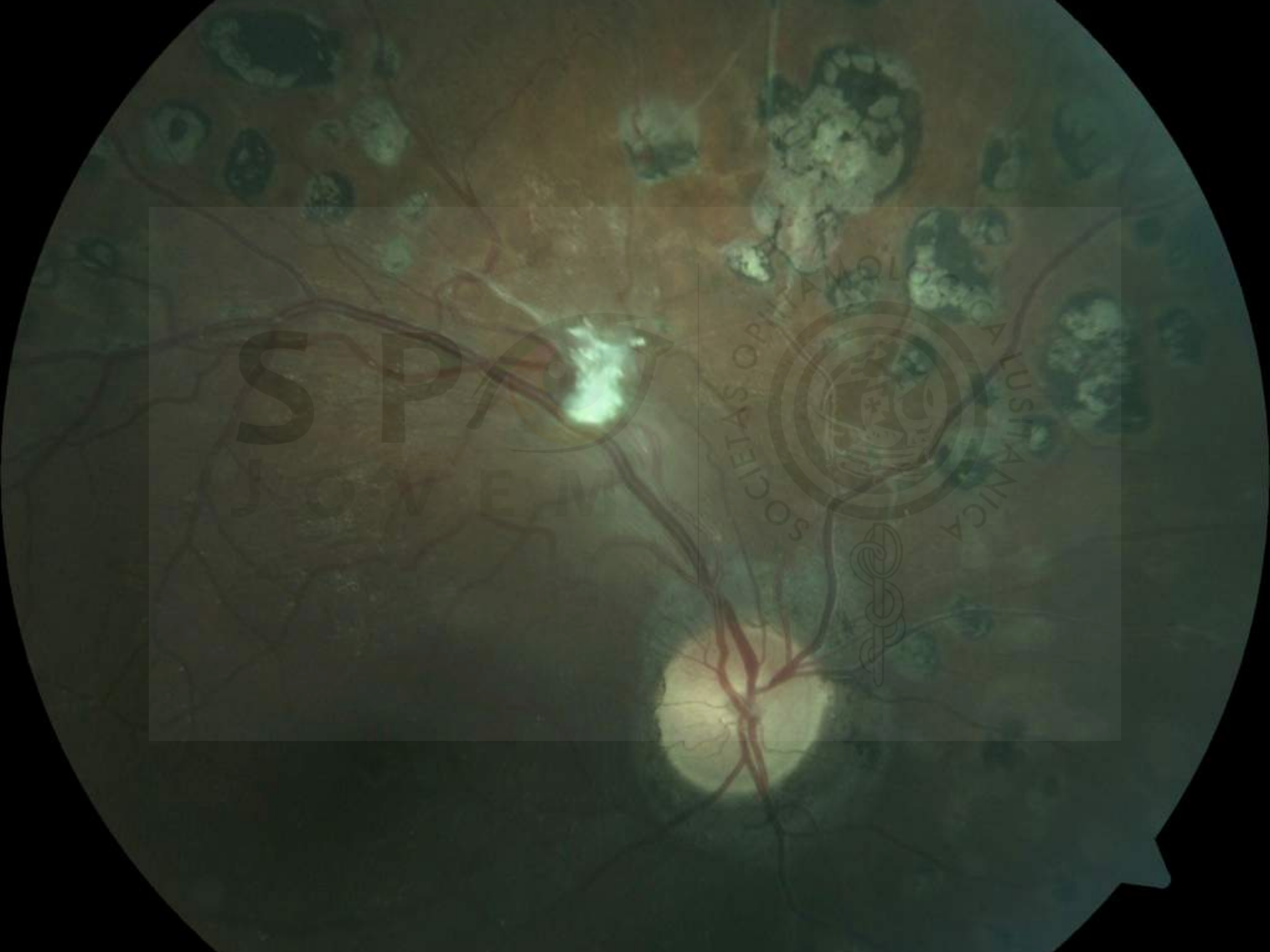
Corticoterapia - até quando ?

Problemas ...

Toxicidade sempre se por longos períodos
mesmo eq. prednisolona $\leq 7,5$ mg/ dia !

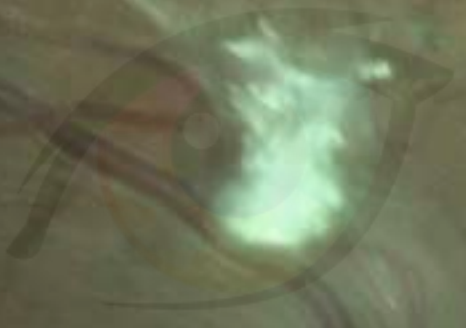
Geralmente não curativos - remissão ?

Atraso na introdução de imunomodulação - **sequelas !**



SP
JOVE

SOCIETAS OPHTHALMOLOGICA LUSITANICA







TRATAMENTO DESMISTIFICADO

Imunomoduladores

Imunossupressão

Supressão inespecífica do sistema imunológico

Imunodeficiências, VIH

CCT, citotóxicos

Imunomodulação

Modulação selectiva do sistema imunológico (humoral, linf. B, linf. T, etc.)

Imunomoduladores ...

Remissão ?

1º *primum non nocere*

2º Extinguir a inflamação !

3º Procurar remissão livre de CCT



Imunopatologia Ocular
Agentes poupadores de CCT

Remissão sem CCT é o objectivo !

Uveíte é uma doença sistémica

Lições da Reumatologia ... tolerância zero !

Evidência - segurança e eficácia dos **imunomoduladores** na
inflamação ocular

apesar de uso *off-label* ...

Quando iniciar estes fármacos ?



Uveítes com certas associações sistémicas requerem tratamento imediato com imunomoduladores !

Granulomatose de Wegener

Poliarterite nodosa

Doença de Behçet com vasculite retiniana

LES com vasculite retiniana

Policondrite recidivante com esclerite

Artrite reumatóide com PUK ou esclerite necrotizante

Uveítes com mau prognóstico se tratadas com CCT em monoterapia → associar imunomoduladores !

Oftalmia simpática

Vogt-Koyanagi-Harada

Birdshot

Coroidite multifocal e panuveíte

Coroidite serpiginosa

Penfigóide cicatricial ocular

Uveítes crónicas e recorrentes dependentes de CCT → considerar imunomoduladores !

Artrite idiopática juvenil

Nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU)

Sarcoidose

Uveíte intermédia ...

Uveíte posterior não infecciosa ...

Vasculite retiniana ...

Agentes poupadores de CCT

- **Antimetabolitos**

azatioprina, metotrexato, micofenolato ...

- **Inibidores das células T**

ciclosporina, tacrolimus ...

- **Agentes alquilantes**

ciclofosfamida, clorambucil ...

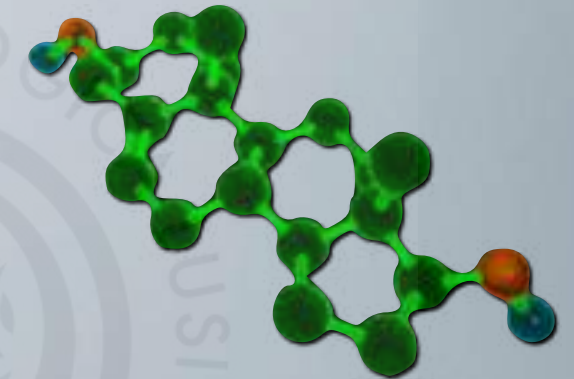
- **“Biológicos”**

anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept ...)

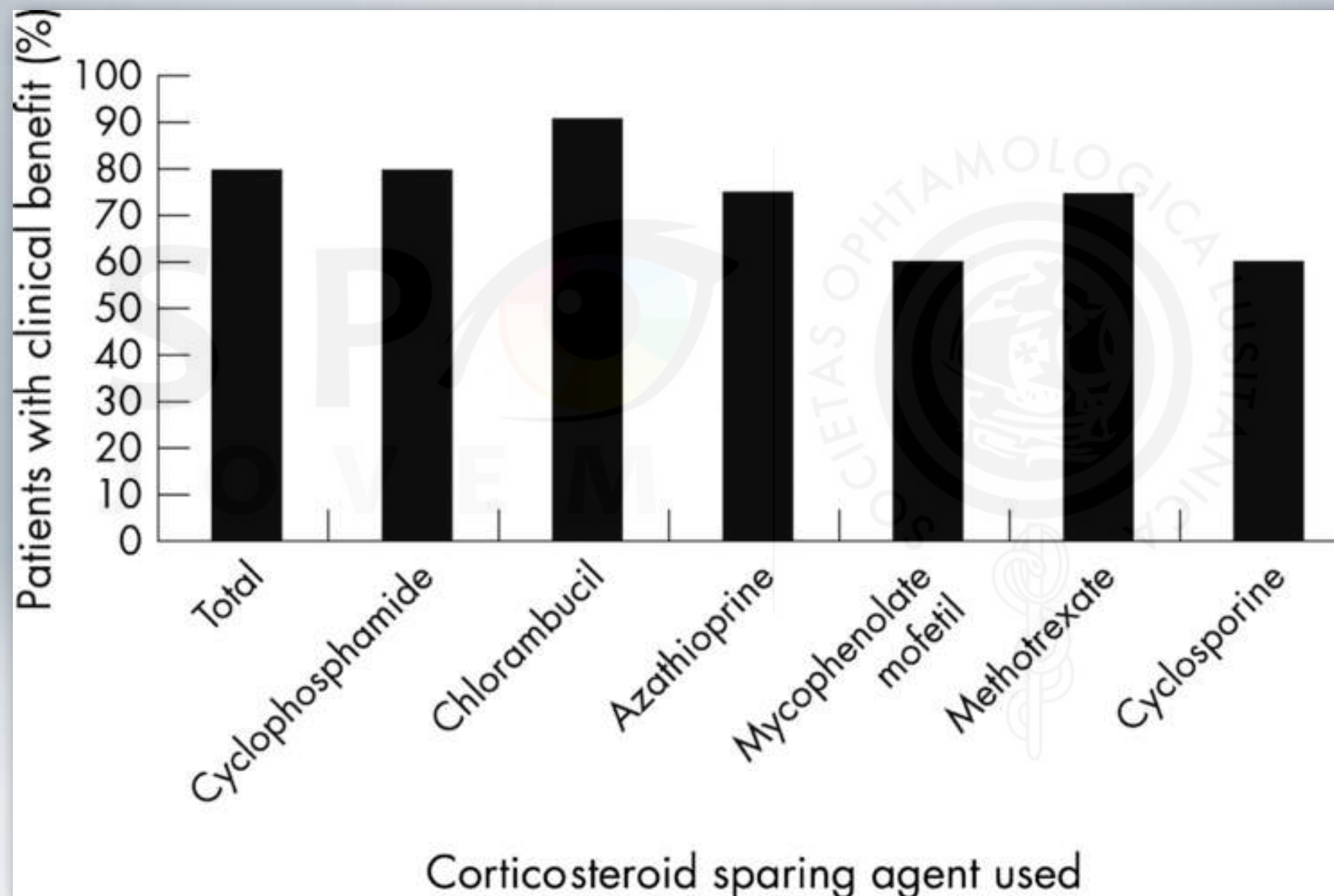
anti-IL2 (daclizumab ...)

anti-CD20 (rituximab ...)

.....



Agentes poupadores de CCT



Tratamento da inflamação ocular

Inflamação ocular é causa importante de perda visual e morbilidade associada

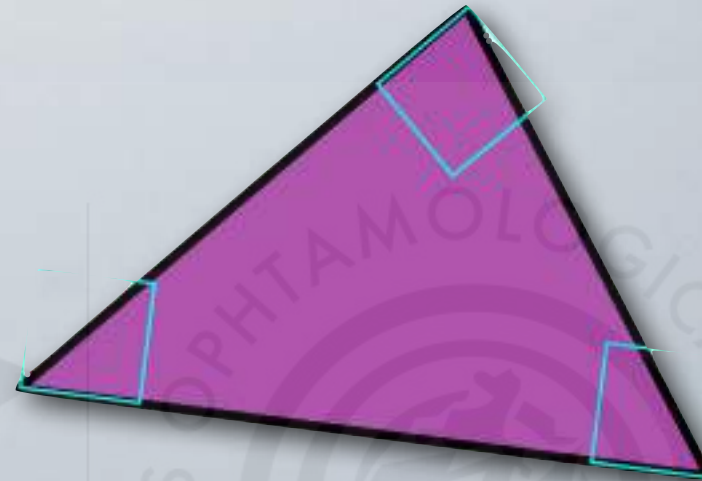
↓ agressão imune é crucial para prevenir a cegueira

Segurança dos **imunomoduladores** é superior à da CCT em alta dose, ou a longo prazo

Toxicidade a curto prazo é relevante !

Dúvidas sobre efeitos adversos a longo prazo ... Cancro ?

Cura ... ?



Se 2 anos em remissão, sem CCT mas com imunomoduladores:
possibilidade de desmame sem recorrência da inflamação !

Se 5 anos em remissão, sem medicação = **CURA**



Table 4. Main Side Effects and Monitoring Protocols for Select Therapies

Medication	Side Effects	Monitoring
Corticosteroids	hematological, endocrine and/or musculoskeletal disorders, hypertension, posterior subcapsular cataracts and secondary glaucoma	• CBC & diff, electrolytes (Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻), BUN/CR, TSH, BS, BP, intraocular pressure
NSAIDs	GI tract ulcerations, easy bruising, hypertension, headache, drowsiness, confusion, fluid retention and allergic reaction	• CBC & diff, LFTs Q3 months
Cyclophosphamide	hemorrhagic cystitis, secondary malignancy (bladder cancer), gonadal dysfunction, bone-marrow suppression	• CBC & diff • cyclophosphamide dose is usually titrated to a target white blood cell count of between 3000 and 5000 cells/μL • drink 2 to 4 L of water per day to encourage good urine flow and dilute its main toxic metabolites, particularly acrolein, which is associated with hemorrhagic cystitis and bladder cancer
Chlorambucil	bone marrow suppression	• CBC & diff • target white cell count between 3000 and 4500 cells/μL
Azathioprine	bone marrow suppression with leukopenia and thrombocytopenia, interstitial pneumonitis, hepatocellular necrosis, pancreatitis, stomatitis, alopecia and, rarely, secondary infections.	• CBC & diff, LFTs
Leftunomide	diarrhea, hepatic toxicity & liver necrosis, alopecia and rash	• LFTs
Methotrexate	hepatotoxicity	• LFTs
Mycophenolate Mofetil	diarrhea, leukopenia, sepsis, vomiting, higher frequency of some infections, opportunistic infection, CMV, GI hemorrhage and pulmonary edema, anemia, thrombocytopenia, lymphoma and lymphoproliferative disease (1%) and non-melanoma skin cancer	• CBC & diff
Cyclosporine	renal toxicity, hypertension	• BP, CBC & diff, BUN/CR and bone loss
Tacrolimus	hypertension, pericardial effusion (15%); atrial fibrillation, atrial flutter, cardiac arrest, cardiac arrhythmia, deep limb venous thrombosis, ECG T-wave abnormality, flushing, MI, myocardial hypertrophy associated with ventricular dysfunction, cortical blindness, diarrhea, anemia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, hepatotoxicity	• BP, CBC & diff, BUN/CR
Sirplimus	hypertension, hepatotoxicity, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia nephrotic syndrome, proteinuria	• BP, CBC & diff • Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion
Dapsone	albuminuria, male infertility, nephrotoxic syndrome, renal papillary necrosis, agranulocytosis, hemolysis, hemolytic anemia	• CBC & diff prior to starting therapy, weekly for the first month, then monthly for 6 mo, and every 6 mo thereafter during treatment
Etanercept	deep vein thrombosis, heart failure, hypertension, hypotension, MI, myocardial ischemia, stroke, thrombophlebitis (5%); chest pain, new-onset CHF, vasodilation, anemia, aplastic anemia, coagulopathy, pancytopenia, autoimmune hepatitis	• CBC & diff, LFTs • Closely monitor patients who are carriers of hepatitis B virus (HBV) throughout therapy and for several months following termination of therapy. Monitor heart failure patients carefully.
Oxaliplatin	oliguria, dysuria, renal tubular necrosis (at least 5%); renal damage	• CBC & diff, BUN/CR
Infliximab	anaphylaxis during the infusion, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, pneumonia, sepsis, and reactivation of tuberculosis, drug-induced lupus (can be prevented by adding methotrexate to the patient's regimen during the treatment)	• CBC & diff & LFTs Q6 weeks
Adalimumab	agranulocytosis, granulocytopenia, leukopenia, lymphoma-like reaction, neutropenia, pancytopenia, polycythemia (less than 5%); thrombocytopenia pulmonary fibrosis, hypertension (5%); arrhythmia, atrial fibrillation, chest pain, CHF, hepatic necrosis, hyperlipidemia, hypercholesterolemia	• CBC & diff, LFTs • Evaluate patient for presence of latent TB using a TB skin test prior to starting therapy.
IV immunoglobulin	renal dysfunction, acute renal failure, aseptic meningitis syndrome, acute respiratory distress syndrome, transfusion-related acute lung injury, thromboembolism, hepatic dysfunction, pancytopenia	• BUN/CR • Do not administer to individuals with: history of severe or anaphylactic reactions to blood or blood-derived products; selective IgA deficiency and demonstrable antibodies to IgA; or known intolerance to any component of flebogamma 5%, such as sorbitol • IGV products should be administered at the minimum concentration available and the minimum rate of infusion practicable

BP: blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, CR: creatinine, CBC with diff: complete blood count with differential, LFTs: liver function tests, TSH: thyroid stimulating hormone, BS: blood sugar

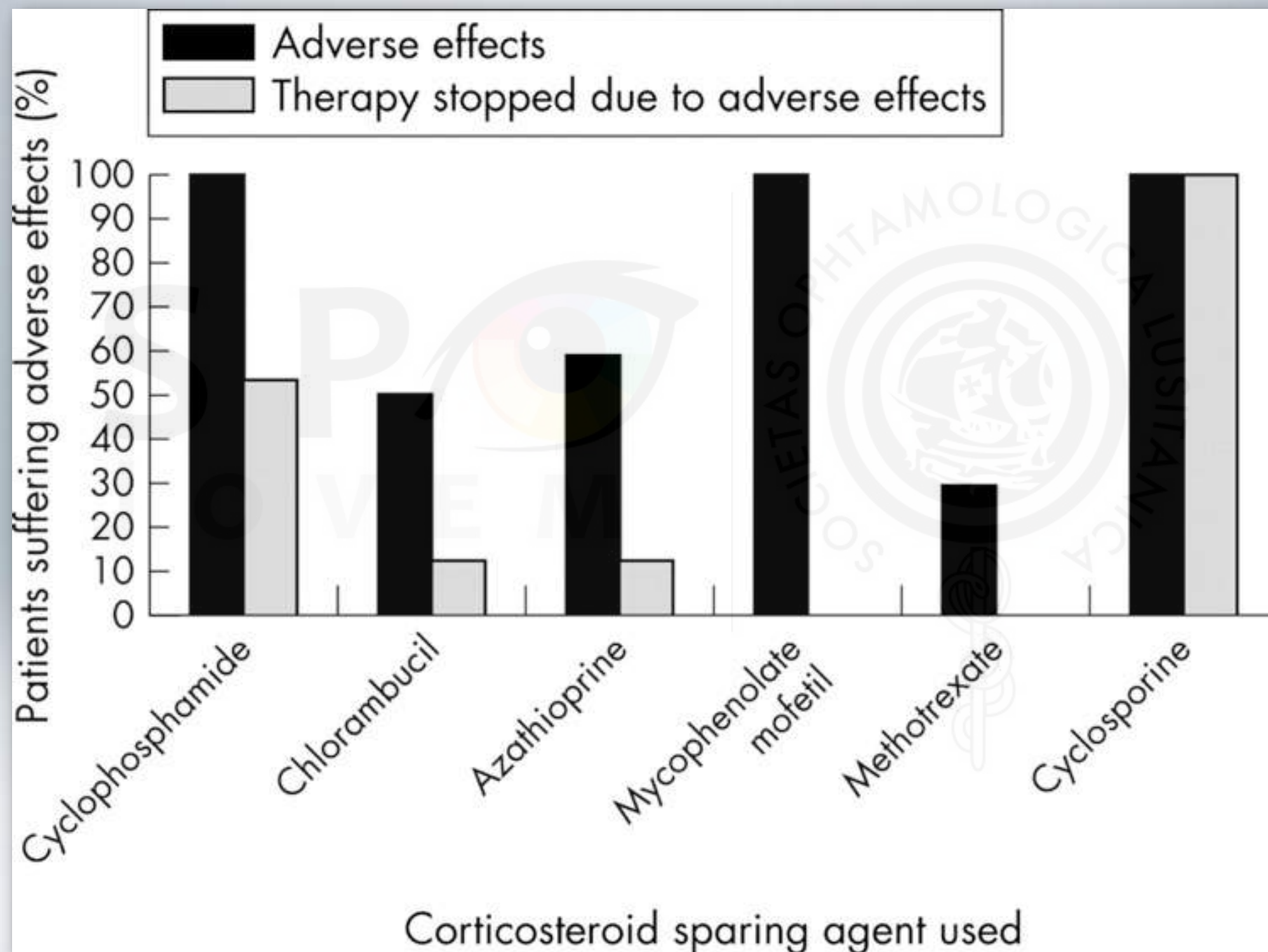
Agentes poupadores de CCT

E depois ?

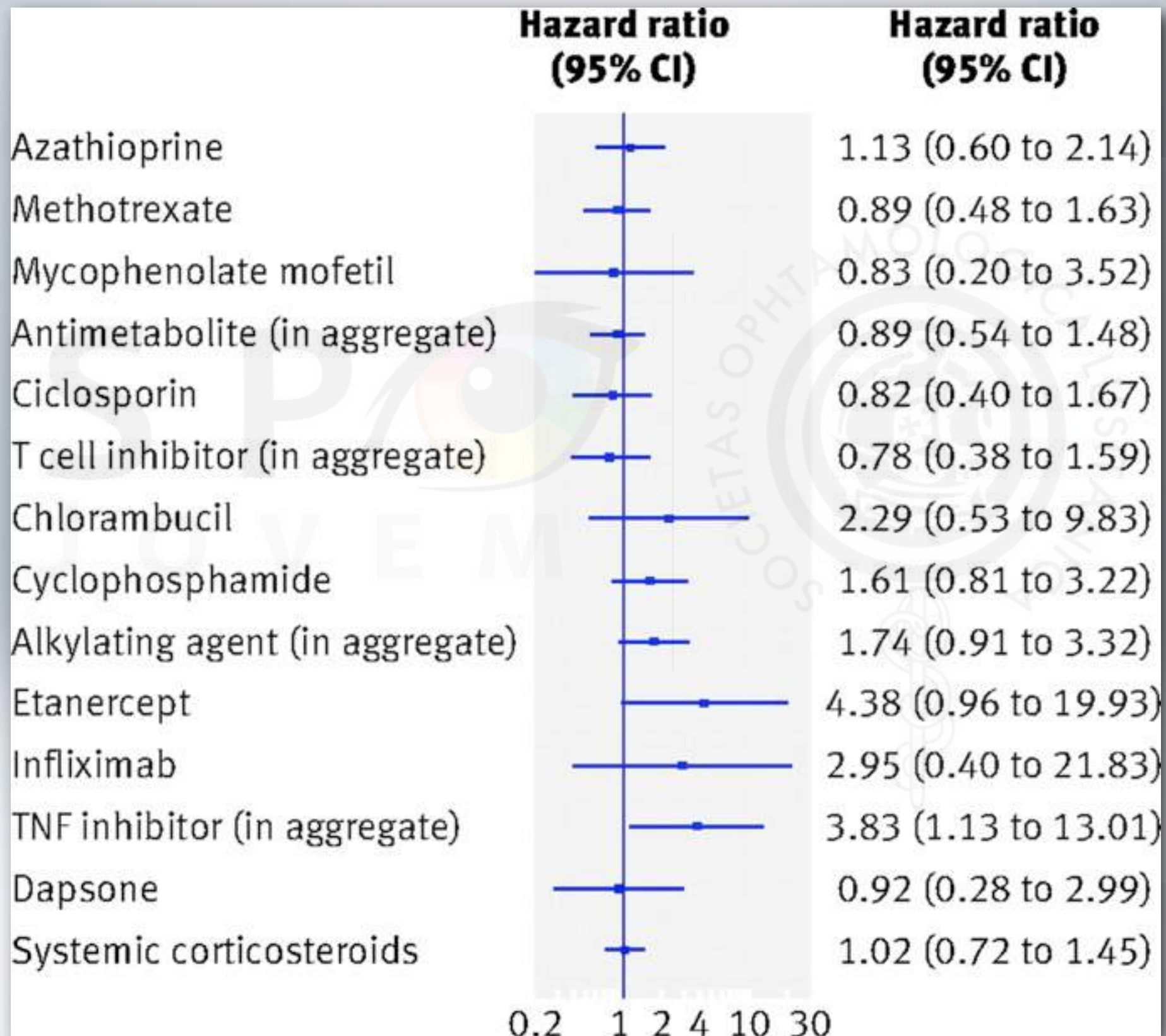
Monitorização horizontal para detectar recorrências

Maioria das reacções adversas no 1º ano !

Toxicidade geralmente reversível !



Kempen JH. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. Ophthalmic Epidemiol. 2008 Jan-Feb;15(1):47-55.



Kempen JH. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. Ophthalmic Epidemiol. 2008 Jan-Feb;15(1):47-55.

