UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

LUIZ FERNANDO NORCIA

TERAPIA BIOLÓGICA NA UVEÍTE INFANTIL NÃO INFECCIOSA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Oftalmologia.

Orientadora: Profª. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2020

LUIZ FERNANDO NORCIA

TERAPIA BIOLÓGICA NA UVEÍTE INFANTIL NÃO INFECCIOSA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Oftalmologia.

Orientadora: Prof[a.] Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Norcia, Luiz Fernando.
Terapia biológica na uveíte infantil não infecciosa : revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Luiz Fernando Norcia. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Eliane Chaves Jorge
Capes: 40101177

1. Uveíte. 2. Doenças inflamatórias dos olhos. 3. Revisão. 4. Terapia biológica. 5. Ensaios clínicos.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Terapia biológica; Uveíte pediátrica.

Luiz Fernando Norcia

Terapia Biológica na Uveíte Infantil Não Infecciosa: Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Oftalmologia.

Orientadora: Prof[a.] Assoc.· Eliane Chaves Jorge

Comissão examinadora:

Profa. Assoc. Eliane Chaves Jorge
Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Prof. Assoc. Antônio Carlos Lotelli Rodrigues
Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Profa. Dra. Rosane Silvestre de Castro
Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Botucatu, 28 de fevereiro de 2020.

Dedicatórias

Dedico esse trabalho....

*À **Maria de Fátima Norcia**, minha tia, sempre presente em todos os momentos da minha vida, cujo amor, bondade e compreensão tornaram tudo possível.*

*À **Mariana Zerbetto Fabricio**, minha esposa, que vivenciou, junto comigo, todas as dificuldades por que passei durante a execução deste trabalho, dando-me força, apoio, carinho e amor.*

*À **Cecília Fabricio Norcia**, minha filha, que deu um sentido especial à minha existência e que logo estará conosco.*

*À **Vera Lúcia Norcia**, minha mãe, pelo apoio e carinho.*

*À **Natielly Norcia**, minha irmã, por sempre me apoiar e acreditar em mim.*

*À **Maria do Carmo Lucas Norcia** (in memoriam), minha avó, por todo o amor.*

Agradecimentos

*Inicialmente gostaria de agradecer a **Deus**, que me concedeu força, paciência, sabedoria e que segurou em minhas mãos em todos os momentos.*

*À minha orientadora, Professora Assoc. **Eliane Chaves Jorge**, pelos ensinamentos, pela paciência e pelo estímulo.*

*Aos meus sogros, **Lucia Helena Zerbetto Fabricio** e **Angelo Roberto Fabricio**, pelo carinho e apoio.*

*Aos meus cunhados, **Marcelo Zerbetto Fabricio** e **Marília Zerbetto Fabricio**, pela generosidade em sempre me ajudar.*

*À **Joyce Godoy Farat**, pelo apoio e incentivo.*

*À bibliotecária **Marluci Betini**, pelo auxílio e paciência nas buscas dos dados.*

*Ao **Matheus Ogata**, pela auxílio nas análises estatísticas.*

*Aos amigos, **Durval Matheus Maurino**, **Fábio Luis Argentieri Cunha** e **Marcio Schmitt Jaeger,** pela amizade e motivação prestada frente às dificuldades.*

*Aos amigos queridos**, Rafael Capelo**, **Luíz Otávio Pólis**, **Mário Pólis** e **Pedro Melaré**, pela torcida ao longo de todos esses anos.*

A todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento desta obra, fruto de muito trabalho, perseverança e dedicação.

.

“Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia".

João Guimarães Rosa

Resumo

RESUMO

NORCIA LF. Terapia biológica na uveíte infantil não infecciosa: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introdução: Uveítes são afecções relacionadas à inflamação do trato uveal, que quando ocorrem na infância, podem levar à déficit visual importante e até mesmo à cegueira. O manejo das uveítes em crianças pode ser difícil, pelos desafios diagnósticos e terapêuticos inerentes à faixa etária e pelos custos sociais e psicológicos associados à uma eventual cegueira precoce. As uveítes não infecciosas são associadas com frequência a condições sistêmicas, sendo algumas delas exclusivas da infância, como a Artrite Idiopática Juvenil (AIJ). Quando a terapia convencional com corticosteróides e agentes imunossupressores falha no controle da inflamação ocular, os modificadores de resposta biológica, principalmente o infliximabe e o adalimumabe, são opções no tratamento de vários subtipos de uveíte refratária. Porém, o alto custo e a falta de evidências sobre a segurança do uso destas drogas em crianças à longo prazo não as habilita como primeira opção de tratamento. **Objetivo**: A presente revisão teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e a segurança do uso de terapia biológica no tratamento da uveíte infantil não infecciosa. **Métodos**: Uma revisão sistemática da literatura foi realizada utilizando a metodologia da Colaboração *Cochrane e* plataformas eletrônicas de busca para identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos controlados não randomizados (ENRs), que envolvessem a comparação aleatória de qualquer esquema de tratamento para uveíte pediátrica não infecciosa utilizando terapia biológica isolada ou associada a outras drogas *versus* placebo ou não tratamento, *versus* outros agentes farmacológicos. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados**: Foram incluídos oito estudos, sendo 3 ECRs e cinco ENRs, com 493 crianças. O adalimumabe foi superior ao tratamento placebo (mantidas as drogas imunossupressoras), na redução da atividade inflamatória (RR 6,06 [IC 95% 2,46 a 14,92]; P < 0.0001, evidência de baixa qualidade) e na redução ou interrupção do uso de corticoterapia (RR 3,20 [IC 95% 1,13 a 9,03]; P = 0,03, evidência de baixa qualidade). Porém, não houve diferença estatísticamente significante entre os dois

tratamentos quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos graves (RR 2,51 [IC 95% 0,74 a 8,54], P = 0,14, evidência de muito baixa qualidade); e quanto à efeitos adversos oculares (RR 1,15 [IC 95% 0,46 a 2,88], P = 0,76, evidencia de baixa qualidade). Houve diferença favorecendo o placebo na ocorrência de efeitos adversos leves (vômito e febre), evidência de baixa qualidade e infecções de vias aéreas superiores, evidência de muito baixa qualidade. Na comparação entre drogas anti-TNF-α *versus* placebo, houve diferença estatísticamente significante favorecendo as drogas anti-TNF-α com relação à taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte (RR 4,87 [IC 95% 2,10, a 11,29], P = 0.0002, evidência de baixa qualidade); e não houve diferença entre os tratamentos com relação aos efeitos adversos (RR 1,54 [IC 95% 0,51 a 4,67], P=0,44, evidência de moderada qualidade). Na comparação adalimumabe *versus* infliximabe, houve diferença estatísticamente significante favorecendo o adalimumabe quanto à taxa de resposta ao tratamento (RR 3,27 [IC 95% 1,91 a 5,59], P<0,0001, evidência de muito baixa qualidade); e não houve diferença estatística entre as drogas na ocorrência de efeitos adversos locais (RR 0,79 [IC 95% 0,36 a 1,73], P=0,17; evidência de muito baixa qualidade). **Conclusões:** Existem evidências de baixa qualidade de que as drogas anti-TNF-α, em especial o adalimumabe, são mais eficazes em reduzir a atividade inflamatória e o uso de corticoterapia nas uveítes não infecciosas infantis, que o tratamento com placebo. O adalimumabe parece ser mais eficaz que o infliximabe na taxa de resposta ao tratamento e tem segurança equivalente quanto à efeitos adversos graves e locais. Porém, novos ensaios clínicos randomizados com qualidade metodológica, desfechos padronizados e tamanho amostral adequado são necessários para confirmar e aumentar a força das evidências encontradas.

Palavras chave: uveite pediátrica, terapia biológica, revisão sistemática.

Abstract

ABSTRACT

NORCIA LF. Biological therapy in non-infectious childhood uveitis: a systematic review of randomized controlled trials [dissertation]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine, State University of São Paulo; 2020.

Introduction: Uveitis are conditions related to inflammation of the uveal tract that, when they occur in childhood, can lead to significant visual impairment and even blindness. The management of uveitis in children can be difficult due to the diagnostic and therapeutic challenges inherent in the age group and the social and psychological costs associated with possible early blindness. Non-infectious uveitis is often associated with systemic conditions, some of which are unique to childhood, such as Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). When conventional corticosteroid and immunosuppressive therapy fails to control ocular inflammation, biological response modifiers, especially infliximab and adalimumab, are options in the treatment of various refractory uveitis subtypes. However, the high cost and lack of evidence on the safety of long-term use of these drugs in children does not make them the first treatment option. **Objective:** The present review aimed to evaluate the clinical efficacy and safety of using biological therapy in the treatment of noninfectious childhood uveitis. **Methods**: A systematic literature review was performed using the Cochrane Collaboration methodology and electronic search platforms to identify randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized controlled trials (NRTs), involving randomized comparison of any treatment regimen for non-infectious pediatric uveitis using biological therapy alone or in combination with other drugs versus placebo or no treatment versus other pharmacological agents. The quality of the evidence was assessed by the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). **Results:** Eight studies were included, being three RCTs and five NRTs, with 493 children. Adalimumab was superior to placebo treatment (immunosuppressive drugs maintained) in reducing inflammatory activity (RR 6.06 [95% CI 2.46 to 14.92]; P <0.0001, poor quality evidence) and reducing or discontinuing corticosteroid therapy (RR 3.20 [95% CI 1.13 to 9.03]; P = 0.03, poor quality evidence). However, there was no statistically significant difference between the two treatments regarding the occurrence of severe systemic side effects (RR 2.51 [95% CI 0.74 to 8.54], P = 0.14, very low certainty evidence); and for ocular adverse effects (RR 1.15 [95% CI 0.46 to 2.88], P = 0.76, poor certainty evidence).

There was a difference favoring placebo in the occurrence of mild adverse effects (vomiting and fever), poor quality evidence and upper airway infections, very poor-certainty evidence. When comparing anti-TNF-α versus placebo drugs, there was a statistically significant difference favoring anti-TNF-α drugs over uveitis treatment response or remission rate (RR 4.87 [95% CI 2.10 to 11.29], P = 0.0002, low certainty evidence); and there was no difference between treatments regarding adverse effects (RR 1.54 [95% CI 0.51 to 4.67], P = 0.44, evidence of moderate quality). When comparing adalimumab versus infliximab, there was a statistically significant difference favoring adalimumab as to treatment response rate (RR 3.27 [95% CI 1.91 to 5.59], P <0.0001, very low certainty evidence); and there was no statistical difference between drugs in the occurrence of local adverse effects (RR 0.79 [95% CI 0.36 to 1.73], P = 0.17; very low certainty evidence). **Conclusions:** There is poor certainty evidence that anti-TNF-α drugs, especially adalimumab, are more effective than placebo treatment in reducing inflammatory activity and the use of corticosteroid therapy in noninfectious uveitis in children. Adalimumab appears to be more effective than infliximab in response to treatment and has equivalent safety for serious local adverse effects. However, new randomized clinical trials with methodological quality, standardized outcomes and adequate sample size are needed to confirm and increase the strength of the evidence found.
Keywords: pediatric uveitis, biological therapy, systematic review.

Lista de Figuras

Figura 1	Diagrama do olho destacando os componentes da úvea em vermelho	21
Figura 2	Seclusão pupilar em criança com AIJ	28
Figura 3	Uveíte aguda relacionada ao HLA-B27 em criança	29
Figura 4	Domínios da ferramenta de avaliação de viés de estudos não randomizados ROBINS-I	49
Figura 5	Fluxograma da revisão sistemática	55
Figura 6	Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos ensaios clínicos randomizados incluídos	60
Figura 7	Gráfico de risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre os ensaios clínicos incluídos	61
Figura 8	Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referentes aos estudos observacionais incluídos	62
Figura 9	Gráfico de risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre os estudos observacionais incluídos	62
Figura 10	Análise 1.1. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte	63
Figura 11	Análise 1.2. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos (vômito)	64
Figura 12	Análise 1.3. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Comparação: efeitos colaterais sistêmicos graves	64
Figura 13	Análise 1.4. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos (febre)	65
Figura 14	Análise 1.5. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos (infecção de vias aéreas superiores)	65
Figura 15	Análise 1.6. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: efeitos colaterais locais (oculares)	66
Figura 16	Análise 1.7. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: redução ou interrupção do uso de corticoterapia	67
Figura 17	Análise 1.8. Comparação: adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: redução da espessura macular central	67
Figura 18	Análise 2.1. Comparação: drogas anti-TNF-α *versus* placebo. Desfecho: redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte	68
Figura 19	Análise 2.2. Comparação: drogas anti-TNF-α *versus* placebo. Desfecho: efeitos adversos locais e sistêmicos	68

Figura 20 Análise 3.1. Comparação: adalimumabe *versus* infliximabe. Desfecho: redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte 69

Figura 21 Análise 3.2. Comparação: adalimumabe *versus* infliximabe. Desfecho: efeitos adversos locais e sistêmicos 70

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.	58
Tabela 2	Tipos de intervenções dos estudos incluídos.	59
Tabela 3	Sumário dos resultados do GRADE na comparação adalimumabe *versus* placebo.	71
Tabela 4	Sumário dos resultados do GRADE na comparação adalimumabe *versus* placebo.	72
Tabela 5	Sumário dos resultados do GRADE na comparação adalimumabe *versus* placebo.	73
Tabela 6	Sumário dos resultados do GRADE na comparação adalimumabe *versus* infliximabe	74
Tabela 7	Sumário dos resultados do GRADE na comparação anti-TNF-α *versus* placebo	75

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AAU	Uveíte Anterior Aguda
ACR	*American College of Rheumatology*
ADA	Adalimumabe
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
ARE	Elementos Ricos em Adenina-Uracila
AU	Uveíte Anterior
BCVA	Melhor Acuidade Visual Corrigida
CA	Câmara Anterior
CD	Cluster de Diferenciação
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CHAQ	*Childhood Health Assessment Questionnaire*
CHQ	*Child Health Questionnaire*
cm	Centímetro
CRM	Remissão Clínica com Medicação
CsA	Ciclosporina A
CTU	*Clinical Trials Unit*
D	Dia
DB	Doença de Behçet
DK	Doença de Kawasaki
dl	Decilitro
DM	Diferença da Média
DMARD	*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSMC	Comitê de Monitoramento e Segurança de Dados
EA	Evento Adverso
ECJ	Eliane Chaves Jorge
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMC	Edema Macular Cistóide
ENR	Ensaio Controlado não Randomizado
ETA	Etanercepte
et al.	e colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
Fab	Fragmento Ligante de Antígeno
FADD	Proteína de Domínio de Morte Associado ao Fas
Fc	Fragmento Cristalizável
FK-506	Tacrolimo
FKBP-12	Proteína 1A de Ligação a Tacrolimo
FLICE	Enzima Conversora de Interleucina 1β Semelhante ao Domínio de Morte Associado ao Fas
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu

g	Grama
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
I^2	Heterogeneidade Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ID	Identificação
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IFX	Infliximabe
Ig	Imunoglobulina
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
IL-23	Interleucina 23
IL2R	Receptor de Interleucina 2
ILAR	*International League of Associations for Rheumatology*
INF	Interferon
IV	Intravenoso
JADAS	*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*
Kg	Quilograma
LFA-1	Antígeno 1 Associado à Função Leucocitária
LFN	Luiz Fernando Norcia
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
m	Metro
M	Mês
MCRN	*Medicines for Children Research Network*
Mg	Miligrama
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetros
MMF	Micofenolato de Mofetila
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MTX	Metotrexato
N	Número
NF-κB1	Fator Nuclear Kappa B1
NIHR	*National Institute for Health Research*
NK	Célula Natural Killer
NYHA	*New York Heart Association*
OCEBM	*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

OCT	Tomografia de Coerência Óptica
PIO	Pressão Intraocular
PUBMED	*Public/Published Medline*
RNA	Ácido Ribonucleico
RNAm	Ácido Ribonucleico Mensageiro
RevMan	*Review Manager Software*
ROBINS-I	*Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions*
RR	Risco Relativo
SAE	Evento Adverso Grave
SMD	Diferença da Média Ponderada
SNC	Sistema Nervoso Central
sTNF	Fator de Necrose Tumoral Solúvel
SUN	*Standardization of Uveitis Nomenclature*
TACE	Enzima Conversora do Fator de Necrose Tumoral Alfa
TB	Tuberculose
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
Th1	Linfócito T Helper 1
Th2	Linfócito T Helper 2
TINU	Síndrome Nefrite Túbulo Intersticial Aguda e Uveíte
TLR	Receptor Semelhante a Toll
tmTNF	Fator de Necrose Tumoral Transmembrana
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNFR1	Receptor do Fator de Necrose Tumoral Tipo 1
TNFR2	Receptor do Fator de Necrose Tumoral Tipo 2
UI	Unidades Internacionais
UK	*United Kingdom*
ULN	Limite Superior do Normal
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada

α	alfa
β	beta
ɣ	gama
κ	kappa
>	maior que
≥	maior ou igual
+	mais
±	mais ou menos
<	menor que
≤	menor ou igual
-	menos
%	porcentagem

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....**20**
1.1. Trato Uveal.....**20**
1.2. Uveíte.....**21**
1.3. Uveítes na Infância.....**22**
1.3.1. Epidemiologia.....22
1.3.2. Especificidades das Crianças.....23
1.3.3. Etiologia em Crianças.....24
1.3.4. Uveítes Não Infecciosas.....25
1.3.4.1. Artrite Idiopátia Juvenil.....26
1.3.4.2. Pars planite.....29
1.3.4.3. Sarcoidose.....29
1.3.4.4. Vogt-Koyanagi-Harada.....30
1.3.4.5. Doença de Behçet.....31
1.3.4.6. Síndrome de Blau.....31
1.3.4.7. Doença de Kawasaki.....32
1.3.4.8. Síndrome Nefrite Túbulo Intersticial Aguda e Uveíte.....32
1.4. Tratamento da Uveíte Infantil Não Infecciosa.....**32**
1.4.1. Corticosteróides.....33
1.4.2. Imunossupressores.....35
1.4.3. Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α).....38
1.5. Justificativa para a Realização do Estudo.....**43**
2. OBJETIVO.....**44**
3. MÉTODOS.....**45**
3.1. Tipo de Estudo.....**45**
3.2. Local do Estudo.....**45**
3.3. Análise Ética.....**45**
3.4. Critérios de Inclusão.....**45**
3.4.1. Tipos de Estudos.....45
3.4.2. Tipos de Participantes.....46
3.4.3. Tipos de Intervenções.....46
3.5. Tipos de Medidas de Resultado.....**46**
3.5.1. Desfechos primários.....46
3.5.2. Desfechos secundários.....46
3.6. Métodos de Busca para Identificação de Estudos.....**47**

3.6.1. Pesquisas em Bases Eletrônicas de Dados 47
3.6.2. Outros Recursos 47
3.7. Coleta de Dados e Análise **47**
3.7.1. Seleção dos Estudos 47
3.7.2. Extração e Gerenciamento de Dados 48
3.8. Avaliação do Risco de Viés de Estudos Incluídos **48**
3.8.1. Estudos Clínicos Randomizados (ECRs) 48
3.8.2. Estudos Observacionais 49
3.9. Medidas do Efeito do Tratamento **50**
3.9.1. Desfechos Dicotômicos 50
3.9.2. Desfechos Contínuos 50
3.10. Avaliação da Heterogeneidade **50**
3.11. Análise da Qualidade das Evidências **51**
3.11.1. Tabelas de “Sumário de Resultados” do GRADE 53
3.12. Metanálises **53**
4. RESULTADOS **54**
4.1. Descrição dos Estudos Incluídos **54**
4.1.1. Seleção dos Estudos 54
4.1.2. Estudos Incluídos 56
4.1.3. Desenhos dos Estudos 56
4.1.4. Tamanho da Amostra 56
4.1.5. Local dos Estudos Incluídos 56
4.1.6. Participantes e Duração dos Estudos 56
4.1.7. Tipos de Intervenções 57
4.1.8. Tipos de Desfechos Analisados 59
4.1.9. Estudo em Andamento 59
4.1.10. Estudo Excluídos 60
4.2. Qualidade Metodológica **60**
4.2.1. Risco de Viés nos Ensaios Clínicos Incluídos 60
4.2.2. Risco de Viés nos Estudos Observacionais Incluídos 61
4.3. Efeito das Intervenções **63**
4.3.1. Adalimumabe *versus* placebo 63
4.3.2. Drogas anti-TNF-α *versus* placebo 67
4.3.3. Adalimumabe *versus* Infliximabe 69
4.4. Análise da Qualidade das Evidências (GRADE) **70**

5. DISCUSSÃO.....**76**
5.1. Resumo dos Resultados.....**76**
5.2. Integralidade de Busca e Aplicabilidade da Evidência.....**78**
5.3. Qualidade da Evidência.....**79**
5.4. Acordos e Desacordos com Outros Estudos.....**80**
6. CONCLUSÕES.....**81**
6.1. Conclusões Gerais.....**81**
6.2. Implicações para a Prática Clínica.....**82**
6.3. Implicações para a Pesquisa.....**82**
7. Referências Bibliográficas.....**83**
8. Apêndice.....**96**

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Trato Uveal

A úvea ou trato uveal é a camada vascular média do olho, composta pela íris, corpo ciliar e coroide (Figura 1). O tecido uveal contém nervos, tecido conjuntivo, grande número de melanócitos e muitos vasos sanguíneos. A irrigação da íris e corpo ciliar é feita pelas artérias ciliares posteriores longas e artérias ciliares anteriores. Já a parte posterior da úvea é suprida por várias artérias ciliares posteriores que penetram a coroide ao redor do nervo óptico[1,2].

A íris fica em contiguidade com a superfície anterior do cristalino, separando a câmara anterior da posterior, e formando um diafragma na frente do cristalino, que controla a quantidade de luz transmitida para dentro do olho por meio de alterações no diâmetro pupilar[2].

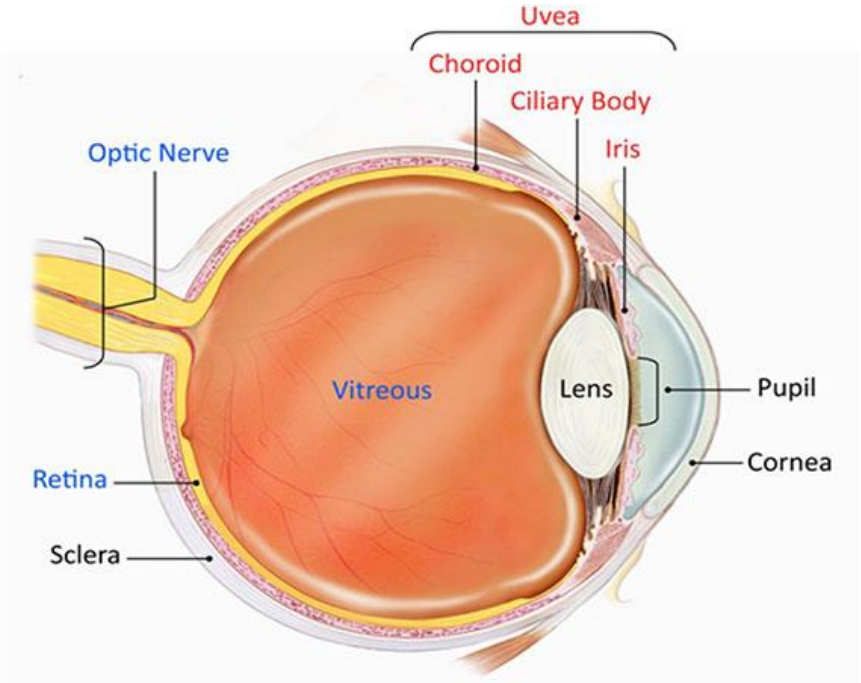
O corpo ciliar estende-se desde a base da íris e se torna contínuo com a coroide na ora serrata. Consiste em uma porção anterior pregueada (*pars plicata*) e uma porção posterior achatada (*pars plana*). A parte pregueada é composta pelos processos ciliares, os quais são revestidos pelo epitélio ciliar.O músculo ciliar é composto por fibras longitudinais, circulares e radiais, que contraídas modulam o processo de acomodação. Isso ocorre pela diminuiçãoda tensão zonular sobre o cristalino, que assume uma forma mais esférica, aumentando o poder dióptrico do olho[1,2].

A parte mais interna, tanto da *pars plicata* quanto da *pars plana*, é coberta pelo epitélio ciliar o qual é composto de duas camadas: uma interna não pigmentada e uma externa pigmentada. A principal fonte de humor aquoso é o epitélio ciliar não pigmentado da parte pregueada. A produção do mucopolissacarídeos do vítreo é atribuída ao epitélio ciliar não pigmentado da parte plana[1].

A coroide é formada principalmente por tecido vascular e melanócitos. Ela se estende desde a ora serrata até o nervo óptico. Histologicamente, a coroide apresenta quatro camadas: a lâmina fosca, o estroma, a coriocapilar e a membrana de Bruch. A coriocapilar é a camada que fornece nutrição para o epitélio pigmentar

da retina e para as camada retinianas externas (camadas de fotorreceptores, plexiforme externa e face externa da camada nuclear interna)[1,3].

Figura 1 - Diagrama do olho destacando os componentes da úvea em vermelho.



Fonte: National Eye Institute 2011[4].

1.2. Uveíte

Uveíte, por definição, significa uma inflamação do trato uveal. A intensidade do processo inflamatório varia conforme a etiologia e com frequência, este pode se estender à retina, vítreo, nervo óptico e esclera[3,5].

A classificação das uveítes segue os critérios adotados pelo *Standardization of Uveitis Nomenclature (*SUN) *Working Group* [6], que as diferencia quanto à localização anatômica em anteriores, intermediárias, posteriores e difusas (panuveítes), sendo:

- Uveíte anterior: quando as alterações inflamatórias são observadas na íris (irite) e na porção anterior (*pars plicata*) do corpo ciliar (ciclite anterior). A iridociclite é a inflamação na qual tanto a íris quanto a *pars plicata* do corpo ciliar são afetadas.

- Uveíte intermediária: quando a inflamação envolve a porção posterior (*pars plana*) do corpo ciliar (ciclite posterior ou pars planite), a retina periférica e o vítreo.

- Uveíte posterior: quando a inflamação atinge a parte posteriorda úvea até à base do vítreo, podendo acometer a retina (retinite), a coroide (coroidite) e o nervo óptico.

- Pan-uveíte: quando há envolvimento de todo o trato uveal.

Quanto ao início as uveítes podem ser classificadas como súbitas e insidiosas; quanto à duração em limitada (<3 meses) e persistentes; e curso clínico: em agudas, recorrentes e crônicas[3].

Outras classificações separam as uveítes pela origem do estímulo causador em endógenas e exógenas; características histopatológicas (granulomatosas e não granulomatosas) e ainda, de acordo com o agente etiológico[7,8].

1.3. Uveítes na Infância

1.3.1. Epidemiologia

As uveítes com frequência podem causar baixa visão e cegueira[9]. No mundo, a incidência de uveítes na população geral pode mudar conforme o país, região estudada, faixa etária, sexo e etnia. Estima-se que mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo tenham uveíte[10] e que estas doenças sejam responsáveis por 10% dos casos de cegueira legal. Estimativas da Europa e dos EUA sugerem que a incidência de uveítes é de cerca de 20–50 indivíduos/100.000/ano, e as estimativas de prevalência são da ordem de 100–150/100.000 habitantes[11,12].

Alguns estudos sugerem que a incidência está aumentando principalmente em países tropicais e em desenvolvimento[13]. No Brasil existem poucos dados sobre incidência e prevalência populacional de uveítes e a maioria dos estudos epidemiológicos reportam análises retrospectivas de pacientes atendidos em centros terciários de referência[14,15].

O cenário muda quando a população é infantil. Dados de estudos populacionais demonstram que crianças e adolescentes desenvolvem uveíte com menor frequência do que adultos[16,17]. Nos EUA, a porcentagem de pacientes pediátricos em serviços especializados no tratamento de uveítes varia de 2,2% a 13,8%[9,18,19]. No entanto, os dados disponíveis de incidência de uveíte na infância não são abrangentes. A maioria dos estudos foi realizada em populações geograficamente restritas e com pouca variação étnica.

O maior e mais diversificado estudo populacional utilizou o banco de dados de uma grande operadora de saúde pública americana e estimou a incidência de qualquer tipo uveíte em crianças menores de 15 anos em 7/100.000 e 27/100.000 em adolescentes[20].

Dentro desse universo, a uveíte anterior é responsável por 30 a 60% dos casos, a intermediária em torno de 20% dos casos, a posterior 20 a 50% e a pan-uveíte por cerca de 16% dos casos[13].

1.3.2. Especificidades das Crianças

As uveítes pediátricas despertam especial interesse pelo desafio diagnóstico e dificuldades no manejo terapêutico. A falta de percepção precoce dos sinais e sintomas da doença pelos pais e cuidadores, a não colaboração no exame ocular pelas crianças e o fato de que algumas das doenças prevalentes nesta faixa etária são assintomáticas no início do quadro, são fatores que contribuem para o atraso do diagnóstico[18].

Um dos fatores que dificultam o diagnóstico precoce é a apresentação clínica das uveítes pediátricas, que pode ser muito diferente da dos adultos. Com frequência, o início do quadro é insidioso e faltam os sinais e sintomas clássicos, como hiperemia e desconforto ocular. A presença de leucocoria e estrabismo em alguns casos associados à síndromes mascaradas também pode induzir erro diagnóstico[19].

Além disso, alguns autores advogam que a uveíte infantil tem um curso mais grave e propenso a complicações, como catarata, glaucoma e ambliopia, que podem causar perda de visão e cegueira precoce, acarretando custos para o sistema de saúde e impactona qualidade de vida das crianças afetadas e de suas

famílias[9].

Em relação ao tratamento, as crianças são mais vulneráveis que os adultos à efeitos colateraislocais e sistêmicos do uso crônico de drogas[21].

1.3.3. Etiologia em Crianças

As uveítes pediátricas podem ser idiopáticas, ter causas infecciosas, não infecciosas (imunomediadas) e algumas vezes são manifestações de síndromes mascaradas. Os diagnósticos diferenciais são vastos e muitas etiologias são semelhantes às dos adultos[7,22]. A maior parte das uveítes em crianças, especialmente as anteriores e intermediárias são idiopáticas[9,23,24].

A epidemiologia da uveíte infecciosa varia em todo o mundo em função de diferenças climáticas, fatores relacionados aos hospedeiros, costumes regionais e de acordo com a localização geográfica, por diferenças na distribuição regional de vários microorganismos[25]. Nos países em desenvolvimento a uveíte infecciosa é responsável por 30 a 50% dos casos de uveíte, sendo toxoplasmose, tuberculose, sífilis, vírus da família herpes e toxocaríase as principais causas[26].

As uveítes não infecciosas são as mais frequentes em países desenvolvidos, variando a incidência entre 4 a 6/100.000 em crianças com menos de quinze anos de idade e de 3 a 11/100.000 em adolescentes acima de 16 anos [27-29]. Estas uveítes se associam com frequência a doenças sistêmicas como as espondiloartirtes, doenças inflamatórias intestinais, sarcoidose, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e doença de Behçet[30]. Algumas delas são exclusivas da infância, como a Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), a Síndrome de Blau e a Doença de Kawasaki, sendo que a AIJ é a causa mais comum e se destaca pela severidade das sequelas oculares[27-29].

As síndromes mascaradas são doenças não inflamatórias que se apresentam com sinais e sintomas de inflamação oculare podem ser malignas ou não[31]. São um grupo heterogêneo de doenças que inclui leucemia, retinoblastoma e xantogranuloma juvenil. Essas entidades são raras, mas devem sempre ser consideradas no diagnóstico diferencial da uveíte infantil pela gravidade das consequências do retardo no diagnóstico[32].

1.3.4. Uveítes Não Infecciosas

A uveíte pediátrica não infecciosa é uma condição de etiologia desconhecida, curso crônico e que apresenta distúrbios inflamatórios oculares variados. Na maior parte dos casos está associada a doenças sistêmicas de caráter autoimune. Até um terço das crianças com uveíte não infecciosa crônica desenvolve grave perda da visão[33,34].

Nenhum antígeno foi definitivamente demonstrado ser um auto-antígeno na uveíte, mas a influência de fatores genéticos já é bem reconhecida. Atualmente, existe um interesse particular no estudo da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), pelo seu envolvimento na indução de imunidade e tolerância, e de polimorfismos dos genes das citocinas envolvidas na resposta imune e processo inflamatório[35].

Muitas condições oculares têm associações com a expressão dos genes do complexo do antígeno leucocitário humano (HLA), embora o papel exato dessas associações permaneça incerto[35]. Alguns estudos genéticos em uveíte pediátrica tem evidenciado a presença de polimorfismos dos genes do MHC de classe II, nos quais o HLA-DR1 tem um efeito protetor, e há uma predisposição aumentada em crianças portadoras dos alelos HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13 e HLA-B27A podendo conferir uma maior susceptibilidade à estados de auto-reatividade[36-40].

Alguns estudos consideram a uveíte não infecciosa um processo mediado por linfócitos T $CD4^+$. Algumas linhagens de células T $CD4^+$ reativas para antígenos próprios escapariam do processo de seleção clonal no timo e passariam a reconhecer auto-antígenos em tecidos periféricos, gerandouma resposta imune alterada. As células T $CD4^+$ desencadeam a resposta autoimune após expansão clonal periférica e apresentação adicional de antígeno no tecido alvo, iniciando uma cascata pró-inflamatória e dano tecidual. Uma vez ativadas,as células T $CD4^+$ podem se diferenciar de acordo com as interações ambientais, citocinas e interações com células identificadas por sua secreção de citocinas. Esse é um processo dinâmico, mas deslocado em direção às células que secretam um subconjunto característico de citocinas. Classicamente, o subtipo Th1 está associados a secreção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto os subtipos Th2 estão associadosà secreção de citocinas anti-inflamatórias[41].

A maioria das doenças auto-imunes que envolvem órgão específicos, como a uveíte, é mediada por células T $CD4^+$ Th1, aumentando a produção de interleucina-2 (IL-2) e de outras citocinas pró-inflamatórias, como interferon gama (INF-ɣ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). As células T ativadas expressam certos marcadores da superfície celular, como o receptor de IL-2 (IL2R), CD69, uma isoforma do antígeno leucocitário comum (CD45Ro) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)[41].

A compreensão dos mecanismos imunopatológicos é dificultada pela raridade de algumas doenças, heterogeneidade genética e clínica dos pacientes, e acesso limitado ao material clínico a partir do local da doença, o que valoriza os estudos experimentais[41].

Uma possível associação entre HLA-B27, receptores semelhantes a *Toll* (TLRs), TNF-α e níveis séricos de vitamina D parece estar envolvida no mecanismo fisiopatológico da uveíte anterior aguda associada ao HLA-B27 em pacientes com espondiloartropatia. Estudos experimentais tem demonstrado que muitos animais que expressam o HLA-B27 apresentam uveíte anterior aguda após infecção por bactérias gram-negativas (*Shigella, Klebsiella, Salmonella* e *Yersinia*) ou infecção por *Clamídia*. O mecanismo dessa associação não é claro, mas há indícios de que a infecção é o gatilho para uma reação imune exacerbada nas articulações e no tecido uveal. Alguns estudos sugerem que receptores TLRs, principalmente TLR4, expressos em células apresentadoras de antígenos (APCs) do trato uveal desencadeariam uma resposta imune inata, frente aos lipopolissacarídeos dessas bactérias, promovendo dano tecidual local. O TNF-α seria a principal citocina pró-inflamatória envolvida e a deficiência de vitamina D, associada a todo esse contexto, deslocaria a resposta imune a favor do padrão Th1[42].

Algumas doenças sistêmicas, caracterizadas por disfunção da resposta imune, podem acometer crianças e estar diretamente associadas ao desenvolvimento de uveíte não infecciosa. Artrite idiopática juvenil, sarcoidose e síndrome de Behçet são algumas dessas entidades[43].

1.3.4.1. Artrite Idiopátia Juvenil

A artrite idiopática juvenil é a maior causa de uveíte em crianças e faz

parte de um grupo de doenças autoimunes, de origem multifatorial, sendo definida como artrite persistente por pelo menos seis semanas de duração, sem causa identificável, em crianças menores de 16 anos. Embora não totalmente compreendida, a patogênese da AIJ parece ser o resultado de um complexo entrelaçamento de vários parâmetros genéticos e ambientais[44,45].

A classificação mais recente é a da *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*, que estabelece sete subtipos de AIJ, com base em parâmetros clínicos e biológicos: AIJ sistêmica, artrite oligoarticular, artrite poliarticular fator reumatóide negativo, artrite poliarticular fator reumatóide positivo, artrite psoriática, artrite relacionada à entesite e artrite indiferenciada[46,47].

A manifestação extra-articular mais comum e complicação de maior morbidade, que pode reduzir a qualidade de vida das crianças com AIJ, é a uveíte, que na América do Norte tem uma incidência estimada em aproximadamente 4,9 a 6,9 casos/100.000 crianças/ano e uma prevalência estimada em 13 a 30 casos/100.000 crianças/ano[48,49].

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do quadro ocular são: sexo feminino, início precoce da atividade inflamatória articular, subtipo pauciarticular (< 5 articulações acometidas), fator reumatoide negativo e positividade para anticorpos anti-nucleares[50-53].

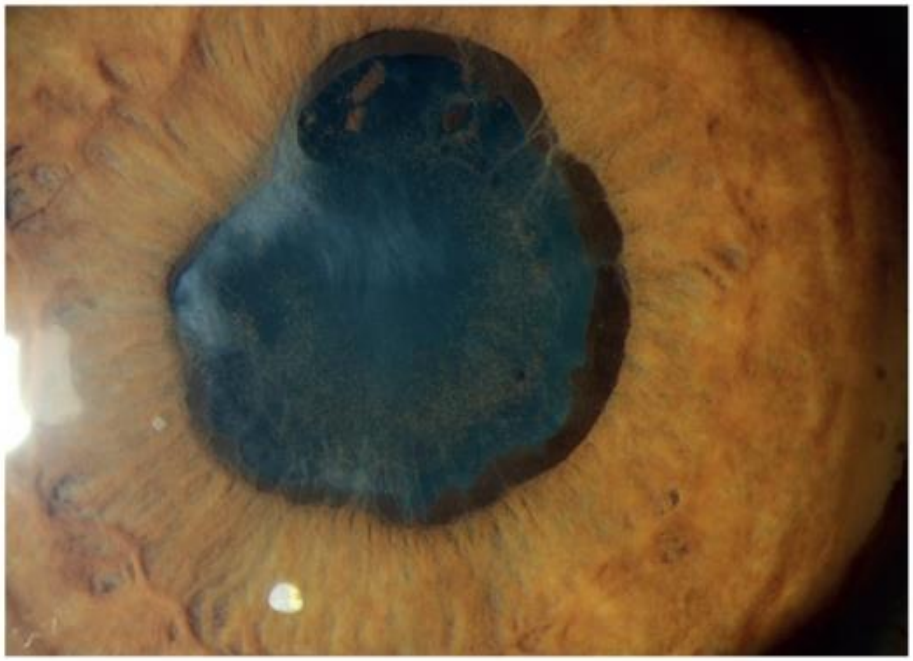
O quadro clínico da uveíte por AIJ se caracteriza por ser assintomático, de início insidioso, com pouca hiperemia ocular e por apresentar iridociclite crônica não granulomatosa bilateral (Figura 2). O diagnóstico pode ser retardado em função destas características e por dificuldades inerentes à faixa etária, sendo vital o *screening* de todas as crianças com fatores de risco para uveíte[7].

Os meninos desenvolvem a uveíte mais tardiamente e costumam apresentar hiperemia ocular, fotofobia e reação inflamatória intensa na câmara anterior (Figura 3). Os fatores de risco para uveíte no sexo masculino são positividade para antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 e presença de entesite[54,55]. Nestes casos o principal preditor de uveíte grave com maior risco de complicações é o sexo masculino, tempo curto entre as crises articulares e presença de sinéquias posteriores por ocasião do dignóstico[56].

O diagnóstico precoce previne inúmeras complicações oculares, algumas mais leves como as sinéquias posteriores e a queratopatia em faixa, e outras mais graves que aumentam o risco de perda visual, como a catarata, o glaucoma secundário, edema macular cistoide, neovascularização da retina, membrana epi-retiniana, buraco macular, ambliopia, e hipotonia crônica [57-60].

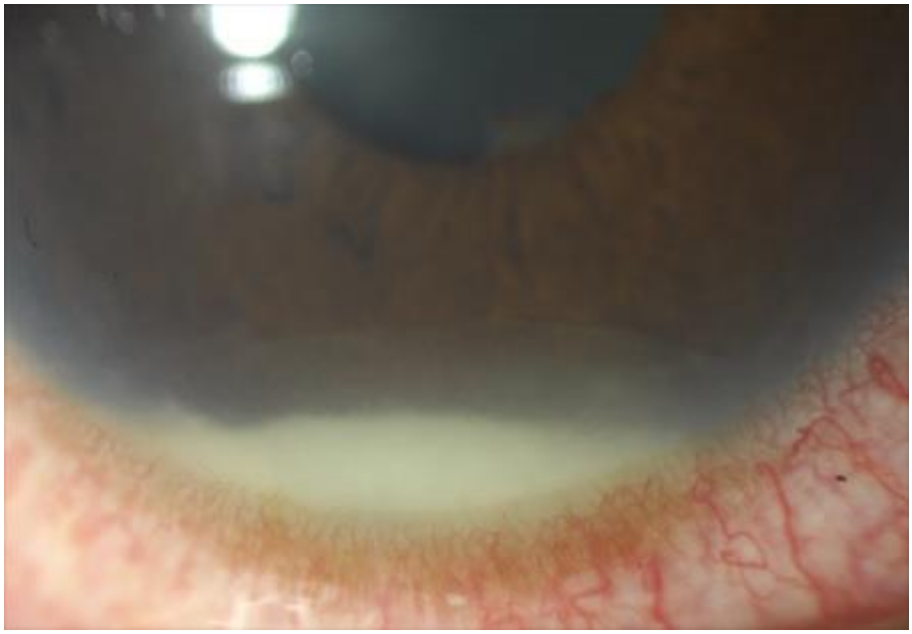
As complicações oculares da AIJ são causadas pelo processo inflamatório, que nas crianças é mais difícil de controlar, mas também podem ocorrer pelo uso crônico de corticosteróides (catarata e aumento da pressão intra-ocular)[1-3]. Mais de metade das crianças com AIJ apresentam atividade inflamatória ocular na idade adulta[61].

Figura 2. Seclusão pupilar em criança com AIJ.



Fonte: Tugal-Tutkun 2011[62].

Figura3. Uveíte aguda relacionada ao HLA-B27 em criança.



Fonte: Tugal-Tutkun 2011[62].

1.3.4.2. Pars planite

A pars planite é uma uveíte intermediária idiopática que pode ter associação com HLA-DR2 e HLA-DR15 em crianças. Os sinais incluem inflamação moderada do segmento anterior, vitreíte difusa com condensações arredondadas e brancas como bolas de neve (*snow balls*) e/ou com a formação de depósitos vásculo-fibrogliais sobre a pars plana e a retina periférica (*snow banks)*[63].

O risco de complicações tem relação com a idade de início da uveíte, sendo maior nas crianças menores de sete anos de idade[26]. As mais frequentes são edema do disco óptico e o edema macular cistoide, principal causa de diminuição da acuidade visual[64]. Em casos de neovascularização retiniana secundária aos *snow banks* pode ocorrer hemorragia vítrea. A retinosquise periférica inferior é uma complicação frequente em crianças com pars planite idiopática[65,66].

1.3.4.3. Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica crônica de etiologia desconhecida que na infância é relativamente rara. A faixa etária mais atingida é a de 8 a 15 anos de idade. As crianças menores de cinco anos podem apresentar uma

tríade constituída por uveíte anterior granulomatosa, lesões cutâneas e artrite (joelho e punho). Nas crianças mais velhas pode ocorrer envolvimento pulmonar e uveíte posterior bilateral, como nos adultos. A sarcoidose pode apresentar também sinais de uveíte intermediária, periflebite do tipo *candle wax drippings,* assim como granulomas sarcóides múltiplos[67,68].

O diagnóstico laboratorial pode ser difícil pelo fato dos níveis séricos da enzima de conversão da angiotensina serem fisiologicamente maiores em crianças, sendo a biópsia de nódulo sarcoide, mostrando inflamação granulomatosa não-caseosa, o método mais fidedígno de confirmar a doença[69].

1.3.4.4. Vogt-Koyanagi-Harada

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) é uma doença autoimune que afeta tecidos com melanina, sendo mais frequente em hispânicos e asiáticos. Na infância ela é relativamente rara. A fase prodrômica é caracterizada por sintomas de gripe com sinais meníngeos e auditivos. Nesta fase pode haver baixa de visão e fotofobia[1,3,70,71].

No fase uveítica aguda, os pacientes apresentam primeiro uveíte posterior com vitreite leve a moderada, espessamento de coroide, hiperemia ou edema do disco óptico, descolamento exsudativo da retina e, depois de alguns dias, inflamação bilateral de câmara anterior do tipo granulomatosa. Outros sinais incluem meningoencefalite e envolvimento da pele (poliose, vitiligo e/ou alopecia)[1-3,72].

Na fase de convalescência ocorre despigmentação de tecidos como a pele, conjuntiva (sinal de Sugiura) e coroide (fundo em por do sol) e formação dos nódulos de Dalen-Fuchs na periferia retiniana[1-3,71].

No estágio crônico pode haver recorrência do quadro inflamatório, principalmente na câmara anterior e desenvolvimento de complicações que podem ameaçar à visão (neovascularização da coroide, catarata, glaucoma e sinéquias posteriores[72].

1.3.4.5. Doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é um distúrbio inflamatório multissistêmico, idiopático, caracterizado pela tríade: úlceras orais recorrentes, úlceras genitais e uveíte, porém muito rarana infância, mesmo em centros de referência terciários. O pico de incidência de Behçet é entre a terceira e quartas décadas de vida, e não existem critérios de diagnóstico para a doença iniciada na infância. Do ponto de vista oftalmológico, a uveíte pediátrica de Behçet é definida como a que surge aos 16 anos de idade ou menos, independentemente da idade para atender aos critérios diagnósticos[3,73].

Existem variações na prevalência da doença de Behçet pediátrica, em diferentes grupos étnicos ou regiões geográficas. Mais da metade das crianças com uveíte de Behçet são de origem asiática, principalmente Turquia e Japão[3,74,75].

Quanto ao sexo, há uma predominância do masculino, na faixa etária pediátrica, semelhante à uveíte de Behçet do adulto. A história familiar é positiva em 20-47% dos casos pediátricos de áreas endêmicas, com associação com o HLA-B51, mostrando o papel de fatores genéticos no início precoce da doença[74].

O envolvimento ocular é bilateral com pan-uveíte recorrente com hipópio e vasculite retiniana. Catarata, glaucoma, edema de mácula e atrofia óptica são as complicações mais comuns. Apesar da terapia imunossupressora sistêmica agressiva, o prognóstico visual pode ser ruim, como em adultos[76].

1.3.4.6. Síndrome de Blau

Sindrome de Blau é uma afecção de caráter hereditário autossômico dominante, podendo também ocorrer, em 50-90% dos casos, via mutação “de novo”. A manifestação da síndrome pode ser precoce e apresentar uma tríade clássica, incluindo artrite, dermatite e uveíte. As lesões cutâneas aparecem dentro do primeiro ano de vida e o espectro pode variar desde *rash* simples a nódulos ou pápulas. Os primeiros sinais de artrite ocorrem entre dois e quatro anos de vida afetando tipicamente articulações periféricas[77].

A uveíte anterior granulomatosa tem início em média aos quatro anos de idade em cerca de 80% dos casos. O quadro clínico pode cursar com piora da

inflamação e pan-uveíte bilateral grave, associada com coroidite multifocal e baixa visual significativa.Nestes casos, a inflamação vítrea é comum e pode permanecer ativa durante anos[78].

1.3.4.7. Doença de Kawasaki

A Doença de Kawasaki (DK), também conhecida como síndrome mucocutânea linfonodal, é uma vasculite primária aguda frequente na infância que causa doença coronariana. A doença atinge lactentes e crianças de um a oito anos. Caracteriza-se por febre prolongada, exantema, conjuntivite e/ou uveíte, inflamação das membranas mucosas e linfadenopatia[79].

A uveíte bilateral é o achado oftalmológico mais comum na DK, e costuma se manifestar uma semana após o início da febre. A recuperação é espontânea, dentro de 2 a 8 semanas após o início da doença, sem deixar sequelas[80].

1.3.4.8. Síndrome Nefrite Túbulo Intersticial Aguda e Uveíte

A síndrome nefrite túbulo intersticial aguda e uveíte (TINU) é uma causa pouco reconhecida de lesão renal aguda (15 a 20%) e cerca de 70% dos casos são induzidos por drogas. A doença atinge mais meninas que meninos (3:1), com idade média de 15 anos, sem predileção racial [81].

As queixas oculares mais comuns são dor, hiperemia ocular, diminuição da visão e sensibilidade à luz e podem preceder o início da nefrite intersticial. A uveíte é predominantemente anterior (80%), bilateral (77%) e não granulomatosa. O prognóstico da TINU é considerado favorável, embora a doença ocular normalmente permaneça mais longa que a doença renal[82].

1.4. Tratamento da Uveíte Infantil Não Infecciosa

O tratamento da uveíte em crianças é desafiador e antes de inciar a terapia com protocolos estabelecidos para adultos, várias precauções devem ser tomadas.

Em primeiro lugar deve-se evitar o uso crônico de corticosteróides pelo risco aumentado de efeitos colaterais locais e sistêmicos graves. A vulnerabilidade das crianças também inviabiliza a utilização de outros tipos de drogas, como a ciclosporina e o tacrolimo que têm um perfil de toxicidade que inclui hirsutismo, hiperplasia gengival, hipertensão arterial sistêmica e toxicidade renal. Os agentes alquilantes também são raramente usados em crianças devido ao alto risco de desenvolvimento de tumores malignos e pela toxicidade gonadal. Essas limitações restringem severamente as alternativas farmacológicas para imunossupressão em crianças portadoras de uveíte não infecciosa. No entanto, outras drogas são mais seguras, como o metotrexato que, devido à vasta evidência existente na literatura, de eficácia clínica com poucos efeitos colaterais no tratamento da AIJ, é a primeira escolha para imunossupressão a longo prazo em crianças[33,83].

Os principais objetivos da terapia na uveíte não infecciosa são: alcançar o controle completo de processo inflamatório ocular, reduzir a taxa de recorrência e minimizar as complicações relacionadas à terapia[83].

Agentes midriáticos podem ser utilizados no manejo da uveíte infantil não infecciosa. A maioria desses fármacos tem ação anticolinérgica, favorecendo a contração do músculo dilatador da pupila e o relaxamento do espasmo do músculo ciliar[84]. Esses medicamentos são utilizados para tratar o espasmo ciliar que frequentemente acontece na uveíte anterior aguda, para romper as sinéquias posteriores recentemente formadas e/ou evitar o desenvolvimento de novas sinéquias. Os agentes de ação mais prolongada (homatropina, escopolamina ou atropina) são utilizados para aliviar o espasmo ciliar, enquanto os agentes de ação mais curta (tropicamida e ciclopentolato) podem desempenhar um papel na prevenção da formação de novas sinéquias posteriores[1].

1.4.1. Corticosteróides

Os corticosteróides tópicos são a primeira escolha no tratamento da uveíte não infecciosa e em caso de falha na obtenção da remissão, fatores prognósticos ruins ou na presença de complicações, a associação com corticosteróides sistêmicos é necessária. A atividade anti-inflamatória dos corticosteroides é obtida a partir da redução do número de polimorfonucleares e

células dendríticas, redução da secreção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios por células do sistema imune e aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias por linfócitos T reguladores[85].

A via tópica é útil principalmente nos portadores de uveíte anterior, e o acetato de prednisolona a 1% adminstrado de forma intensa no início do quadro, é considerada a droga mais efetiva para controlar a inflamação. No entanto, a terapia tópica crônica está associada a algumas complicações, como o aumento da pressão intraocular (PIO), catarata e infecções oculares secundárias. A rimexolona, o etabonato de loteprednol e a fluorometolona, embora provavelmente não tão potentes em relação ao efeito anti-inflamatório, tendem a causar menor elevação da PIO que a prednisolona. Além da via tópica, os corticosteroides também podem ser utilizados via periocular e intravítrea[1-3].

O uso de corticosteroides por via sistêmica é necessário nos casos de uveíte posterior ou pan-uveíte grave, principalmente quando bilateral ou nos casos de uveíte anterior pouco responsiva aos corticosteroides tópicos e/ou perioculares. A prednisolona por via oral, geralmente é a droga de escolha no tratamento sistêmico. A dose de ataque é de 1 a 2 mg/kg/dia e após o controle da inflamação faz-se a redução de maneira progressiva e o mais rápido possível[1,3,86].

Os efeitos colaterais dependem da duração e da dose de administração. A terapia de curta duração pode causar dispepsia, alterações de comportamento, desequilíbrio eletrolítico e necrose asséptica as cabeça do fêmur. A terapia de longa duração pode causar aspecto cushingoide, osteoporose, limitação de crescimento, reativação de infecções como a tuberculose e catarata. Raramente, esteróides sistêmicos podem causar hipertensão ocular grave em crianças. Esse agentes devem ser diminuídos de maneira progressiva e gradual quando o paciente os vem recebendo por mais de 2-3 semanas, por causa do risco de supressão adrenal[1,3,87,88].

Os corticosteróides intravenosos são utilizados em pacientes que necessitam de tratamento agressivo da inflamação, como aqueles com uveíte resistente, envolvimento do nervo óptico ou pan-uveíte. O medicamento de escolha nestes casos é a metilprednisolona em pulsoterapia: 30 mg/kg (dose máxima de 1 g) por via intravenosa por 3h em 3 dias consecutivos ou a cada dois dias, três vezes na semana. Um pulso intravenoso adicional após 7 a 10 dias pode ser útil para manter

a remissão. Uma vez alcançada a remissão, a terapia intravenosa pode então ser alterada para doses baixas e médias de corticosteróides orais: (0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona) com ou sem um imunossupressor adicional[86,88].

1.4.2. Imunossupressores

O uso de terapia imunossupressora adicional com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*) é recomendadaquando a inflamação persistir, em caso de reativação, inflamação adicional ou complicações relacionadas ao uso dos corticosteróides. Existem diversas classes de fármacos imunossupressores: antimetabólitos (metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila), inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e agentes alquilantes (ciclofosfamida e clorambucil)[1-3].

O metotrexato (MTX) é um análogo do folato que inibe a enzima di-hidrofolato redutase, inibindo a produção de tetra-hidrofolato, levando à inibição da replicação do DNA[85]. Atua nas células T e B e principalmente contra as células imunes que se dividem rapidamente. Em doses baixas, atua mais como um agente anti-inflamatório do que como um antimetabólito. Vários estudos tem demonstrado a eficácia do metotrexato no tratamento da uveíte pediátrica associada a uma variedade de condições inflamatórias sistêmicas[89-91].

A dose utilizada em crianças é 10 a 15 mg/m^2/semana por via subcutânea, em conjunto com ácido fólico para evitar a toxicidade à medula óssea. Os efeitos colaterais do MTX estão diretamente relacionado a dose administrada. Eventos graves como aplasia de medula, hepatotoxicidade e pneumonia raramente ocorrem em uso de doses baixas. Os eventos mais comuns são náusea, vômito, lesões na boca e alopecia[3,30,86,92].

A azatioprina é um análogo de nucleosídeo de purina que interfere na replicação do DNA e na transcrição do RNA[85]. Apresenta maior efetividade na prevenção da proliferação de células T do que nas células B, sendo que a produção de anticorpos não é afetada. É indicada como uma alternativa válida aos pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao corticosteróides e ao MTX, especialmente em uveítes associadas a doenças crônicas como Behçet e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). A dose recomendada é 1 a 3 mg/kg/dia. Os

principais efeitos colaterais incluem aplasia de medula óssea, hepatotoxicidade e náusea[3,93,94].

O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco que na circulação sanguínea sofre a ação de esterases plasmáticas, sendo convertido em ácido micofenólico. Sua ação inibe a proliferação de linfócitos T e B e suprime a produção de anticorpos pelos linfócitos B[85,95]. A dose utilizada é de 1 a 2 g ao dia, por via oral. Os principais efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais e supressão da medula óssea[3,95].

Existem poucos estudos relatando a eficácia clínica do MMF no tratamento da uveíte infantil não infecciosa. Doycheva *et al.* avaliaram uma série retrospectiva de 17 crianças com diferentes etiologias relacionadas à uveíte não infecciosa. Durante um período médio de acompanhamento de três anos com MMF, 88% dos pacientes alcançaram um efeito poupador de esteróides, 76% experimentaram aumento ou manutenção da acuidade visual, 24% permaneceram livres de recaídas durante o tratamento e somente um paciente não mostrou redução na taxa de reativação[96].

A ciclosporina (CsA) é um imunossupressor que se liga a ciclofilina (imunofilina) potencializando seu efeito inibitório sobre a calcineurina, impedindo assim a ativação e proliferação de células T[84]. A CsA é um fármaco muito utilizado no tratamento de uveítes em adultos, mas os dados sobre sua aplicação em crianças com uveíte são limitados. A dose habitual em crianças varia de 3 a 5 mg/kg/dia, por via oral[86,97]. Existem estudos que relatam melhores resultados da CsA na inflamação ocular quando utilizada em associação com outros imunossupressores. Kilmartin *et al.* realizaram um estudo retrospectivo que envolveu 14 crianças com uveíte não infecciosa e relataram que a CsA foi capaz de controlar a inflamação intraocular em todos os pacientes do estudo: em monoterapia em 4 pacientes, em combinação com prednisolona em 7 e com terapia combinada de CsA, prednisolona e azatioprina ou metotrexato em 3 pacientes[98]. Os principais efeitos colaterais relacionados ao seu uso incluem hipertensão arterial sistêmica, nefrotoxicidade, hirsutismo, hepatotoxicidade, hiperlipidemia e hiperplasia gengival[3,97,98].

O tacrolimo é uma alternativa à ciclosporina nos casos resistentes ou em pacientes que desenvolvem efeitos adversos significativos[3]. Diferente da

ciclosporina, o tacrolimo se liga a proteína 1A de ligaçãoa FK506 (FKBP12) potencializando seu efeito inibitório sobre a calcineurina, impedindo assim a síntese e secreção de IL-2 e posterior ativação e expansão clonal de linfócitos T. A dose sugerida é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia, por via oral. Os principais efeitos colaterais são neurotoxicidade, hiperglicemia e nefrotoxicidade[3,85,99].

A ciclofosfamida é um agente alquilante que promove lesão irreversível no DNA e posterior morte celular[84,85]. É uma droga reservada para os casos de uveíte grave e resistente a outras modalidades de tratamento. A dose usual é de 500 a 1000 mg/m^2/mês, por via intravenosa. O potencial de efeitos colaterais sérios a longo prazo limita seu uso, especialmente em condições que não ameaçam a vida. Os principais eventos adversos são: toxicidade gastrointestinal grave, toxicidade hematológica, maior suscetibilidade a infecções, cistite hemorrágica, alopecia, azoospermia, deficiência ovariana e teratogenicidade[2,3,86].

O uso da ciclofosfamida na uveíte infantil não infecciosa é restrito, existindo poucos relatos na literatura. Pujari *et al.* realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 215 pacientes, entre crianças e adultos, com diferentes acometimentos oculares e que estavam em uso de ciclofosfamida. Os autores observaram uma taxa de controle do processo inflamatório ocular (por pelo menos 28 dias) de 49,2% em seis meses e de 76% em 12 meses[100]. O uso da ciclofosfamida na uveíte infantil não infecciosa deve ser criterioso e reservado para os casos em que os benefícios superam os potenciais efeitos colaterais da terapêutica.

O clorambucil é um agente alquilante que possui o mesmo mecanismo farmacológico da ciclofosfamida[84,85]. Sua utilização na uveíte infantil não infecciosa não é comum, ficando reservado para situações clínicas graves ou resposta inadequada a outros tipos de tratamento. A dose é de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, por via oral e com dose máxima de 8 a 12 mg por dia. Tem efeitos colaterais tóxicos em potencial, incluindo supressão da medula óssea, disfunção gonadal, cistite hemorrágica, toxicidade gastrointestinal grave, alopecia, azoospermia e aumento do risco de desenvolvimento subsequente de malignidade[86]. Existem poucos estudos descrevendo a aplicação clínica do clorambucil no tratamento da uveíte infantil não infecciosa. Miserocchi *et al*. realizaram uma análise retrospectiva de 28 pacientes, entre adultos e crianças, portadores de uveíte não infecciosa crônica e resistente a

diversas modalidades de tratamento em uso de clorambucil. Os autores relataram resposta clínica satisfatória no controle da inflamação ocular em 19 (68%) dos 28 pacientes avaliados[101].

Quando nenhuma remissão é obtida ou no caso de crises muito frequentes (geralmente mais de duas vezes por ano) e em pacientes refratários ao tratamento imunossupressor, um agente biológico poderá ser utilizado[86].

1.4.3. Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α)

O TNF-α é uma citocina produzida por diferentes tipos celulares, incluindo macrófagos, linfócitos T, mastócitos, granulócitos, células natural killer (NK), fibroblastos, neurônios, queratinócitos e células musculares lisas. O TNF-α possui diversas funções no organismo.Em baixas concentrações ajuda a manter a homeostase, regulando o ritmo circadiano do corpo, promove a remodelação ou substituição de tecidos lesionados e senescentes, estimulando o crescimento de fibroblastos, estimula o desenvolvimento do tecido linfoide e é fundamental na resposta imune contra invasões fúngicas, virais e parasitárias, bem como na resposta contra tumores específicos. É um intermediário essencial no processo inflamatório, em altas concentrações induz a produção de outros mediadores da inflamação, potencializa a resposta inflamatória local e favorece a destruição tecidual. A superexpressão TNF-α no organismo, a longo prazo, tem graves consequências[102].

A biossíntese do TNF-α é estritamente regulada e pode ser induzida por uma ampla variedade de estímulos, incluindo bactérias, vírus, complexos imunes, citocinas (por exemplo, IL-1, IL-17, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, interferon-γ), fatores complementares, células tumorais, irradiação, isquemia, hipóxia e trauma. Elementos ricos em adenina-uracila (ARE) e sequências de flanqueamento na região 3 não traduzida regulam a tradução e a degradação do RNAm do TNF-α. A produção de TNF-α pelas células é regulada por ciclos de *feedback* positivo e negativo iniciados por fatores induzidos por TNF-α. Por exemplo, o TNF induz a produção de outras citocinas, como IL-1, interferon-γ e IL-2, que por sua vez podem induzir a produção de TNF-α. O TNF-α também induz mecanismos reguladores de *feedback* negativo, como IL-10, prostaglandinas e corticosteróides,

que inibem a transcrição do RNAm do TNF-α[103].

No organismo, o TNF-α é expresso de duas formas: o fator de necrose tumoral solúvel (sTNF) e o fator de necrose tumoral transmembrana (tmTNF). O sTNF é produzido a partir da clivagem do tmTNF pela ação da enzima conversora de TNF-α (TACE). Acredita-se que a forma transmembrana seja responsável pela sinalização justácrina secundária ao contato célula a célula. O sTNF e o tmTNF são biologicamente ativos, e as quantidades relativas de cada um são coletivamente determinadas pelos estímulos indutores, pelos tipos celulares envolvidos, pelo status de ativação das células, pelas quantidades de TACE ativa e pelas quantidades de inibidores naturais da TACE[102].

As respostas biológicas ao TNF-α são mediadas por dois receptores: tipo 1 (TNFR1, também conhecido como p60, p55 ou CD120a) e tipo 2 (TNFR2, também conhecido como p80, p75 ou CD120b). Ambos os receptores são glicoproteínas transmembrana que diferem em seus perfis de expressão celular, afinidades por ligantes, domínios intracelulares e vias de transdução de sinal. O TNFR1 difere do TNFR2 porque contém um domínio de morte ausente no TNFR2. O domínio de morte é uma sequência de aproximadamente 70 aminoácidos necessários para o TNF-α desencadear apoptose celular. Ele fornece um local de ancoragem para várias proteínas acessórias, incluindo a proteína de domínio de morte associado ao Fas (FADD), a proteína de domínio de morte associada ao TNFR1 e o fator 2 associado ao TNFR[104].

O TNFR1 é expresso constitutivamente em praticamente todos os tipos celulares, exceto nos eritrócitos, enquanto o TNFR2 é geralmente indutível e é preferencialmente expresso em células endoteliais e hematopoiéticas. Os ligantes sTNF e tmTNF podem se ligar ao TNFR1 e ao TNFR2, mas parece que existe uma certa predileção de ligação. Embora o sTNF se ligue a ambos os receptores acredita-se que a ligação ao TNFR1 seja essencialmente irreversível, enquanto a ligação ao TNFR2 está associada à cinética rápida de ativação e desativação. Ambos os TNFRs na superfície celular podem ser clivados por membros da família das metaloproteinases da matriz em resposta a sinais inflamatórios.[104]

Sob condições fisiológicas, a sinalização do TNF-α via TNFR1 parece ser a principal responsável pelas propriedades pró-inflamatórias. O domínio intracelular do TNFR1 está associado a duas vias de sinalização, a primeira promove a ativação

do fator nuclear kappa B1 (NF-κB1), uma família de fatores de transcrição que controlam a expressão de um grande número de genes inflamatórios, e a segunda leva à apoptose dependente da caspase-8 e da caspase-3. A via de apoptose é normalmente suprimida pela enzima conversora de interleucina 1β semelhante ao domínio de morte associado ao Fas (FLICE), uma proteína induzida pela via de ativação de NF-κB1. No entanto, se a ativação de NF-κB1 estiver comprometida, como ocorre frequentemente em células infectadas por patógenos, a via apoptótica se torna a via dominante mediada por TNFR1[105,106].

A sinalização via TNFR2 não foi estudada tão intensivamente quanto a sinalização via TNFR1, mas sabe-se que a ligação do TNF-α ao TNFR2 parece ter uma ação dupla nas células T. Na ausência de sinalização do TNFR1, o TNF-α promove a proliferação de células T naïve através das ações do TNFR2. Além disso, apesar da ausência de um domínio de morte, o TNFR2 pode induzir apoptose nas células T $CD8^+$ ativadas, independente da sinalização do TNFR1[107,108].

O TNF-α apresenta múltiplas funções biológicasenvolvidas na resposta inflamatória[109]:

- Ativação de células endoteliais com aumento da expressão de moléculas de adesão e aumento da circulação local de leucócitos;
- Aumento local do número de leucócitos com indução ou manutenção da expressão de HLA classe II;
- Indução de neoangiogênese;
- Liberação de outras citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1, IL-6, IL-23, etc.);
- Liberação de quimiocinas (incluindo proteína quimiotática de monócitos 1, IL-8, etc.) envolvidas no acúmulo de leucócitos;
- Produção de hepcidina responsável pela resposta de fase aguda.

Os principais mecanismos de ação dos antagonistas do TNF-α são redução da inflamação[110], sinalização reversa[111,112], citotoxicidade[113] e regulação/modulação do sistema imune[114].

O objetivo da terapia biológica na uveíte infantil não infecciosa é regular o processo inflamatório, oferecendo supressão direcionada para respostas efetoras

que danificam o tecido. Uma das principais alternativas é modular as vias de sinalização do TNF-α. Atualmente, os principais agentes biológicos anti-TNFα são: adalimumabe, infliximabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe[115].

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 que possui uma afinidade altamente específica para o TNF-α, fornecendo uma forte ligação ao TNF-α solúvel e de superfície celular promovendo assim o bloqueio da interação entre o TNF-α e os receptores TNFR1 e TNFR2. Sua porção Fc também apresenta função efetora ao servir de sítio para fixação de proteínas do complemento e estimular atividades biológicas mediadas pelo receptor Fc presente em células do sistema imune[83,116,117].

Ao se ligar ao tmTNF promove a indução de mecanismos de sinalização reversa, levando à apoptose, ativação celular, supressão de citocinas e também resistência à endotoxina. Sua ligação ao TNF-α bloqueia a expressão do antígeno -1 associado à função leucocitária (LFA-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), que são os três principais mediadores envolvidos na adesão e migração de leucócitos, resultando em menor infiltração tecidual de leucócitos. O adalimumabe não inibe a linfotoxina TNF-β, que é produzida pelos linfócitos e ativa uma variedade de sinais celulares.

O adalimumabe é administrado a todos os pacientes por injeção subcutânea. As doses na faixa etária pediátrica são de 40 mg em crianças com peso superior a 30 kg e 20 mg em crianças com peso inferior a 30 kg a cada 2 semanas[83,116,117].

As evidências disponíveis indicam que o adalimumabe é uma droga útil para o controle clínico da uveíte pediátrica que não responde a outros tratamentos, incluindo agentes biológicos como o infliximabe. As vantagens que o adalimumabe possui sobre outros antagonistas do TNF-α, especialmente em crianças são: via de administração simples (subcutânea), gerando menor imunogenicidade e custo, menor risco de desenvolvimento de autoanticorpos e reações alérgicas graves, por se tratar de um anticorpo totalmente humanizado, e resposta terapêutica precoce e prolongada. Estudos atuais sugerem que o fármaco apresenta um bom perfil de segurança em crianças. A maioria dos eventos adversos documentados são reações leves a moderadas e relacionadas principalmente ao sítio de administração da injeção. Entre os eventos adversos sitêmicos é frequente o relato de episódios de

vômito, febre, cefaléia e infecções de vias aéreas superiores[83,118-120].

O infliximabe foi o primeiro antagonista de TNF-α comercialmente disponível. É um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, com a região variável derivada de um anticorpo murino e a região constante derivada de um anticorpo humano[121]. O infliximabe atua neutralizando a atividade funcional do TNF-α solúvel e ligado à membrana bloqueando sua ligação aos receptores TNFR1 e TNFR2, mas não neutraliza a linfotoxina TNF-β[116,122]. É administrado por via intravenosa na dose de 3 a 5 mg/kg com manutenção de 3 a 10 mg/kg a cada 4 a 8 semanas[42]. Os principais efeitos adversos incluem reação local à infusão, cefaléia, infecção de vias áereas superiores, infecção do trato urinário e infecção pelo vírus herpes zoster[120.123]. A eficácia do infliximabe na uveíte infantil não infecciosa foi avaliada em alguns estudos com bons resultados[124-128].

O etanercepte é uma proteína de fusão solúvel que consiste em dois dímeros do TNFR2 ligados à porção Fc de uma IgG1 humana, que impede que o TNF-α e o TNF-β interajam com seus receptores. O etanercepte é único entre os cinco antagonistas do TNF-α disponíveis que também possui a capacidade de inibir a atividade da linfotoxina TNF-β[116,129]. É administrado por via subcutânea na dose de 0,8 mg / kg por semana (máximo de 50 mg por semana). O efeito adverso mais comum é a reação no local da injeção, que não requer cuidados especiais. Outros efeitos indesejados, incluem infecções respiratórias, reativação da tuberculose e sepse[42,129]. Não foram relatados na literatura sucessos significativos do uso de etanercepte no tratamento da uveíte e alguns estudos mostraram aumento no número de crises inflamatórias com o uso da droga[130,131].

O golimumabe é um anticorpo monoclonal completamente humanizado que se liga ao TNF-α, solúvel e ligado à membrana, impedindo sua ligação aos receptores TNFR1 e TNFR2. O golimumabe não possui efeito contra o TNF-β[116]. É adminstrado por via subcutânea na dose de 50 mg por semana. Os principais efeitos adversos são: maior suscetibilidade a infecções, incluindo reativação de tuberculose, histoplasmose, hepatite B, infecção por fungos, reações de hipersensibilidade, doença desmielinizante, síndrome do tipo lúpus e malignidade[42]. O golimumabe é uma droga relativamente recente e os seus resultados no tratamento da uveíte não infecciosa parecem promissores na população adulta[132,133], mas ainda carecem de evidências na população pediátrica.

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab peguilado de um anticorpo anti-TNF-α humanizado. A peguilação do anticorpo atrasa a eliminação e, assim, proporciona uma meia-vida mais longa. O certolizumabe pegol não possui uma região Fc, portanto, a citotoxicidade mediada por células não é possível[129]. É administrado por via subcutânea na dose de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 e 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas. Os eventos adversos estão diretamente relacionados a maior suscetibilidade de desenvolver infecções[42]. Existem estudos apresentando bons resultados na aplicação clínica do certolizumabe na uveíte não infecciosa em adultos[134,135], mas as informações referentes a população pediátrica ainda são escassas.

1.5. Justificativa para a Realização do Estudo

A revolução mais recente no gerenciamentodas uveítes não infecciosas foi o advento de terapias biológicas, que possibilitam o controle da inflamação em pacientes resistentes à terapia padrão com corticósteróides e imunossupressores e possibilitam poupar as crianças dos graves efeitos colaterais sistêmicos decorrentes do uso crônico destas drogas.

Os anti-TNF-α são a opção mais utilizada, principalmente o adalimumabe e o infliximabe, com bons resultados clínicos. No entanto, estudos realizados até o momento, enfatizam que os agentes biológicos ainda não são uma alternativa à terapia convencional e que seu uso deve ser considerado apenas em pacientes com as formas mais graves e refratárias de uveíte não infecciosa.

Além disso, como o número de estudos ainda é relativamente limitado, e a maioria deles não são randomizados e tem baixa qualidade metodológica, não há consenso sobre a real eficácia dos vários compostos e sobre a segurança da administração destas terapias em pacientes pediátricos. Alguns relatos sugerem uma perda gradual da resposta da droga ao longo do tempo e o aumento de recidivas após a interrupção do tratamento.

Diante deste cenário nos propusemos a realizar uma revisão sistemática a fim de reunir as evidências científicas disponíveis na literatura sobre o assunto e avaliar a qualidade delas.

Objetivo

2. OBJETIVO

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e a segurança do uso da terapia biológica no tratamento da uveíte infantil não infecciosa.

Métodos

3. MÉTODOS

Os métodos desta pesquisa seguiram as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane[136].

3.1. Tipo de Estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos controlados não randomizados com metanálise.

3.2. Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

3.3. Análise Ética

O projeto de pesquisa obteve dispensa de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por se tratar de revisão sistemática da literatura.

3.4. Critérios de Inclusão

3.4.1.Tipos de Estudos

Ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e quase-ECRs (ECRs nos quais a alocação ao tratamento foi obtida pela alternância, uso de registros médicos alternativos, data de nascimento ou de outros métodos previsíveis). Na falta

destes estudos, foi planejada a inclusão de estudos controlados não randomizados na revisão sistemática.

3.4.2. Tipos de Participantes

Foram considerados estudos envolvendo indivíduos com idade inferior a 18 anos com uveíte não infecciosa (independentemente do sexo e raça).

3.4.3. Tipos de Intervenções

Foram considerados estudos que envolveram a comparação aleatória de qualquer esquema de tratamento para uveíte pediátrica não infecciosa utilizando anti-TNF-α isolado ou associado a outras drogas *versus* placebo ou não tratamento, *versus* outros agentes farmacológicos, *versus* combinação de agentes farmacológicos, comparação de diferentes fármacos anti-TNF-α e a comparação de diferentes doses e vias de administração do mesmo fármaco anti-TNF-α.

3.5. Tipos de Medidas de Resultado

3.5.1. Desfechos primários

- Redução ou resolução da atividade inflamatória ocular (uveíte);
- Efeitos colaterais locais e sistêmicos.

3.5.2. Desfechos secundários

- Tempo de controle ou falha do processo inflamatório;
- Redução ou interrupção do uso de corticoterapia;
- Redução da espessura macular central.

3.6. Métodos de Busca para Identificação de Estudos

3.6.1.Pesquisas em Bases Eletrônicas de Dados

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL), PUBMED (1966 até o presente), Web of Science, EMBASE (1980 até o presente), LILACS (1982 até o presente), SCOPUS e Clinical Trials para identificar estudos randomizados ou quasi-randomizados. Não houve restrição de idiomas.

A estratégia de busca utilizada foi a seguinte: (uveitis or iritis or iridocyclitis or pars planitis or retinochoroiditis or choroiditis or retinitis or Behcet or Vogt or Koyanagi or Harada or Fuchs or juvenile rheumatoid or juvenile idiopathic arthritis) and ((Tumor necrosis fator–alpha) or biologic therapy or biological therapies or Monoclonal Antibodies or Humanized Monoclonal Antibodies or Infliximab or adalimumab or Etanercept or Certolizumab Pegol or remicade or humira or enbrel or golimumab or simponi or cimzia or (TNFR-Fc fusion protein)) and (child or children or pediatric or pediatrics or childhood) and (non infeccious).

3.6.2. Outros Recursos

As listas de referência dos estudos potencialmente relevantes foram checadas, para a identificação de estudos clínicos adicionais.

3.7. Coleta de Dados e Análise

3.7.1. Seleção dos Estudos

Dois revisores (LFN e ECJ) selecionaram independentemente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas por consenso, com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.7.2. Extração e Gerenciamento de Dados

Dois revisores (LFN e ECJ) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para coletar as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (época, duração, etc), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc) (apêndice 1)**.**

3.8. Avaliação do Risco de Viés de Estudos Incluídos

3.8.1. Estudos Clínicos Randomizados (ECRs)

Para a avaliação da qualidade dos ECRs incluídos em relação aos riscos de vieses, utilizou-se o Capítulo 8 do Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas de Intervenções[136], considerando-se os seguintes critérios:

- Geração da sequência aleatória;
- Ocultação da alocação;
- Cegamento (mascaramento) de participantes, investigadores e avaliadores de desfecho;
- Controle de dados incompletos;
- Relato de desfecho seletivo;
- E outros vieses (por exemplo, conflito de interesse).

As informações relevantes para se estabelecer um julgamento em relação à ocorrência de viés dos itens citados anteriormente foram anotadas em uma tabela de avaliação para cada estudo incluído. Dois autores (LFN e ECJ) realizaram, independentemente, o julgamento sobre a ocorrência de risco de viés para cada critério, classificando-os em: baixo, alto ou risco incerto de viés.

Discordâncias referentes às classificações foram resolvidas por meio de discussões entre os autores da revisão sistemática.

3.8.2. Estudos controlados não randomizados (ENRs)

A análise do risco de viés dos estudos observacionais foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I), desenvolvido pelo Grupo de estudo de Viés e de estudos não randomizados da Colaboração Cochrane(Figura 4)[137].

Figura 4. Domínios da ferramenta de avaliação de viés de estudos não randomizados ROBINS-I.

Domínios de vieses	Pontos-chave	Momento de ocorrência
Confundimento (*Bias due to confounding*)	Existência de potenciais confundidores (variáveis associadas ao fator em estudo e ao desfecho) e análise adequada (ex: ajustamento em análise multivariável para os confundidores)	**Vieses pré-intervenção.** Podem ser considerados distintos entre estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados
Seleção dos participantes *(Bias in selection of participants into the study)*	Amostragem dos participantes (se em estudo de caso-controle os controles foram selecionados da mesma fonte do que os casos). Intervenção coincide com o início do follow-up (*lead time-bias*)	
Aferição da intervenção *(Bias in measurement of interventions)*	Forma de mensuração da ocorrência da intervenção (exposição) e a confiança nessa informação.	
Não recebimento da intervenção atribuída *(Bias due to departure from intended intervention)*	Viés de performance e contaminação entre os grupos. Avalia se os indivíduos de um determinado grupo efetivamente receberam as intervenções para as quais foram analisados. Avaliar potenciais co-intervenções	**Vieses pós-intervenção.** Podem ser considerados semelhantes entre estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados
Perdas *(Bias due to missing data)*	Percentual de perdas e características dos indivíduos com dados faltantes em comparação aos com seguimento completo.	
Aferição nos desfechos *(Bias in measurement of outcomes)*	Forma de mensuração da ocorrência dos desfechos e a confiança nessa informação.	
Relato seletivo dos desfechos *(Bias in selection of reported results)*	Maior probabilidade de relato dos desfechos com resultados significativos.	

Fonte: Falavigna 2018[137].

A ferramenta ROBINS-I abrange sete domínios através dos quais o viés pode ser introduzido em um estudo não randomizado. Para cada domínio, classifica-se o risco de viés:

- Baixo: baixo risco em todos os domínios. Estudo é comparável a um ECR bem conduzido, sem a randomização;
- Moderado: baixo a moderado risco em todos os domínios. Estudo adequado, mas não comparável a um ECR bem conduzido;
- Grave: estudo possui problemas importantes, com grave risco de viésem pelo menos um domínio;
- Crítico: estudo bastante problemático, com risco crítico de viés em pelo menos um domínio;
- Sem informação para julgamento: não há indicativo de que o estudo

possua risco grave ou crítico e não há informação suficiente em um ou mais domínios.

O *software ROBVIS* (*Visualization Tool for Risk of Bias Assessments in a Systematic Review*)[138], desenvolvido pela *Bristol Medical School*, foi utilizado para elaborar o gráfico do risco de viés e o resumo do risco de viés para os estudos não randomizados incluídos.

3.9. Medidas do Efeito do Tratamento

3.9.1. Desfechos Dicotômicos

Para dados dicotômicos, foi usado o risco relativo (RR) como medida de efeito, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

3.9.2. Desfechos Contínuos

Para dados contínuos, os resultados foram apresentados como diferença da média (DM), com IC de 95%. Quando os dados foram plotados entre os estudos calculou-se a diferença da média se os desfechos foram medidos da mesma forma entre os ensaios. Usamos a diferença da média ponderada (SMD) para combinar ensaios que avaliaram o mesmo desfecho clínico, mas utilizaram métodos diferentes.

3.10. Avaliação da Heterogeneidade

A avaliação da heterogeneidade clínica foi realizada pelo exame detalhado dos estudos. A heterogeneidade estatística (I^2) entre os resultados dos ensaios clínicos foi identificada pelo teste do qui-quadrado e pelo valor de I^2, como descrito no Capítulo 9 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[136]. O grau de heterogeneidade foi interpretado como segue:

- 0% - 40%: pode não ser importante;
- 30% - 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50% - 90%: pode representar heterogeneidade substancial;
- 75% - 100%: considerável heterogeneidade.

3.11. Análise da Qualidade das Evidências

O GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) é um instrumento universal e transparente, desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde. A abordagem GRADE considera o risco de viés dentro do estudo (qualidade metodológica), objetividade da evidência, heterogeneidade dos dados, precisão das estimativas de efeito e risco de viés de publicação[139,140].

A certeza da evidência para um resultado específico foi rebaixada em um nível, de acordo com o grau de preocupação em cada um dos cinco fatores avaliados. A classificação foi feita para cada desfecho em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa[139,140].

- **Evidência de alta certeza ou qualidade:** nenhuma preocupação com qualquer um dos parâmetros GRADE. É improvável que pesquisas posteriores mudem a estimativa ou a confiança nos resultados.

- **Evidência de certeza ou qualidade moderada:** rebaixada em um nível. Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante na confiança e na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

- **Evidência de baixa certeza ou qualidade:** rebaixada em dois níveis. É provável que mais pesquisas tenham um impacto importante na confiança na estimativa do efeito e é provável que altere a estimativa.

- **Evidência de muito baixa certeza ou qualidade:** rebaixada em três ou mais níveis. Existe muita incerteza sobre os resultados. Quando nenhum ECR abordou o desfecho avaliado: nenhuma evidência.

Seguindo a metodologia GRADE, cinco características dos estudos foram consideradas para classificá-los e averiguar a necessidade de diminuir a força dos desfechos encontrados[140].Segue abaixo a descrição de cada uma delas:

- **Risco global de viés:** a confiança em uma estimativa de efeito diminuiu se os estudos sofreram grandes limitações que provavelmente resultaram em uma avaliação tendenciosa do efeito de intervenção. Se as limitações são graves, elas aumentam as incertezas sobre os desfechos apresentados. Para ensaios randomizados essas limitações metodológicas incluíram geração de alocação,

ocultação de alocação, mascaramento, controle de dados incompletos e relato de desfecho seletivo. A avaliação do risco de viés foi realizada para o conjunto da evidência e não para estudos individuais. Desse modo, foi avaliado se as possíveis limitações na condução de determinado estudo pesaram na estimativa de efeito dos demais[141].

- **Imprecisão:** é a incerteza em relação a um desfecho específico. O principal critério para julgar a precisão é a amplitude do intervalo de confiança de 95% e idealmente referente ao efeito absoluto e não relativo. Foi avaliado o tamanho amostral (o número total de paciente incluídos na revisão sistemática deve ser ≥ ao número de pacientes gerado por um cálculo convencional do tamanho amostral), o número de eventos e a amplitude dos intervalos de confiança (se forem amplos geram dúvida sobre a magnitude do efeito)[142].

- **Inconsistência ou heterogeneidade inexplicada:** O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, sobreposição dos intervalos de confiança e critérios estatísticos, como o I^2. Quando os estudos produziram estimativas de efeito bastante diferentes (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados), buscamos explicações clínicas e metodológicas para essa heterogeneidade. Quando a heterogeneidade existiu e afetou a interpretação dos resultados, mas não foi possível identificar uma explicação plausível, a qualidade da evidência diminuiu[143].

- **Evidências indiretas:** Avaliamos as evidências indiretas de quatro maneiras: 1) se a população avaliada representava adequadamente a população de interesse; 2) se a intervenção era semelhante à de interesse (exemplo: doses dos fármacos); 3) Se houve comparações diretas entre as alternativas; 4) se os desfechos foram de interesse primário[144].

- **Viés de publicação:** dados estatisticamente significativos tendem a ser mais publicados do que dados não significativos. Revisões sistemáticas precoces e com poucos estudos podem superestimar o efeito encontrado. Portanto estudos pequenos foram analisados com cautela. Se um grande número de estudos incluídos na revisão não contribuísse para um resultado, ou se houvesse evidência de viés de publicação, a qualidade da evidência seria rebaixada[145].

Dois revisores (LFN e ECJ) julgaram os critérios de elegibilidade, a classificação de risco de viés e os dados abstratos independentemente. Divergências foram resolvidas por consenso a fim de garantir a qualidade dos processos.

3.11.1. Tabelas de "Sumário de Resultados" do GRADE

O "Sumário dos Resultados" do GRADE foram expressos em tabelas para as três comparações principais desta revisão: adalimumabe *versus* placebo, adalimumabe *versus* infliximabe e Anti-TNF-α *versus* placebo. O *software GRADEpro GDT* (*The GRADEpro Guideline Development Tool*)[146] da Colaboração *Cochrane* foi utilizado para avaliar a segurança do corpo de evidências associadas a desfechos específicos.

3.12. Metanálises

Em caso de dados de mais de um estudo para o mesmo desfecho e sendo os mesmos homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada, os dados foram combinados em uma metanálise, utilizando-se o programa *Review Manager* 5.3.5 (RevMan)[147], desenvolvido pela Colaboração *Cochrane*.

Resultados

4. RESULTADOS

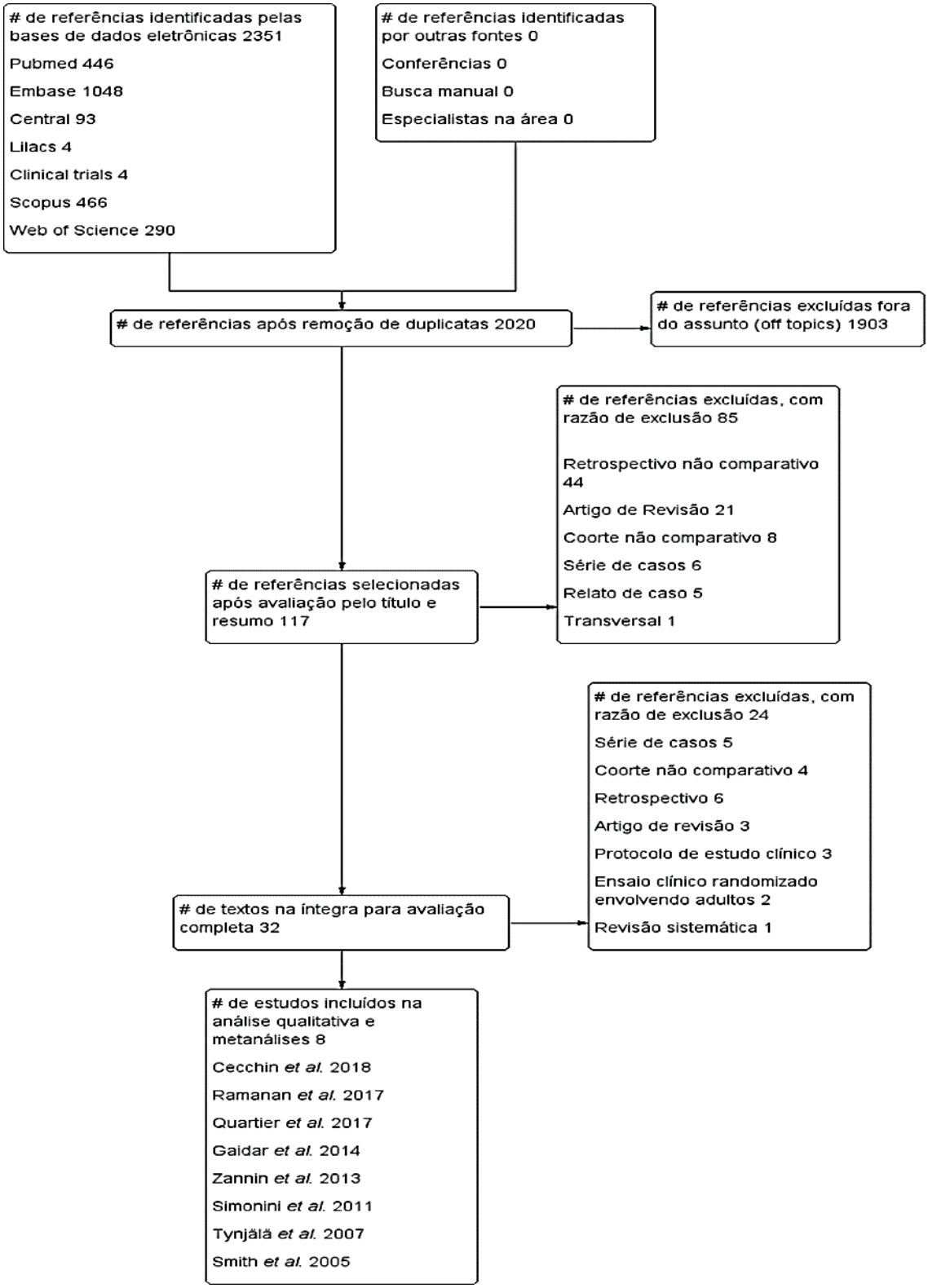
Por se tratar de uma revisão sistemática feita de acordo com a metodologia da Colaboração *Cochrane*, a referência aos estudos nos resultados será feita pela citação do nome do autor principal seguido do ano de publicação (sem a vírgula e o *et al*.).

4.1. Descrição dos Estudos Incluídos

4.1.1. Seleção dos Estudos

Foram identificadas 2351 citações a partir das buscas nas bases eletrônicas de dados sendo: Pubmed 446, Embase 1048, Central 93, Lilacs 4, Clinical Trials 4, Scopus 466 e Web of Science 290 (Figura 5). Com a remoção das duplicatas, obtivemos 2020 referências. Após rastreio por título e resumo, foram selecionados 117 estudos em potencial para inclusão na revisão. Deste total, 85 foram excluídos, por se tratar de séries de casos, estudos retrospectivos não comparativos, artigos de revisão, estudos não randomizados, estudos em adultos ou estudos que não se enquadravam no tema proposto. Os 32 estudos restantes tiveram o texto completo avaliado e 24 deles foram excluídos, pelos motivos já citados, restando oito estudos para análise qualitativa e quantitativa por meio de metanálises (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma da revisão sistemática.



Fonte: adaptado de Prisma[148].

4.1.2. Estudos Incluídos

Foram incluídos nesta revisão oito estudos com 493 participantes: Cecchin 2018[120], Gaidar 2014[149], Quartier 2017[119], Ramanan 2017[118], Simonini 2011[150], Smith 2005[151], Tynjälä 2007[130] e Zannin 2013[123]. As características dos estudos incluídos podem ser observadas no apêndice 2.

4.1.3. Desenhos dos Estudos

Três estudos incluídos preencheram os critérios de inclusão por serem estudos clínicos randomizados (Quartier 2017, Ramanan 2017 e Smith 2005), e cinco por serem estudos controlados não randomizados (três prospectivos (Cecchin 2018, Simonini 2011 e Zannin 2013) e dois retrospectivos (Tynjälä 2007 e Gaidar 2014).

4.1.4. Tamanho da Amostra

Quatro estudos incluídos não relataram nenhum detalhe relacionado ao cálculo do tamanho da amostra (Cecchin 2018, Gaidar 2014, Tynjälä 2007 e Zannin 2013). Os quatro estudos que informaram como fizeram o cálculo foram: Quartier 2017, Ramanan 2017, Simonini2011 e Smith 2005. Os tamanhos das amostras variaram de 12 (Smith 2005) a 154 participantes (Cecchin 2018).

4.1.5. Local dos Estudos Incluídos

Sete estudos foram conduzidos na Europa: um na França (Quartier 2017), um no Reino Unido (Ramanan 2017), três na Itália (Cecchin 2018, Simonini 2011, Zannin 2013), um na Finlândia (Tynjälä 2007) e um na Rússia (Gaidar 2014). Um estudo foi desenvolvido na América do Norte (EUA): Smith 2005.

4.1.6. Participantes e Duração dos Estudos

A idade média dos participantes dos estudos variou de 5 a 17 anos (Gaidar 2014). Houve grande preponderância do sexo feminino sobre o masculino nos estudos analisados, com exceção de Cecchin 2018, que não relatou o número

absoluto mas encontrou uma relação de 1 menina para cada 4,5 meninos. O seguimento dos participantes variou de 3 a 48 meses (Gaidar 2014) .

4.1.7. Tipos de Intervenções

Um estudo (Smith 2005) comparou etanercepte *versus* placebo (com manutenção de drogas imunossupressoras já utilizadas pelos pacientes. Um estudo avaliou etanercepte *versus* infliximabe (Tynjälä 2007).

Dois estudos randomizaram os participantes para tratamento com adalimumabe *versus* placebo (Quartier 2017 e Ramanan 2017). Nos dois estudos os pacientes dos dois grupos continuaram a utilizar o metrotexato em dose estável.

Quatro estudos avaliaram adalimumabe *versus* infliximabe (Cecchin 2018, Simonini 2011, Zannin 2013 e Gaidar 2014) .

A tabela 1 detalha as características dos oito estudos incluídos e a tabela 2 organiza os estudos de acordo com os tipos de intervenções.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudos	Tipo	Centro	Local	Seguimento	Idade	Sexo (F/M)	Intervenção	N	Dose	Controle	N	Dose
Quartier 2017	ECR	9	França	12m	10,8 ADA 9,2 PL	28/3	ADA	16	40mg/m^2>13a 24 mg/m^2<13a	Placebo	15	NR + MTX
Ramanan 2017	ECR	14	Reino Unido	24m	9,07ADA 8,56 PL	70/20	ADA	60	40 mg/m^2 >30Kg 20 mg/m^2< 30 Kg	Placebo	30	(0,8ml +MTX)
Smith 2005	ECR (piloto)	1	EUA	12 m	11	9/3	ETA	7	0,4 mg/Kg	Placebo	5	NR +MTX /C
Cecchin 2018	ENR P	24	Itália	>24 m	9,5	1/4,3	ADA	95	1mg/kg	IFX	59	5 mg/Kg
Simonini 2011	ENR P	3	Itália	12-40 m	9,2	22/11	ADA	16	24 mg/m^2	IFX	17	5 mg/Kg
Zannin 2013	ENR P	Multi/nº NR	Itália	12 m	9,7	71/20	ADA	43	1 mg/Kg (máx 40mgI)	IFX	48	5 mg/Kg
Tynjälä2007	ENR R	3	Finlândia	24 m	9,8	39/8	ETA	24	0,4 mg/Kg	IFX	21	3-6 mg/Kg
Gaidar 2014	ENR R	1	Rússia	3-48 m	5-17 a	27/10	ADA	28	40 mg/m^2	IFX	9	5-6 mg/Kg

ECR: ensaio clínico randomizado; P: prospectivo; R: retrospectivo; PL: placebo; ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte, IFX: infliximabe; NR: não reportado,

NR: não repórtado; ENR: estudo não randomizado; C: corticosteróide.

Tabela 2: Tipos de intervenções dos estudos incluídos.

ADA x IFX	ADA X Placebo	ETA x Placebo	ETA x IFX
Cecchin 2018 Simonini 2011 Zannin 2013 Gaidar 2014	Quartier 2017 Ramanan 2017	Smith 2005	Tynjälä 2007

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte.

4.1.8. Tipos de Desfechos Analisados

Quatro estudos (Quartier 2017, Ramanan 2017, Simonini 2011 e Smith 2005) avaliaram a resposta ao tratamento, porém de maneiras diferentes. Ramanan 2017 e Simonini 2011 avaliaram o tempo de falha do tratamento, enquanto que Quartier 2017 e Smith 2005 reportaram as taxas de resposta ao tratamento (sucesso e falha).

Os oito estudos estudaram a atividade da doença (Ramanan 2017, Quartier 2017, Cecchin 2018, Simonini 2011, Zannin 2013, Gaidar 2014, Tynjälä 2007 e Smith 2005), quanto à melhora ou piora da inflamação e número de recidivas.

Cinco estudos (Quartier 2017, Ramanan 2017, Smith 2005, Cecchin 2018, Zannin 2013) avaliaram como desfecho dados sobre a segurança das drogas utilizadas quanto aos efeitos colaterais locais e sistêmicos. Tynjälä 2007 reportou os efeitos adversos, mas não os usou como desfecho.

O desfecho redução da espessura macular central foi avaliado por dois estudos (Quartier 2017 e Ramanan 2017).

4.1.9. Estudo em Andamento

Um estudo randomizado registrado no *Clinical Trials* está em andamento, comparando adalimumabe *versus* terapia imunossupressora convencional, e será adicionado nesta revisão quando for publicado:NCT03828019.

4.1.10. Estudo Excluídos

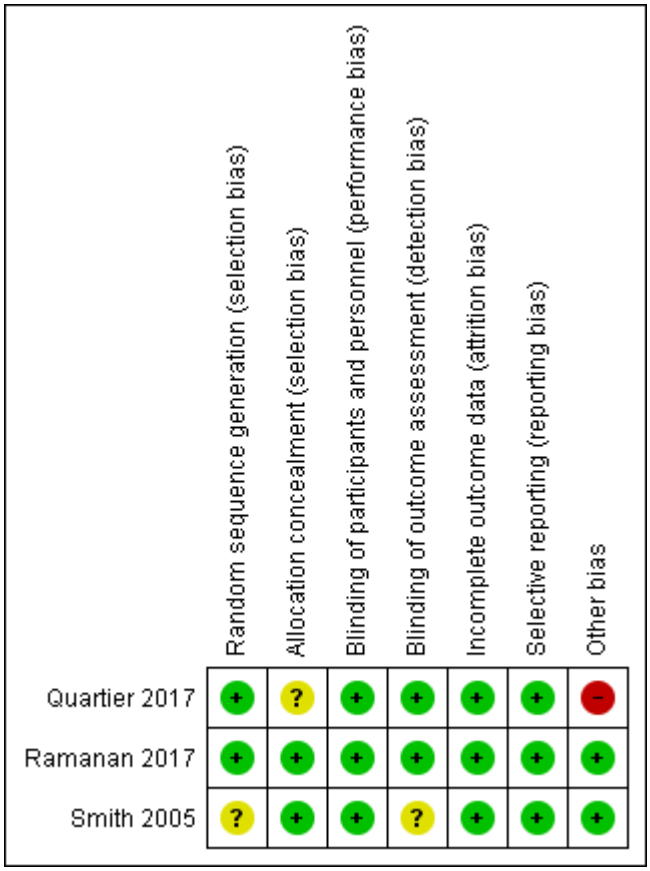
A relação de estudos excluídos e as razões para exclusão se encontram no apêndice 4.

4.2. Qualidade Metodológica

4.2.1. Risco de Viés nos Ensaios Clínicos Incluídos

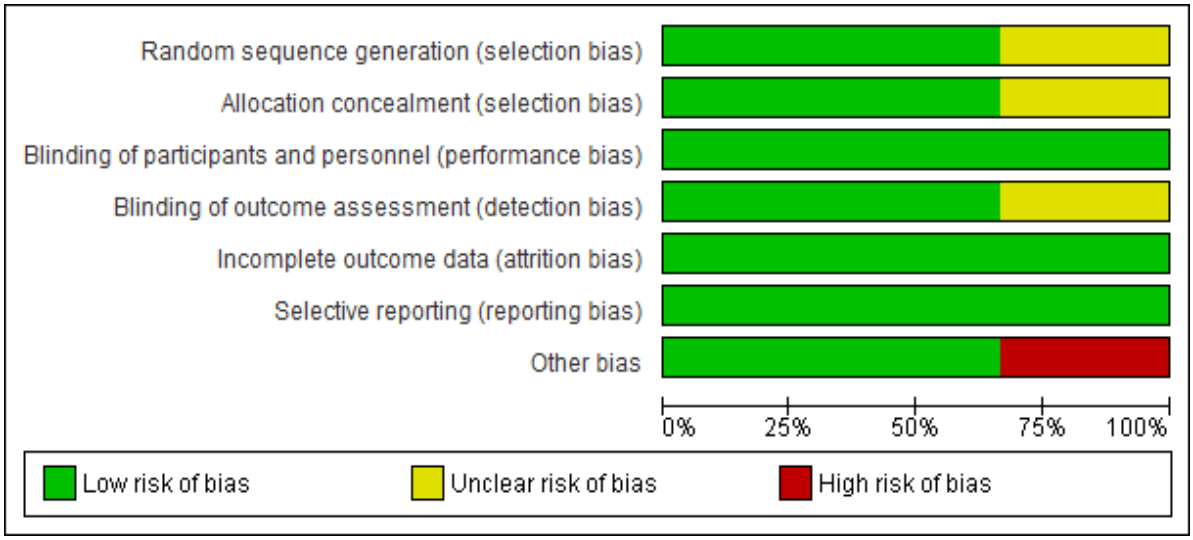
As Figuras 6 e 7 expressam a medida do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos ensaios clínicos randomizados incluídos. Como as imagens foram geradas pelo programa *Review Manager 5 (RevMan*) da Colaboração *Cochrane*, o idioma inserido nelas é o inglês. Os dados individualizados de cada domínio dos estudos incluídos se encontram no apêndice 3.

Figura 6. Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínioreferente aos ensaios clínicos randomizados incluídos.



Fonte: Revman[147].

Figura 7. Gráfico de Risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre os ensaios clínicos randomizados incluídos.

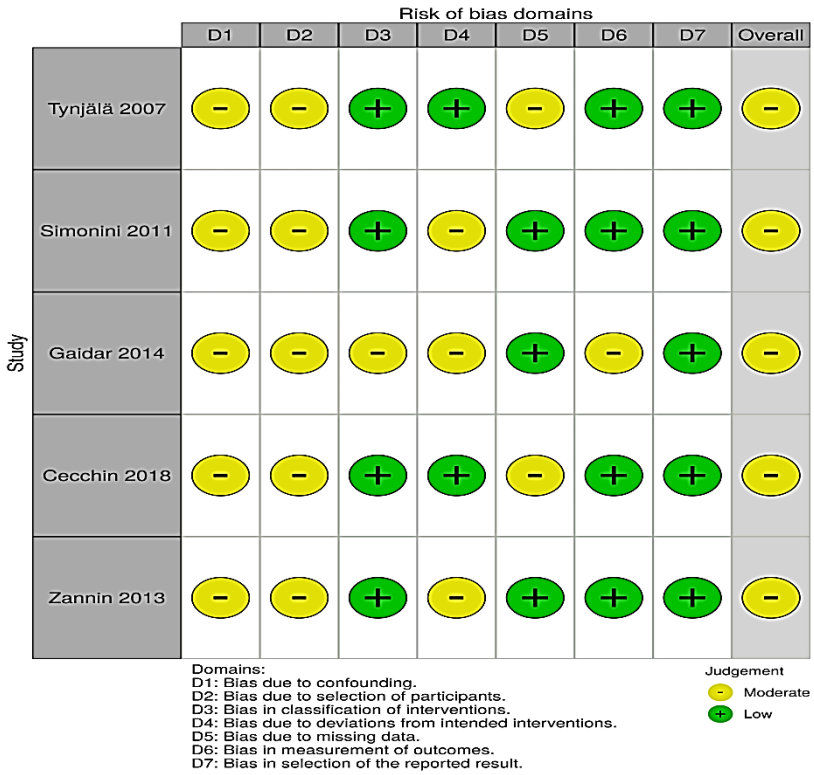


Fonte: Revman[147].

4.2.2. Risco de Viés nos Estudos Controlados Não Randomizados Incluídos

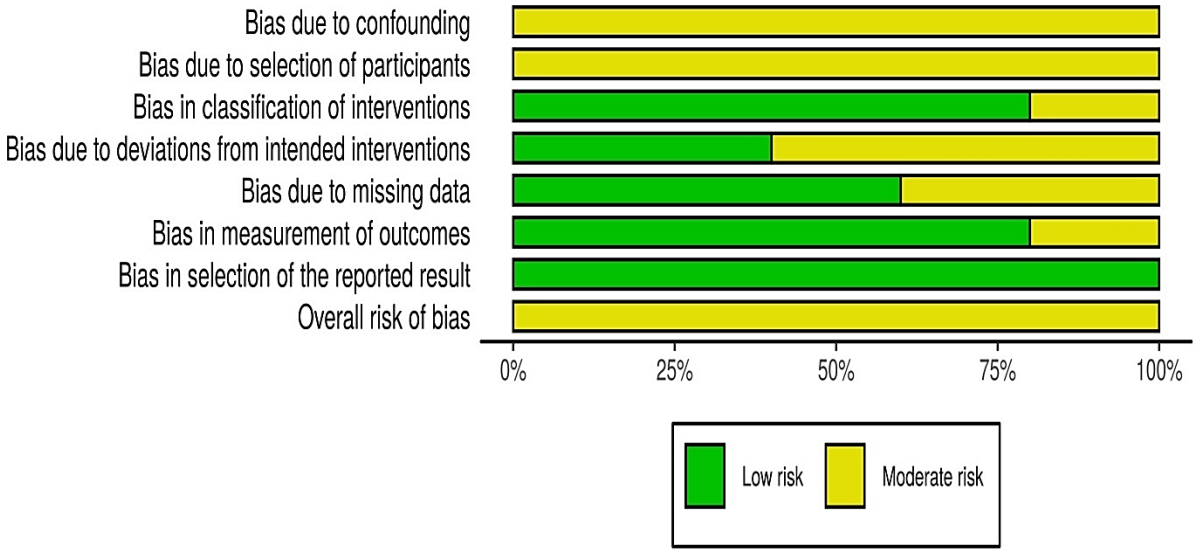
As Figuras 8 e 9 expressam a medida do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos controlados não randomizados incluídos. Como as imagens foram geradas pelo programa *ROBVIS* o idioma inserido nelas é o inglês.

Figura 8. Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos observacionais incluídos.



Fonte: ROBVIS[138].

Figura 9. Gráfico de Risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre os estudos observacionais incluídos



Fonte: ROBVIS[138].

4.3. Efeito das Intervenções

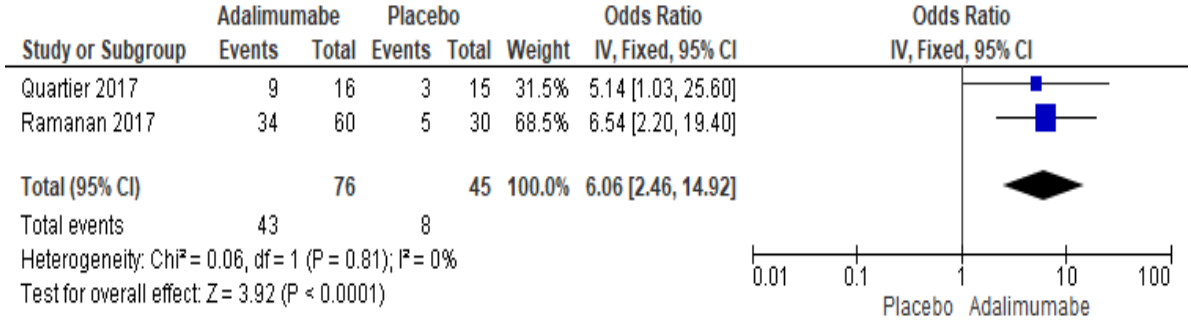
4.3.1. Adalimumabe *versus* placebo

Dois estudo scompararam adalimumabe *versus* placebo (Quartier 2017 e Ramanan 2017).

4.3.1.1. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte

O adalimumabe contribuiu para a redução da atividade inflamatória em comparação ao placebo em crianças com uveíte não infecciosa (RR 6,06 [IC 95% 2,46 a 14,92]; 2 estudos; p< 0,0001 e I^2= 0%; Análise 1.1. – Figura 10).

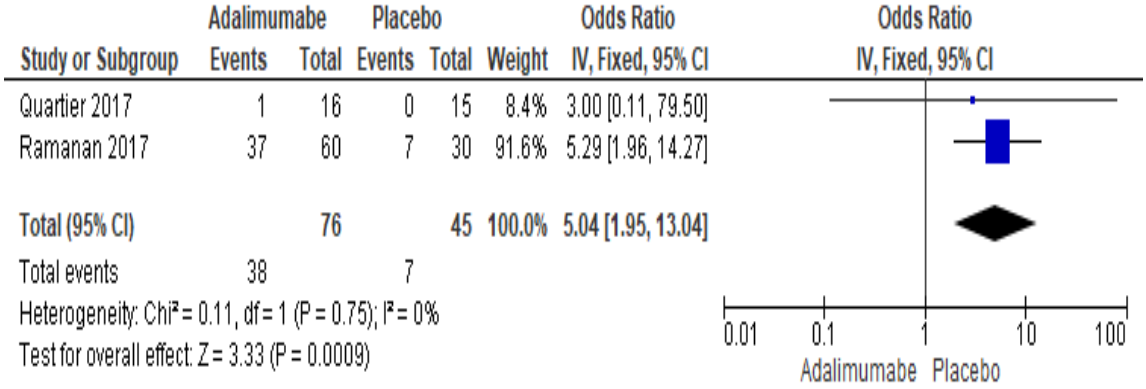
Figura 10. Análise 1.1. Comparação: Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte.



4.3.1.2. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos (vômito)

Houve diferença estatísticamente significante favorecendo o grupo placebo quando comparado ao adalimumabe quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (vômito) (RR 5,04 [IC 95% 1,95 a 13,04], 2 estudos, P = 0,0009, I^2 = 0%; Análise 1.2, Figura 11).

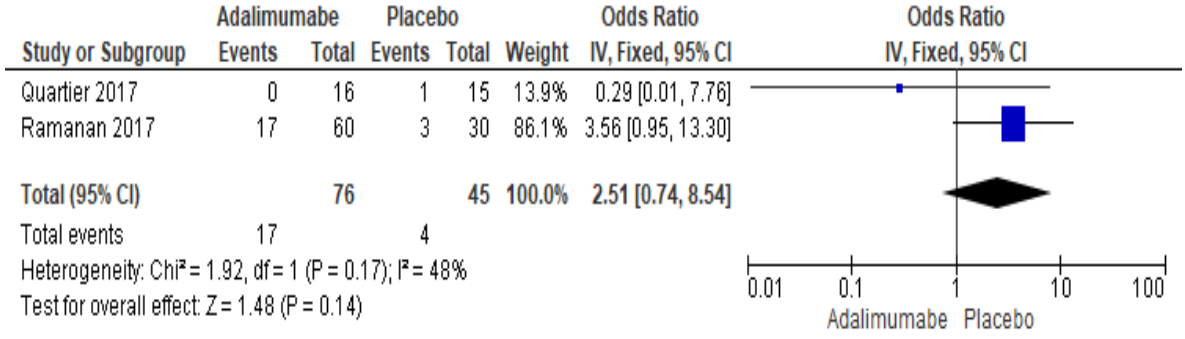
Figura 11. Análise 1.2. Comparação: Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos (vômito).



4.3.1.3. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos graves

Não houve diferença estatísticamente significante entre o tratamento com adalimumabe e placebo quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos graves (RR 2,51 [IC 95% 0,74 a 8,54], 2 estudos,P= 0,14, I^2 = 48%; Análise 1.3, Figura 12).

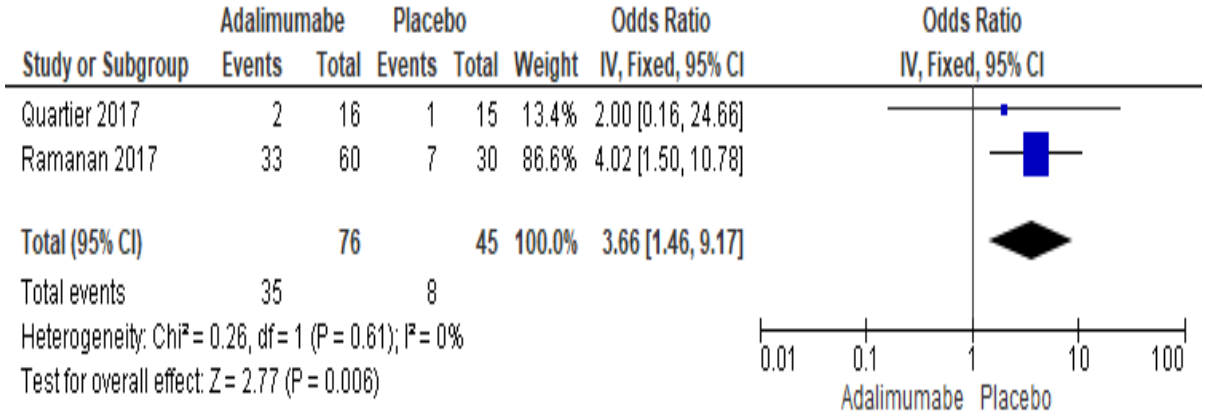
Figura 12. Análise 1.3. Comparação: Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos graves.



4.3.1.4. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos (febre)

Houve diferença estatísticamente significante favorecendo o grupo placebo quando comparado ao adalimumabe quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (febre) (RR 3,66 [IC 95% 1,46 a 9,17], 2 estudos, P = 0,006, I^2 = 0%; Análise 1.4, Figura 13).

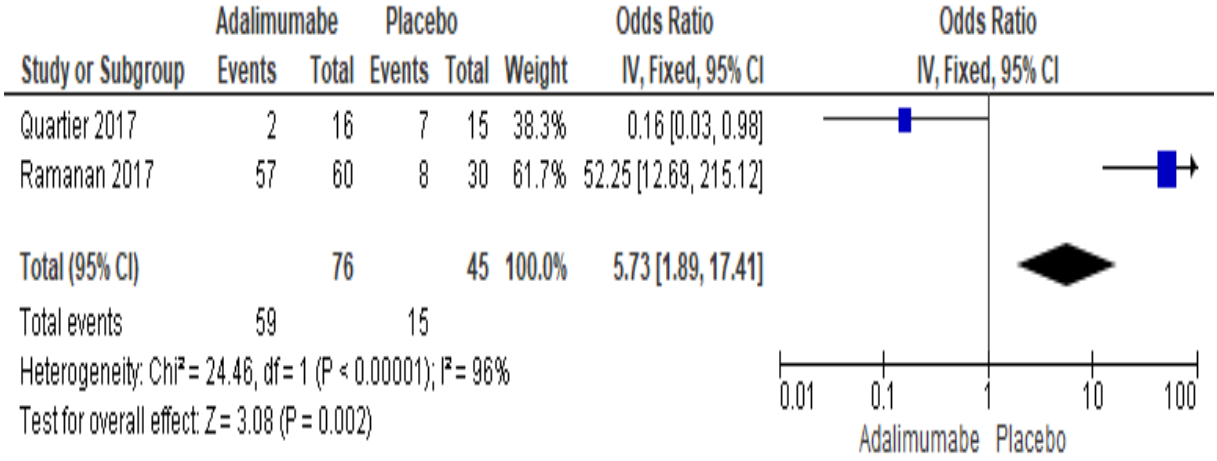
Figura 13. Análise 1.4. Comparação:Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos (febre).



4.3.1.5. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos - infecções de vias aéreas superiores

Houve diferença estatísticamente significante favorecendo o grupo placebo quando comparado ao adalimumabe quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (infecções de vias aéreas superiores) (RR 5,73 [IC 95% 1,89 a 17,41], 2 estudos, P = 0,006, I^2 = 96%; Análise 1.5, Figura 14). A alta heterogeneidade reduz a qualidade da evidência.

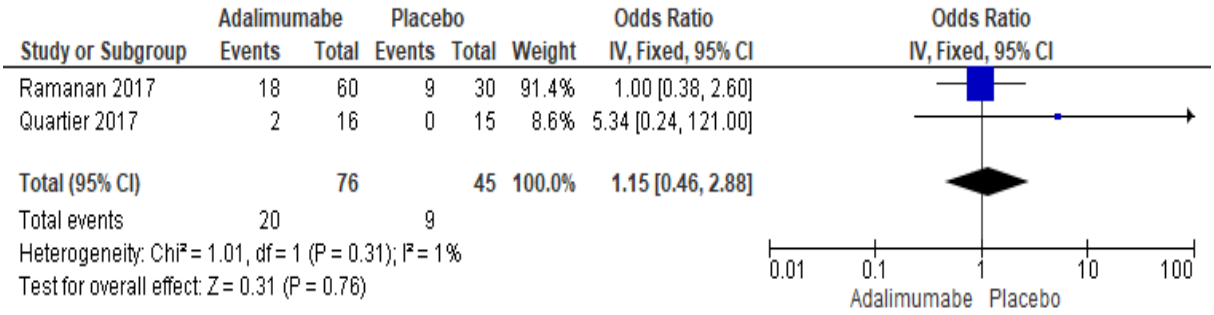
Figura 14. Análise 1.5. Comparação: Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Efeitos colaterais sistêmicos (infecções de vias aéreas superiores).



4.3.1.6. Desfecho: Efeitos colaterais locais (oculares)

Não houve diferença estatísticamente significante entre o tratamento com adalimumabe e placebo quanto à ocorrência de efeitos colaterais oculares (RR 1,15 [IC 95% 0,46 a2,88], 2 estudos,P= 0,76, I^2 = 1%; Análise 1.6, Figura 15).

Figura 15. Análise 1.6. Comparação:Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Efeitos colaterais locais (oculares).



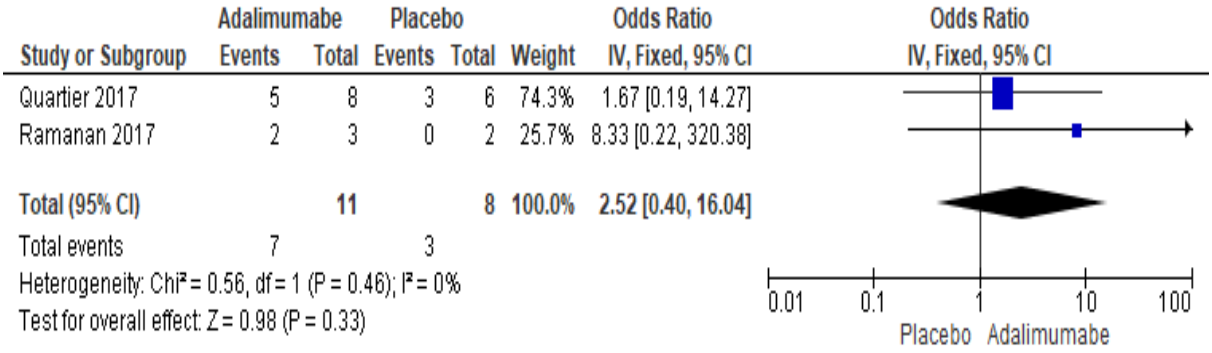
4.3.1.7. Desfecho: Tempo de controle ou falha do processo inflamatório

Somente um estudo avaliou este desfecho (Ramanan 2017), não sendo possível a confeccção de metanálise.

4.3.1.8. Desfecho: Redução ou interrupção do uso de corticoterapia

Houve diferença estatísticamente significante favorecendo o tratamento com adalimumabe quando comparado ao placebo quanto à redução ou interrupção do uso de corticoterapia (RR 3,20 [IC 95% 1,13 a 9,03], 2 estudos, P = 0,03, I^2 = 0%; Análise 1.7, Figura 16).

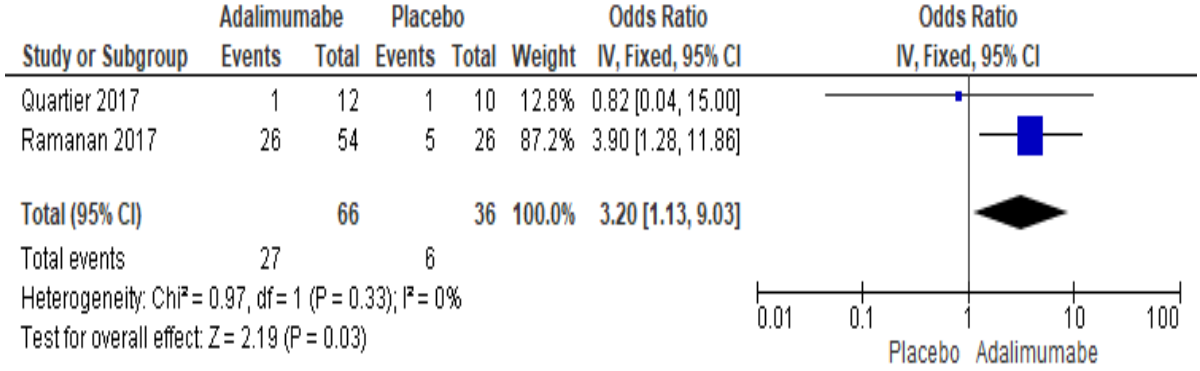
Figura 16. Análise 1.7. Comparação: Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Redução ou interrupção do uso de corticoterapia.



4.3.1.9. Desfecho: Redução da espessura macular central

Não houve diferença estatísticamente significante entre o tratamento com adalimumabe e placebo na redução da espessura macular central (RR 2,52 [IC 95% 0,40 a 16,04], 2 estudos, P = 0,33, I^2 = 0%; Análise 1.8, Figura 17).

Figura 17. Análise 1.8. Comparação:Adalimumabe *versus* placebo. Desfecho: Redução da espessura macular central.



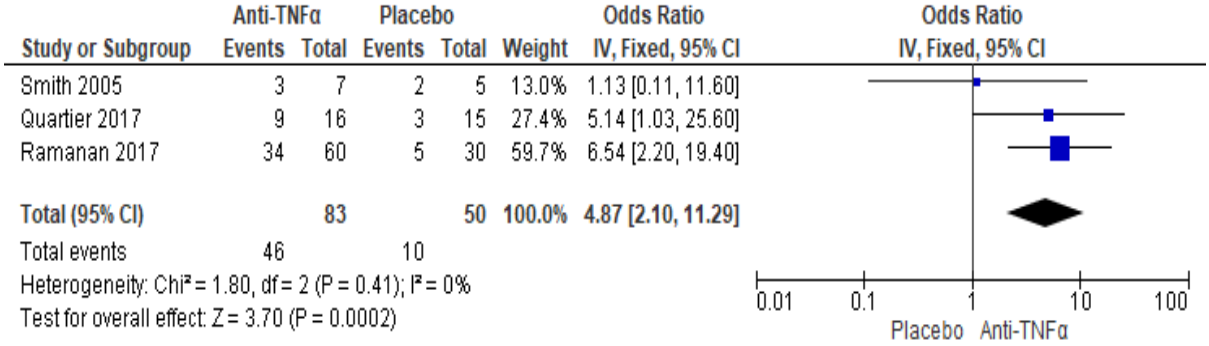
4.3.2. Drogas anti-TNF-α *versus* placebo

Três estudos randomizaram os participantes para tratamento com drogas anti-TNF-α *versus* placebo (Smith 2005, Quartier 2017 e Ramanan 2017). As drogas utilizadas foram etanercepte (Smith 2005) e adalimumabe (Quartier 2017 e Ramanan 2017).

4.3.2.1. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte

Houve diferença estatísticamente significante favorecendo as drogas anti-TNF-α quando comparadas ao placebo com relação taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte (RR 4,87 [IC 95% 2,10 a 11,29], 3 estudos, P = 0,0002, I^2 = 0%; Análise 2.1, Figura 18).

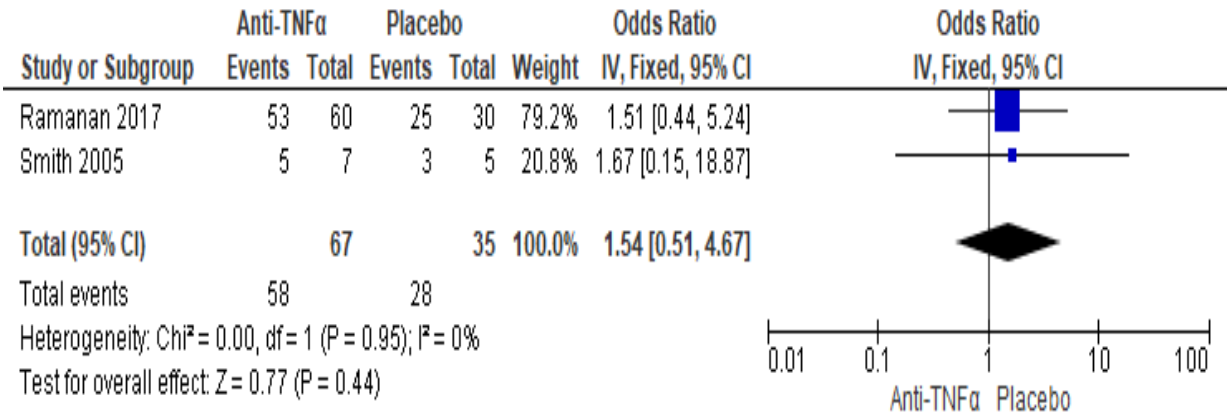
Figura 18. Análise 2.1. Comparação: Drogas anti-TNF-α*versus* placebo. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte.



4.3.2.2. Desfecho: Efeitos adversos locais e sistêmicos

Não houve diferençaentre drogas anti-TNF-α e placebo com relação à efeitos adversos locais e sistêmicos(RR 1,54 [IC 95% 0,51 a 4,67], 2 estudos, P = 0,44, I^2 = 0%; Análise 2.2, Figura 19).

Figura 19. Análise 2.2. Comparação: Drogas anti-TNF-α *versus* placebo. Desfecho: Efeitos adversos locais e sistêmicos.



Nos demais desfechos desta comparação (tempo de controle ou falha do processo inflamatório, redução ou interrupção do uso de corticoterapia e redução da espessura macular central) não foi possível a confeccção de metanálises.

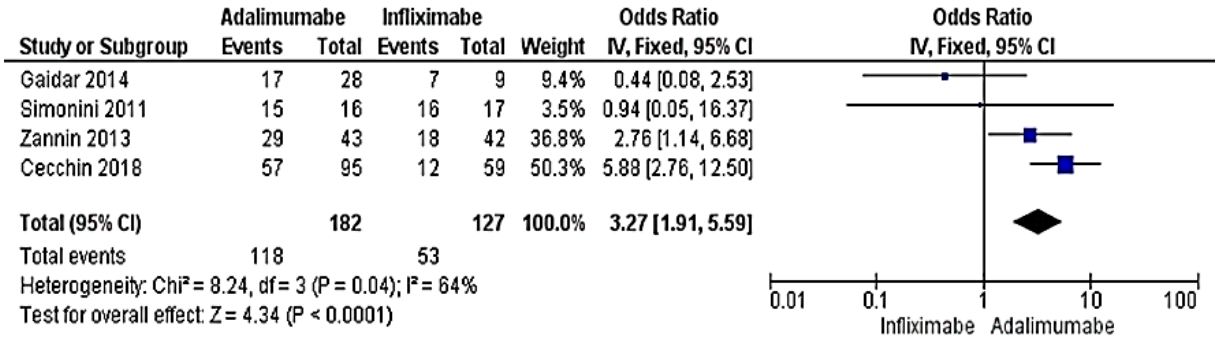
4.3.3. Adalimumabe *versus* Infliximabe

Quatro estudos compararam o tratamento com Adalimumabe *versus* Infliximabe: Cecchin 2018, Simonini 2011, Zannin 2013 e Gaidar 2014.

4.3.3.1. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte

Houve diferença estatísticamente significante quando se comparou adalimumabe *versus* infliximabe quanto à taxa de resposta ao tratamento (RR 3,27 [IC 95% 1,91 a 5,59], 4 estudos, P<0,0001, I^2 = 64%; Análise 3.1, Figura 20).

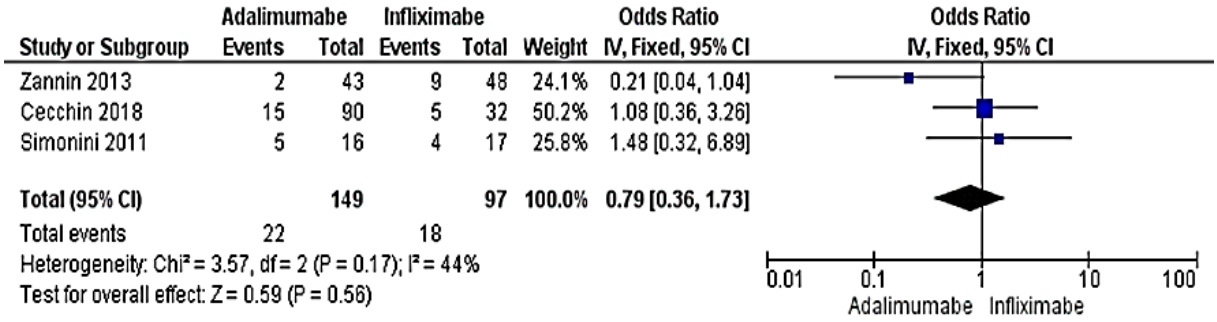
Figura 20. Análise 3.1. Comparação: Adalimumabe *versus* infliximabe. Desfecho: Redução ou resolução da atividade inflamatória - taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte.



4.3.3.2. Desfecho: Efeitos adversos locais e sistêmicos

Não houve diferença quando se comparou adalimumabe *versus* infliximabena ocorrência de efeitos adversos locais e sistêmicos (RR 0,79 [IC 95% 0,36 a 1,73], 3 estudos, P=0,17, I^2 = 44%; Análise 3.2, Figura 21).

Figura 21. Análise 3.2. Comparação: Adalimumabe *versus* Infliximabe. Desfecho: Efeitos adversos locais e sistêmicos.



Nos demais desfechos desta comparação (tempo de controle ou falha do processo inflamatório, redução ou interrupção do uso de corticoterapia e redução da espessura macular central), não foi possível a confecção de metanálises.

4.4. Análise da Qualidade das Evidências (GRADE)

As tabelas 3 a 7 mostram o sumário dos resultados do GRADE na comparação adalimumabe *versus* placebo, adalimumabe *versus* infliximabe e drogas anti-TNF-α *versus* placebo.

Tabela 3.Sumário dos resultados do GRADE na comparação Adalimumabe *versus* placebo.

Sumário de Resultados:

Adalimumabe comparado a Placebo para Uveíte Infantil Não Infecciosa

paciente ou população: Uveíte Infantil Não Infecciosa
Contexto:
Intervenção: Adalimumabe
Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	№ de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com Adalimumabe				
Falha de Tratamento ou Recidiva em 12 meses	567 por 1.000	**199 por 1.000** (84 para 395)	**OR 0.19** (0.07 para 0.50)	90 (1 ECR)	⨁⨁⨁◯ MODERADA [a]	a
Redução ou Interrupção do Uso de Corticosteroides Sistêmicos ou Tópicos	167 por 1.000	**390 por 1.000** (184 para 644)	**OR 3.20** (1.13 para 9.03)	102 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA [b,c,d]	b,c,d
Diminuição ou Resolução do Edema Macular	375 por 1.000	**602 por 1.000** (194 para 906)	**OR 2.52** (0.40 para 16.04)	19 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA [e,f,g]	e,f,g
Taxa de Resposta ao Tratamento ou Remissão da Uveíte	178 por 1.000	**567 por 1.000** (347 para 763)	**OR 6.06** (2.46 para 14.92)	121 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA [h,i,j]	h,i,j

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois o IC 95% para efeitos absolutos incluem benefício clinicamente importante e nenhum benefício.
b. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
c. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
d. Um estudo apresentou período duplo-cego relativamente curto (2meses).
e. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois todos os estudos apresentaram pequeno tamanho amostral.
f. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.

Tabela 4. Sumário dos resultados do GRADE na comparação Adalimumabe *versus* placebo.

Sumário de Resultados:

Adalimumabe comparado a Placebo para Uveíte Infantil Não Infecciosa

paciente ou população: Uveíte Infantil Não Infecciosa
Contexto:
Intervenção: Adalimumabe
Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	№ de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com Adalimumabe				
Taxa de Eventos Adversos - Vômito	156 por 1.000	**481 por 1.000** (264 para 706)	**OR 5.04** (1.95 para 13.04)	121 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA a,b,c	a,b,c
Taxa de Eventos Adversos Graves	89 por 1.000	**197 por 1.000** (67 para 454)	**OR 2.51** (0.74 para 8.54)	121 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA d,e,f	d,e,f
Taxa de Eventos Adversos - Febre	178 por 1.000	**442 por 1.000** (240 para 665)	**OR 3.66** (1.46 para 9.17)	121 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA g,h,i	g,h,i
Taxa de Eventos Adversos Oculares	200 por 1.000	**223 por 1.000** (103 para 419)	**OR 1.15** (0.46 para 2.88)	121 (2 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA j,k,l	j,k,l

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
b. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
c. Um estudo apresentou período duplo-cego relativamente curto (2 meses).
d. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
e. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
f. Um estudo apresentou período duplo-cego relativamente curto (2 meses).
g. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
h. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
i. Um estudo apresentou período duplo-cego relativamente curto (2 meses).

Tabela 5. Sumário dos resultados do GRADE na comparação Adalimumabe *versus* placebo.

Sumário de Resultados:

Adalimumabe comparado a Placebo para Uveíte Infantil Infecciosa

paciente ou população: Uveíte Infantil Infecciosa
Contexto:
Intervenção: Adalimumabe
Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	№ de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	**Risco com Adalimumabe**				
Taxa de Eventos Adversos - Infecções de Vias Aéreas Superiores	333 por 1.000	**741 por 1.000** (486 para 897)	**OR 5.73** (1.89 para 17.41)	121 (2 ECRs)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA a,b,c	a,b,c
Taxa de Eventos Adversos - Infecções de Trato Urinário	133 por 1.000	**200 por 1.000** (69 para 461)	**OR 1.63** (0.48 para 5.55)	90 (1 ECR)	⨁⨁⨁◯ MODERADA d	d
Taxa de Eventos Adversos - Neoplasias	0 por 1.000	**0 por 1.000** (0 para 0)	**OR 6.05** (0.32 para 113.05)	90 (1 ECR)	⨁⨁⨁◯ MODERADA e	e

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Alta heterogeneidade.
b. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
c. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
d. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois o IC 95% para efeitos absolutos incluem benefício clinicamente importante e nenhum benefício.
e. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois o IC 95% para efeitos absolutos incluem benefício clinicamente importante e nenhum benefício.

Tabela 6. Sumário dos resultados do GRADE na comparação Adalimumabe *versus* Infliximabe.

Sumário de Resultados:

Adalimumabe comparado a Infliximabe para Uveíte Infantil Não Infecciosa

paciente ou população: Uveíte Infantil Não Infecciosa
Contexto:
Intervenção: Adalimumabe
Comparação: Infliximabe

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	№ de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Infliximabe	Risco com Adalimumabe				
Taxa de Resposta ao Tratamento ou Remissão da Uveíte	417 por 1.000	**701 por 1.000** (578 para 800)	**OR 3.27** (1.91 para 5.59)	309 (4 estudos observacionais)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA a,b,c	a,b,c
Presença de Eventos Adversos (Locais e Sistêmicos)	186 por 1.000	**153 por 1.000** (76 para 283)	**OR 0.79** (0.36 para 1.73)	246 (3 estudos observacionais)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA d,e	d,e

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Todos os estudos não foram randomizados. Não houve mascaramento, estratégia de alocação e ocultação da alocação em nenhum dos estudos. Em dois estudos não houve controle de dados incompletos.
b. Alta heterogeneidade.
c. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois dois estudos apresentaram pequeno tamanho amostral.
d. Todos os estudos não foram randomizados. Não houve mascaramento, estratégia de alocação e ocultação da alocação em nenhum estudo. Em um estudo não houve controle de dados incompletos.
e. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.

Tabela 7. Sumário dos resultados do GRADE na comparação Anti-TNF-α *versus* placebo.

Sumário de Resultados:

Anti-TNFα comparado a Placebo para Uveíte Infantil Não Infecciosa

paciente ou população: Uveíte Infantil Não Infecciosa
Contexto:
Intervenção: Anti-TNFα
Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com Anti-TNFα				
Presença de Eventos Adversos (Locais e Sistêmicos)	800 por 1.000	**860 por 1.000** (671 para 949)	**OR 1.54** (0.51 para 4.67)	102 (2 ECRs)	⨁⨁⨁◯ MODERADA [a]	a
Taxa de Resposta ao Tratamento ou Resolução da Uveíte	200 por 1.000	**549 por 1.000** (344 para 738)	**OR 4.87** (2.10 para 11.29)	133 (3 ECRs)	⨁⨁◯◯ BAIXA [b,c,d]	b,c,d

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois um estudo apresentou pequeno tamanho amostral.
b. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois dois estudos apresentaram pequeno tamanho amostral.
c. Um estudo recebeu benefício financeiro de indústria ou laboratório farmacêutico.
d. Um estudo apresentou período duplo-cego relativamente curto (2 meses).

Discussão

5. DISCUSSÃO

5.1. Resumo dos Resultados

A inflamação prolongada do trato uveal pode levar a déficit visual e cegueira. O problema é agravado na população pediátrica, em que há frequentemente atraso na apresentação clínica e no diagnóstico. Além disso, as crianças geralmente experimentamum curso crônico com remissão e recidiva freqüentes que podem levar a significativa morbidade ocular[152,153].

Os agentes biológicos representam uma nova estratégia terapêutica no controle a longo prazo da uveíte refratária a corticosteróides ou imunoterapia convencional. Agentes anti-TNF-α, especificamente infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADA), têm sido mais comumente usados[154]. Dentro deste cenário, apesar dos resultados promissores dos agentes biológicos no controle da inflamação ocular, questões relacionadas a eficácia, segurança, esquema terapêutico ideal e custo-benefício ainda precisam ser respondidas, a partir de evidências científicas de qualidade[86,153].

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram que os agentes anti-TNF-α são mais eficazes que o placebo na redução da atividade inflamatória ocular. É importante salientar que em todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática envolvendo um grupo placebo, por motivos éticos, os integrantes receberam algum tipo de terapia farmacológica, principalmente metotrexato e corticosteróides, não existindo a comparação dos agentes anti-TNF-α com um grupo em ausência total de tratamento.

Na comparação adalimumabe *versus* placebo, houve diferença estatística nos desfechos: redução ou resolução da atividade inflamatória ocular e redução ou interrupção do uso de corticoterapia. Nossos resultados corroboram com outros dois estudos, Lerman et al.[154], estudo envolvendo apenas crianças, e Ming et al.[155], estudo envolvendo pacientes adultos e infantis, que também evidenciaram uma maior taxa de resposta terapêutica e um efeito poupador de esteróides nos pacientes portadores de uveíte não infecciosa tratados com adalimumabe.

Em relação aos desfechos eventos adversos leves (vômito e febre) e infecções de vias aéreas superiores, houve diferença estatística à favor do grupo placebo em relação ao grupo adalimumabe. Vômito e febre são manifestações comuns em crianças e frequentemente descritas em pacientes em uso de agentes

anti-TNF-α[156]. Alguns estudos[157-159] também tem evidenciado a associação do uso do adalimumabe com o desenvolvimento de infecções, entre elas as de vias aéreas superiores.

Outro resultado importante foi a equivalência entre adalimumabe e placebo quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos graves. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática considerou como efeitos colaterais graves condições clínicas que necessitassem de internação hospitalar ou colocassem em risco a vida do participante. Assim como evidenciado no presente trabalho, Nguyen *et al*.[160] desenvolveram um estudo envolvendo 229 participantes adultos portadores de uveíte não infecciosa e também não observaram diferença estatística na ocorrência de efeitos colaterais graves entre os grupos adalimumabe e placebo.

Não houve diferença estatística entre adalimumabe e placebo na redução do edema macular central. Estudo de Lejoyeux et al.[161] comparou a eficácia do infliximabe e adalimumabe na redução do edema macular central em pacientes adultos portadores de uveíte não infecciosa, mas também não observaram diferença significativa entre os dois esquemas de tratamento, o que sugere que as drogas anti-TNF-α não sejam tão efetivas no tratamento do edema macular.

Na comparação agentes anti-TNF-α (adalimumabe e etanercepte) *versus* placebo houve diferença estatística à favor da terapia biológica no desfecho taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte, mas não houve diferença entre os dois grupos com relação aos efeitos adversos locais e sistêmicos. A justificativa para o segundo achado talvez possa estar relacionada a alguns fatores: todos os pacientes do grupo placebo utilizaram algum tipo de terapia farmacológica paralela, o que poderia justificar parte dos efeitos colaterais neste grupo; o período de segmentos dos estudos incluídos é relativamente curto, podendo não refletir a realidade das populações envolvidas; grande parte dos eventos adversos documentados na população pediátrica também podem estar relacionados a fatores externos. A não diferença entre as intervenções neste desfecho indica também a segurança dos agentes anti-TNF-α como terapia em crianças.

Na comparação adalimumabe *versus* infliximabe não houve diferença significativa no desfecho efeitos adversos locais e sistêmicos. No desfecho taxa de resposta ao tratamento, o adalimumabe foi superior ao infliximabe. Atienza-Mateo *et al.*[162] realizaram um estudo multicêntrico com 177 pacientes adultos portadores de

uveíte não infecciosa e também observaram maior eficácia clínica do adalimumabe em relação ao infliximabe no controle da inflamação ocular. Um outro estudo proposto por Simonini *et al*.[163] também analisou esses dois fármacos e evidenciou melhores resultados do adalimumabe, quando usado como agente anti-TNF-α de primeira linha, em crianças portadoras de uveíte não infecciosa.

5.2. Integralidade de Busca e Aplicabilidade da Evidência

Esta revisão seguiu os protocolos padronizados pela Colaboração Cochrane e, devido à estratégia abrangente de busca de dados nas bases eletrônicas e ao contato com especialistas e pesquisadores da área, pode-se confiar que o mapeamento dos ensaios clínicos comparando as intervenções de interesse foi completo. É importante ressaltar que a grande maioria dos estudos incluiu pacientes com histórico de tratamentos prévios para uveíte infantil não infecciosa e doença em estágio crônico. Sendo assim, deve-se ter cuidado na generalização dos resultados.

Uma característica dos estudos incluídos que deve ser destacada foi a ausência de desfechos relacionados à custo-efetividade e a qualidade de vida após o tratamento, questões importantes e relevantes em termos de saúde pública e que medem o impacto do tratamento numa doença que pode comprometer a auto-estima e a inclusão social dos pacientes.

Somente um estudo incluído (Ramanan 2017) fez referência à qualidade de vida e à custo-efetividade do tratamento, relacionados ao uso de agentes anti-TNF-α, não sendo possível a confecção de metanálise.

Com relação à aplicabilidade da evidência testada, a literatura mostra que o tratamento atual da uveíte infantil não infecciosa é complexo e que com frequência são necessárias várias estratégias terapêuticas para se alcançar os resultados esperados. A literatura tem evidenciado que os agentes anti-TNF-α podem funcionar como uma boa opção terapêutica nos casos de uveíte infantil não infecciosa de difícil controle e refratária aos tratamentos convencionais[83,125,164,165], mas sua utilização na prática clínica ainda é limitada pelo custo elevado e acesso restrito.

Nos países em desenvolvimento, drogas mais acessíveis como os corticosteróides[166,167] e o imunossupressores[89,90] representam uma estratégia terapêutica viável, principalmente pelo baixo custo e maior disponibilidade. Em

países desenvolvidos porém, a discussão sobre o custo benefício do adalimimabe tem dividido opiniões. Um artigo recente, Hughes *et al*.[168], concluiu que o custo benefício do adalimumabe para o sistema público de saúde, é pior do que o do metrotexato, no Reino Unido. Outros autores, porém se opuzeram às conclusões do estudo, contestando a metodologia utilizada e enfatizando a falta de opções, em casos de resistência ao metrotexato, que tenham a mesma eficácia clínica do adalimumabe.

As evidências sobre a ação dos agentes anti-TNF-α serão reforçadas em um futuro próximo, com os resultados de ensaios clínicos que estão em andamento e que servirão para atualizar esta revisão. Destacamos um ensaio clínico randomizado (NCT03828019), em etapa de recrutamento, que tem como objetivo comparar a eficácia clínica do adalimumabe em relação a terapia imunossupressora convencional e que possui previsão de término para o ano de 2023.

5.3. Qualidade da Evidência

A qualidade metodológica e da evidência gerada pelos estudos incluídos nesta revisão abrangeu a análise de risco de viés proposta pela Colaboração Cochrane e dos quesitos do sistema GRADE, que tem sido valorizada por várias instituições internacionais para avaliar a força das recomendações das evidências em saúde.

A qualidade metodológica dos ECRs foi no geral, classificada como de baixo risco de viés enquanto a dos ENRs, como moderada.

Já a qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa, ou seja, a confiança no efeito estimado é limitada e o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito gerada. O rebaixamento da classificação ocorreu principalmente devido à falhas metodológicas dos estudos não randomizados (ausência de randomização e falta de informações referentes à geração e ocultação da alocação e cegamento de avaliadores), à imprecisão, à heterogeneidade e ao viés de publicação de alguns estudos incluídos nas metanálises.

Apesar dos estudos serem similares do ponto de vista metodológico, o pequeno tamanho amostral, o período de segmento curto, as diferenças de padronização na avaliação dos desfechos, principalmente os relacionados à taxa de resposta ao tratamento, taxa de eventos adversos e redução ou interrupção do uso

de corticoterapia, rebaixaram a qualidade da evidência gerada. Além disso, o baixo número de estudos incluídos na confecção das metanálises (pelo número reduzido de estudos comparativos envolvendo pacientes pediátricos), contribuiu para a redução da qualidade das evidências.

Desse modo, a avaliação GRADE nesta revisão revelou que a força de recomendação das evidências no tratamento da uveíte infantil não infecciosa precisa melhorar, a partir de ensaios clínicos mais homogêneos e com maior tamanho amostral.

5.4. Acordos e Desacordos com Outros Estudos

Na literatura, outras revisões sistemáticas avaliaram o uso de agentes anti-TNF-α no tratamento da uveíte não infecciosa, como a de Pato *et al*.[169] e a de Cordero-Coma et al.[170], porém o foco delas não foi a população pediátrica.

Somente uma revisão sistemática publicada em 2014 por Simonini et al.[171], avaliou a eficácia da terapia biológica no tratamento da uveíte infantil não infecciosa. Porém, esta revisão incluiu 22 estudos retrospectivos e somente um ECR. Ademais, os autores não utilizaram o GRADE para avaliar a evidência gerada.

Portanto, apesar dos resultados terem evidenciado uma maior eficácia do adalimumabe, em comparação ao infliximabe e ao etanercepte, na redução da inflamação intraocular, os próprios autores da revisão concluíram que a evidência baseada em estudos retrospectivos ainda não tinha força para alterar o nível de recomendação da terapia biológica como tratamento da uveíte não infecciosa refratária em crianças.

Assim, os resultados da presente revisão ultrapassam os de Simonini et al.[171], em relação ao fato de que, com os resultados obtidos a partir de três ECRs, três estudos prospectivos e somente dois retrospectivos, já há condições de atestar a eficácia clínica e a segurança do uso das drogas anti-TNF-α em crianças. Assim sendo, apesar da qualidade da evidência ainda indicar a necessidade de mais estudos randomizados para aumentar a força da recomendação, a terapia biológica está se consolidando como opção viável no tratamento da uveíte não infecciosa infantil.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusões Gerais

1. O adalimumabe foi superior ao tratamento placebo:
    - na redução da atividade inflamatória
    - na redução ou interrupção do uso de corticoterapia

2. Houve equivalência entre os tratamentos adalimumabe e placebo:
    - quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos graves
    - quanto à efeitos adversos locais oculares

3. Houve diferença favorecendo o placebo sobre o adalimumabe:
    - na ocorrência de efeitos adversos leves (vômito e febre)
    - infecções de vias aéreas superiores

4. Não houve diferença entre adalimumabe e placebo:
    - redução da espessura macular central

5. As drogas anti-TNF-α foram superiores ao tratamento placebo:
    - na taxa de resposta ao tratamento ou remissão da uveíte

6. Houve equivalência entre os tratamentos anti-TNF-α e placebo:
    - com relação à efeitos adversos locais e sistêmicos

7. O adalimumabe foi superior ao infliximabe:
    - na taxa de resposta ao tratamento

8. Houve equivalência entre os tratamentos adalimumabe e infliximabe:
    - na ocorrência de efeitos adversos locais e sistêmicos

6.2. Implicações para a Prática Clínica

Em função das evidências encontradas, as drogas anti-TNF-α e, em especial o adalimumabe, parecem ser opções seguras para a prática clínica em relação à efeitos adversos graves e eficazes para controlar e reduzir a inflamação em casos de uveítes pediátrias refratárias à terapia padrão (evidência de baixa qualidade).

Existem evidências de baixa qualidade de que o adalimumabe pode ser uma opção segura nos casos onde haja contraindicação ao uso dos corticosteroides ou necessidade de redução da dose.

Os indícios de que o adalimumabe é superior ao infliximabe na taxa de resposta ao tratamento carecem de evidências sólidas, pois as existentes foram geradas a partir de estudos observacionais não randomizados e por consequência, são de muito baixa qualidade.

6.3. Implicações para a Pesquisa

Ainda são necessários mais ECRs, comparando as diversas drogas anti-TNF-α disponíveis, com qualidade metodológica, desfechos padronizados e tamanho amostral adequado para confirmar e aumentar a força das evidências encontradas nesta revisão. Não foi possível avaliar o custo benefício do tratamento nem a qualidade de vida após o tratamento, pela falta de evidências nos estudos incluídos.

Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

1. Yanoff M, Duker JS. Oftamologia. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

2. Riordan-Eva P, Whitcher JP. Oftamologia Geral de Vaughan & Asbury. 17a ed. Porto Alegre: AMGH; 2011.

3. Kanski JJ, Browling B. Oftamologia clínica: uma abordagem sistemática. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

4. National Eye Institute. Facts About Uveitis. 2011. Available from: https://nei.nih.gov/health/uveitis/uveitis.

5. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. 3a ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2004.

6. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005;140(3):509-16.

7. Cunningham Jr ET, Franzco JRS, Tugal-Tutkun I, Rothova A, Zierhut M. Uveitis in Children and Adolescents. Ocular Immunology and Inflammation. 2016;24(4):365-71.

8. Meira DM, Rocha MLR, Oréfice F. Conceito e Classificação das Uveítes. In: Oréfice, F. Uveíte: Clínica & Cirúrgica: Texto e & Atlas. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.

9. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. Ophthalmology 2009; 116(8):1544-51.

10. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. Am J Ophthalmol. 2003; 135(5):676–80.

11. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. Arch Ophthalmol. 1962; 68:502–14.

12. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: Population-based study in finland. Acta Ophthalmol Scand. 2000; 8(1):84–8.

13. Lerman MA, Rabinovich E. The Future is Now – Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis. Paediatr Drugs. 2015;17(4):283–301.

14. Teixeira LP, Abrahão MM, Dália ERC, Campos LM, Nassaralla Junior JJ, da Fonseca VC. Estudo da prevalência das uveítes em hospital oftalmológico terciário em Teresina, Piauí, Brasil. Rev. Bras. Oftalmol. 2016;75(3):174-80.

15. Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdala M, Hirata CE, Kubo P, Olivalves E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. Arq Bras Oftalmol. 2004; 67(1):139-45.

16. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. Eur J Ophthalmol. 2013; 23:705–17.

17. Nagpal A, Leigh JF, Acharya NR. Epidemiology of uveitis in children. Int Ophthalmol Clin. 2008;48:1–7.

18. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology 2004; 111(3): 491-500.

19. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. JAMA Ophthalmol 2013; 131(11):1405-12.

20. Groppi KL, Kim JK, Goldstein DA. Review of Pediatric Uveitis. Curr Pediatr Rev 2007; 3(4):301-11.

21. Cuningham Jr ET. Uveitis in children. Ocul Immunol Inflamm. 2000; 8(4):251–61.

22. Keino H, Watanabe T, Taki W, Nakayama M, Nakamura T, Yan K, et al. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. Br J Ophthalmol. 2017; 101:406–10.

23. Ferrara M, Eggenschwiler L, Stephenson A, Motieth A, Nakhoul N, Araùjo-Miranda R, et al. The challenge of pediatric uveitis: tertiary referral center experience in the United States. Ocul Immunol Inflamm. 2019; 27(3):410-17.

24. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. Ophthalmology. 2005; 112:1287-92.

25. Majumder PD, Ghosh A , Biswas J. Infectious uveitis: An enigma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2017 Jan-Mar; 24(1):2–10.

26. Birnbaum AD, Little DM, Tessler HH, Goldstein DA. Etiologies of chronic anterior uveitis at a tertiary referral center over 35 years. Ocul Immunol Inflamm. 2011;19(1):19–25.

27. Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, Ranjan M, Davidow A, Chu DS. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2016; 24(4):377-85.

28. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. Biologics: Targets and Therapy 2014; 8:67–81.

29. Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, Pezzi PP. Uveitis in childhood: an Italian clinical and epidemiological study. Ocul Immunol Inflamm. 2009;17:238-42.

30. Abdwani R. Challenges of childhood uveitis. Sultan Qaboos Univ Med J 2009; 9(3):247-56.

31. Birnbaum AD, Tessler HH, Goldstein DA. A case of hypopyon uveitis nonresponsive to steroid therapy and a review of anterior segment masquerade syndromes in childhood. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005; 42(6):372-77.

32. Giles C. Uveitis in childhood- Part III Posterior. Ann Ophthalmol 1989; 21: 23-28.

33. Cunningham Jr ET. Treatment of chronic noninfectious uveitis in children–the trend toward tumor necrosis factor-alpha inhibition. J AAPOS 2013;17(5):451-3.

34. Sen ES, Sharma S, Hinchcliffe A, Dick AD, Ramanan AV. Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease – a case cohort interventional study. Rheumatology 2012;51(12):2199-203.

35. Kaijzel EL, Brinkman BMN, van Krugten MV, Smith L, Huizinga TWJ, Verjans GMGM, et al. Polymorphism within the tumor necrosis factor alpha (TNF) promoter region in patients with ankylosing spondylitis. Hum Immunol 1999;60:140–44.

36. Glass D, Litvin D, Wallace K, Chylack L, Garovoy M, Carpenter CB, et al. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen-DRw5, iritis, and antinuclear antibody. J Clin Invest 1980; 66:426–29.

37. Miller ML, Fraser PA, Jackson JM, Larson MG, Petersen RA, Chylack Jr LT, et al. Inherited predisposition to iridocyclitis with juvenile rheumatoid arthritis: selectivity among HLA-DR5 haplotypes. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:3539–42.

38. Giannini EH, Malagon CN, van Kerckhove C, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(9):1394–97.

39. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J,Lovell DJ, Levinson JE, Passo MH, et al. Human leukocyte antigen- DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1992; 121(1):56–60.

40. Malagon C, van Kerckhove C, Giannini EH, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE, et al. The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: outcome in immunogenetically characterized patients. J Rheumatol 1992; 19(1):160–63.

41. Dick AD. Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. Int Ophthalmology Clin 2000; 40(2):1-18.

42. Mitulescu TC, Trandafir M, Dimăncescu MG, Ciuluvică RC, Popescu V, Predeșteanu D, et al. Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis - is it the time for biologic therapy?. Rom J Ophthalmol. 2018; 62(2):114-22.

43. Dimantas MAP, Lowder C, Muccioli C. Uveítes anteriores associadas a doenças sitêmicas. Arq. Bras. Oftalmol. 2003; 66(2):235-38.

44. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1998;25:1991–4.

45. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med J. 2017;34(2):90-101.

46. Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. Lancet 2007;369:767-78.

47. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations of Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.

48. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24(10):2031-4.

49. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. Ophthalmology 2001, 108(11):2071-5.

50. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: A clinical evaluation of 123 patients. Ann Rheum Dis. 2005; 64(6):871–4.

51. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, et al. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) registry. J Rheumatol. 2013; 40(12):2088–96.

52. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. Arthritis Rheum. 2005; 52(3):826–32.

53. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. Arthritis Rheum. 2007; 56(2):647–57.

54. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21:180–91.

55. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthalmol. 2014;2014:461078.

56. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. Acta Ophthalmol. 2012;90:91–95.

57. Chylack LT. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1977; 20(Suppl 2):217–23.

58. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. Ophthalmology. 2005; 112(7):1287–92.

59. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. Am J Ophthalmol. 2003; 135(5):676–80.

60. Foster CS, Vitale Albert T, Kump L. Pediatric Uveitis. In Diagnosis and treatment of uveitis. 2a ed. New Delhi; London: Jaypee Brothers Medical; 2013:1214-53.

61. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. Arthritis probable risk factors. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21:180–91.

62. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6(4):259–69.

63. Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The association of HLA-DR15 andintermediate uveitis. Am J Ophthalmol. 1997;123:70–75.

64. de Boer J, Berendschot TT, van der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. Am J Ophthalmol. 2006;141:616–21.

65. Guest S, Funkhouser E, Lightman S. Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease. Clin Exp Immunol. 2001;29:81–84.

66. Kalinina Ayuso V, ten Cate HA, van den Does P, Rothova A, de Boer JH. Young age as a risk factor for complicated course and visual outcome in intermediate uveitis in children. Br J Ophthalmol. 2011;95:646–51.

67. Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

68. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. Br J Ophthalmol 2000; 84(1):110-16.

69. Holland GN, Stiehm E. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. Am J Ophthalmol. 2003; 135(6):867–78.

70. Tabbara KF, Chavis PS, Freemann WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. Acta Ophthalmo Scand 1998; 76:723-6.

71. Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, Nozik RA, Cunningham Jr ET. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. Ocul Immunol Inflamm 1998; 6(3):155-61.

72. Khalifa YM, Bailony MR, Acharya NR. Treatment of pediatric Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with infliximab. Ocul Immunol Inflamm 2010; 18(3):218-22.

73. Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology (Oxford) 2011;50:184–88.

74. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S. Low prevalence of juvenile-onset Behçet's disease with uveitis in East/South Asian people. Br J Ophthalmol. 2009;93:1428–30.

75. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdulazaiz MA, La Cava M, Torella M, Riso D. Behcet's disease in children. Jpn J Ophthalmom 1995; 39:309-14.

76. Sakane T, Takeno M, Suzuku N, Inaba G. Behçet disease. N Engl J Med 1999; 341(17):1284-91.

77. Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. Arthritis Rheum 2006; 54(10):3337-44.

78. Latkany PA, Jabs DA, Smith JR, Rosenbaum JT, Tessler H, Schwab IR, et al. Multifocal choroiditis in patients with familial juvenile systemic granulomatosis. Am J Ophthalmol 2002; 134(6):897-904.

79. Ohno S, Miyajima T, Higuchi M, Yoshida A, Matsuda H, Saheki Y, et al. Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). Am J Ophthalmol 1982;93:713-7.

80. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. Pediatr Infect Dis 1985;4:258-61.

81. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2009; 20(6):525-31.

82. Reddy AK, Hwang YS, Mandelcorn ED, Davis JL. HLA-DR, DQ class II DNA typing in pediatric panuveitis and tubulointerstitial nephritis and uveitis. Am J Ophthalmol 2014; 157(3):678-86.

83. Phatak S, Agrawal R, Pavesio C. Adalimumab: viable treatment option for pediatric refractory uveitis?. Expert Rev Ophthalmol 2014; 9(3):175-84.

84. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. 2a ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.

85. Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios da farmacologia - a base fisiopatológica da farmacologia. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

86. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. Autoimmun Rev 2010;9(10):674-83.

87. Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2005;16:281-88.

88. Zierhut M, Doycheva D, Biester S, Stübiger N, Kümmerle-Deschner J, Deuter C. Therapy of uveitis in children. Int Ophthalmol Clin 2008;48:131-52.

89. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. Eur J Ophthalmol 2007;17(5):743–8.

90. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1998;133(2):266–8.

91. Soheilian M, Aletaha M, Yazdani S, Dehghan MH, Peyman GA. Management of pediatric Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-associated panuveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2006; 14(2):91-8.

92. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol 2011;151:217-22.

93. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol 2000;130(4):492–513.

94 Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Br J Ophthalmol. 2011; 95:209–13.

95. Budde K, Glander P, Bauer S, Braun K, Waiser J, Fritsche L, et al. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil. Clin Chem Lab Med 2000;38(11):1213–6.

96. Doycheva DG, Deuter CM, Stuebiger N, Biester S, Zierhut M. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. Br J Ophthalmol 2007;91(2):180–4.

97. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Eye 2009;23(5):1192–8.

98. Kilmartin DJ, Forrester JV. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. Br J Ophthalmol 1998;82(7):737–42.

99. Oréfice F, Freitas Neto CA. Uveítes. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.

100. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatorydisease. Ophthalmology 2010;117(2): 356–65.

101. Miserocchi E, Baltatzis S, Ekong A, Roque M, Foster CS. Efficacy and safety of chlorambucil in intractable noninfectious uveitis. The Massachusetts eye and ear infirmary experience. Ophthalmology 2002;109(1):137–42.

102. Smookler DS, Mohammed FF, Kassiri Z, Duncan GS, Mak TW, Khokha R. Cutting edge: tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation. J Immunol 2006; 176(2):721−25.

103. Han J, Brown T, Beutler B. Endotoxin-responsive sequences control cachectin/tumor necrosis factor biosynthesis at the translational level. J Exp Med 1990; 171(2): 465−75.

104. Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(2):570−75.

105. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. Immunology 2005; 115(1):1−20.

106. Ware CF. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF. Annu Rev Immunol 2005; 23:787−819.

107. Alexander-Miller MA, Derby MA, Sarin A, Henkart PA, Berzofsky JA. Supraoptimal peptide-major histocompatibility complex causes a decrease in bc1-2 levels and allows tumor necrosis factor alpha receptor II-mediated apoptosis of cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med. 1998;188:1391–99.

108. Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor. Nature. 1995;377:348–51.

109. Brennan FM, Mc Innes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 2008; 118(11):3537-45.

110. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2002; 2(5):364−71.

111. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. Cytokine Growth Factor Rev. 2004; 15(5):353−66.

112. Gramlick A, Fossati G, Nesbitt AM. Neutralization of soluble and membrane tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) by infliximab, adalimumab, or certolizumab pegol using P55 or P75 TNF-alpha receptorspecific bioassays. Gastroenterology 2006; 130(4): A697.

113. Radaev S, Sun P. Recognition of immunoglobulins by Fcgamma receptors. Mol Immunol 2002; 38(14):1073−83.

114. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. J Exp Med 2004; 200(3):277−85.

115. Takeuchi M. A systematic review of biologics for the treatment of noninfectious uveitis. Immunotherapy. 2013; 5(1):91-102.

116. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008; 117(2): 244-79.

117. Neri P, Zucchi M, Allegri P, Lettieri M, Mariotti C, Giovannini A. Adalimumab (Humira™): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. Int Ophthalmol 2011; 31(2):165-73.

118. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2017; 376(17):1637-46.

119. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Ann Rheum Dis. 2017;0:1-9.

120. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, Pontikaki I, Miserocchi E, Paroli MP, et al. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2018 ;45(8):1167-72.

121. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. Mol Immunol. 1993; 30(16):1443–53.

122. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. Cytokine. 1995; 7(3):251–9.

123. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. J Rheumatol. 2013; 40(1):74-9.

124. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Ophthalmology 2006; 113(12):2317-23.

125. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006;113(5):860–4.

126. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. Ophthalmology. 2006;113(2):308–14.

127. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. J AAPOS. 2008; 12(6):611–13.

128. Sharma SM, Ramanan AV, Riley P, Dick AD. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease-associated refractory uveitis: efficacy in joint and ocular disease. Ann Rheum Dis. 2007; 66(6):840–1.

129. Semeraro F, Arcidiacono B, Nascimbeni G, Angi M, Parolini B, Costagliola C. Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Drug Des Devel Ther 2014; 24(8):341-8.

130. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(4):548–50.

131. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44(8):1008–11.

132. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2012; 2(4):231–3.

133. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2014; 22(2):90-5.

134. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF-α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. Ocul Immunol Inflamm. 2016; 24(2):167-72.

135. Yamaguchi K, Hayashi T, Takahashi G, Momose M, Asahina A, Nakano T. Successful Certolizumab Pegol Treatment of Chronic Anterior Uveitis Associated with Psoriasis Vulgaris. Case Rep Ophthalmol 2018; 9:499-503.

136. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd; 2011 [citado 30 Mar 2019]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.

137. Falavigna M. Avaliação dos critérios de qualidade metodológica em estudos observacionais. Disponível em: htanalyze.com/wp-content/uploads/2018/03/Inca-D1A5-Qualidade-e-GRADE-Estudos-não-randomizados.pdf.

138. Visualization Tool for Risk of Bias Assessments in a Systematic Review - ROBVIS [programa de computador]. Bristol Medical School.

139. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.

140. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94.

141. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64(4):407-15.

142. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283-93.

143. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1294-302.

144. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1303-10.

145. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1277-82.

146. The GRADEpro Guideline Development Tool – GRADEpro GDT [programa de computador]. The Cochrane Collaboration.

147. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan) [programa de computador]. Versão 5.3.5. Copenhagen: The Cochrane Collaboration.

148. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul;6(7):e1000100.

149. Gaidar EV, Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, Masalova VV, Serogodskaya ED, et al. Outcomes of treatment of juvenile idiopathic arthritis related uveitis with TNF-alpha inhibitors. Pediatrician 2014;5:60–4.

150. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, Libero CD, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: An open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. Arthritis Care & Research 2011;63:612–8.

151. Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism 2005;53:18–23.

152. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. Am J Ophthalmol. 2009;147(4):667– 78.

153. Sood AB, Angeles-Han ST. An Update on Treatment of Pediatric Chronic Non-infectious Uveitis.Curr Treat Options in Rheum 2017;3:1-16.

154. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY, Daniel E, Foster CS, Hennessy S, et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. J Rheumatol. 2013;40(8):1394–403.

155. Ming S, Xie K, He H, Li Y, Lei B. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. Drug Des Devel Ther. 2018;12:2005-16.

156. Moraes JCB, Aikawa NE, Ribeiro ACM, Saad CGS, Carvalho JF, Pereira RMR, et al. Immediate complications of 3,555 injections of anti-TNFα. Rev. Bras. Reumatol. 2010;50(2):165-75.

157. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. Rheumatology 2015;54(7):1170-6.

158. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikan D, Lau WL, Li P, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. Adv Ther 2019;37:364-80.

159. Jaffe GF, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med 2016;375(10):932-43.

160. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveiticfl are in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10050):1183-92.

161. Lejoyeux R, Diwo E, Vallet H, Saadoun D, Tezenas du Montcel S, Bodaghi B, et al. Infliximab and Adalimumab in Uveitic Macular Edema. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(7):991-6.

162. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Plabo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al.Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. Arthritis Rheumatol. 2019;71(12):2081-89.

163. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, de Libero C, Parentin F, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-α therapy in childhood chronic uveitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2013;11:16.

164. Vazquez-Cobain LB, Flynn T, Lehman TJA. Adalimumab therapy for childhooduveitis. J Pediatr 2006;149(4):572-5.

165. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Clin Ophthalmol 2011; 5:1425–29.

166. Schnabel A, Unger E, Brück N, Berner R, Range U, Holl-Wieden A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in juvenile non-infectious uveitis: A retrospective analysis. Clin Immunol. 2019;211:108327.

167. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Arévalo JF, Díaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. Inflamm Allergy Drug Targets 2013;12(1):38-45.

168. Hughes DA, Culeddu G, Plumpton CO, Wood E, Dick AD, Jones AP, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adalimumab for the Treatment of Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis.Ophthalmology 2019; 126 (3):415-24.

169. Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, et al. Systematic Review on the Effectiveness of Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. Semin Arthritis Rheum. 2011;40(4):314-23.

170. Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic Review of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy for Treatment of Immune-mediated Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(1):19-27.

171. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current Evidence of Anti–Tumor Necrosis Factor αTreatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach of Individual Drugs. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(7):1073-84.

Apêndice

8. Apêndice

Apêndice 1. Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

ID – autor, ano de publicação:

Ação a ser tomada

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho:
2. Multicêntrico ou único-centro:
3. Período do estudo:
4. Justificativa para o tamanho da amostra:
5. Geração da alocação:
6. Ocultação daalocação:
7. Mascaramento dos participantes e investigadores:
8. Mascaramento dos avaliadores de desfechos:
9. Dados dos desfechos incompletos:

10. Relato seletivo:
11. Outros vieses:
12. Análise por intenção de tratar utilizada:
13. Duração do seguimento:

PARTICIPANTES

1. N:
2. Sexo:
3. Idade (média):
4. Cenário do estudo:
5. Critérios de inclusão:
6. Critérios de exclusão:

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental:

1.1 Dose:
1.2 Administração:
1.3 Número de vezes por dia:
1.4 Duração:

2. Grupo controle:

2.1. Dose:
2.2. Administração:
2.3. Número de vezes por dia:

2.4. Duração

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário:
2. Desfecho secundário:
3. Contínuo ou dicotômico:

NOTAS

Observações

Apêndice 2. Características dos estudos incluídos

Estudos não randomizados prospectivos

Cecchin 2018

Métodos	**Desenho do estudo:** coorte prospectivo. **Multicêntrico:** 24 centros. **Cenário:** Itália. **Período:** janeiro de 2007 a dezembro de 2014. **Tamanho amostral:** não foi reportado o método e a justificativa para o tamanho amostral adotado no estudo. **Seguimento:** ≥ 24 meses.
Participantes	**154 participantes**. **Idade média:** 9,5 anos. .Grupo adalimumabe: 9,3 anos (±4,47). .Grupo infliximabe: 9,95 anos (±4,31). **Sexo:** não reportado; relação F:M de 1:4,3. **Critérios de Inclusão:** 1. Pacientes diagnosticados como tendo AIJ de acordo com os critérios da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR); 2. Pacientes com uveíte anterior de acordo com os critérios do grupo de Padronização da Nomenclatura da Uveíte (SUN); 3. ntolerância ou não responsividade a um tratamento com metrotrexato (MTX) e/ou ciclosporina A (CsA) por um período ≥ 6 meses, e/ou dependência de prednisona oral; 4. Tratamento com agentes anti-TNF-α por um período ≥ 2 anos. **Critérios de Exclusão:** Não reportados pelo autor.
Intervenções	**Adalimumabe (95 participantes)** **Dose:** 1 mg/kg (máximo de 40 mg). **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** a cada 2 semanas. **Duração:** ≥ 24 meses. **Infliximabe (59 participantes)** **Dose:** 5 mg/kg.

	Administração: injeção intravenosa. **Número de vezes por semana:** 0, 2, 6 e 12 semanas e, em seguida, administradas a cada 6-8 semanas. **Duração:** ≥ 24 meses.
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Avaliar a eficácia do adalimumabe (ADA) e infliximabe (IFX) no tratamento de uveíte associada à AIJ em pacientes tratados por um período ≥ 2 anos. a) Grau de célula na câmara anterior < 0,5+ foi definido como doença inativa; b) A crise/recidiva de uveíte foi definida como o aumento de 2 ou mais graus/níveis no escore de células na câmara anterior; c) A remissão clínica com medicação (CRM) foi definida como a ausência de crises/surtos por > 6 meses em tratamento sistêmico, com ou sem tratamento tópico mínimo (colírios a base de corticosteróide e/ou midriático-cicloplégico, usados < 1 vez por dia). **Desfecho Secundário:** 1. Avaliar a segurança do adalimumabe (ADA) e infliximabe (IFX) no tratamento de uveíte associada à AIJ em pacientes tratados por um período ≥ 2 anos. a) Uveíte complicada foi definida como a ocorrência de ≥ 1 complicações estruturais, tais como sinéquia (envolvendo ≥ 1 quadrante da íris), queratopatia em faixa, glaucoma, edema macular cistóide (EMC) ou hipertensão ocular (definida como uma pressão intraocular ≥ 22 mmHg durante ≥ 3 anos, ou uma única medida ≥ 30 mmHg).
Notas	1. Em casos de uveíte anterior ativa recorrente ou persistente por > 1 mês, foram prescritos para os pacientes corticosteroides sistêmicos (prednisona oral 0,5-1 mg/kg/d) por um curto período (1 a 2 meses). Se a inflamação intraocular ainda era refratária ou dependente de esteróides, terapia imunossupressora com metotrexato (MTX; 10-15 mg/m^2/semana) ou ciclosporina (CsA; 3 a 5 mg/kg/dia) era prescrita. 2. MTX (10 a 20 mg/m^2/semana) e baixas doses de esteróides (≤ 0,2 mg/kg/d), se presentes no início do estudo, foram mantidos, ou quando possível, reduzidos durante o período do estudo.

Simonini 2011

Métodos	**Desenho do estudo:** coorte prospectivo. **Multicêntrico**: 3 centros. **Cenário:** Itália. **Período:** não reportado (período de recrutamento de junho de 2006 a novembro de 2008). **Tamanho amostral:** foi utilizada uma análise de poder a priori usando o programa Power G. **Seguimento:** 12 a 40 meses.
Participantes	**33 participantes** **Idade média**: 9,2 anos (intervalo de 5,2 a 13,8 anos). **Sexo:** 22 feminino (67%) e 11 masculino (33%). **Critérios de Inclusão:** 1. Apresentar início da uveíte antes dos 16 anos de idade; 2. Apresentar uveíte não infecciosa que ameaça a visão e refratária à terapia com corticosteroides sistêmicos e pelo menos 1 outro medicamento imunossupressor ou ser intolerante a tal terapia. a) "Refratária" foi considerada a uveíte ativa persistentemente por pelo menos 3 meses apesar do uso de esteróides sistêmicos e tratamento imunossupressor (metotrexato [MTX] e/ou ciclosporina A [CsA]). **Critérios de Exclusão:** não reportados pelo autor.
Intervenções	**Adalimumabe (16 participantes)** **Dose:** 24 mg/m^2 de superfície corporal (subcutânea). **Número de vezes por semana:** a cada 2 semanas. **Duração:** ≥ 12 meses (intervalo de 14 a 36 meses). **Infliximabe (17 participantes)** **Dose:** 5 mg/Kg injeção intravenosa **Número de vezes por semana:** semanas 0, 2 e 6, e depois a cada 6–8 semanas. **Duração:** ≥12 meses (intervalo de 18 a 40 meses).
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Avaliar, uma vez que a remissão foi alcançada, o tempo de uma primeira recaída durante o tratamento. **Desfecho Secundário:** 1. Comparar, uma vez iniciado o tratamento com anti-TNF-α, o tempo para a remissão da uveíte. 2. Comparar, uma vez iniciado o tratamento com anti-TNF-α, o tempo até a interrupção do uso de esteróides. 3. Comparar, uma vez iniciado o tratamento com anti-TNF-α, o número de recidivas/recaídas da uveíte.

Zannin 2013

Métodos	**Desenho do estudo:** coorte prospectivo. **Multicêntrico:** não reportado o número de instituições envolvidas. **Cenário:** Itália. **Período:** janeiro de 2007 a dezembro de 2009. **Tamanho amostral:**não reportada justificativa para o tamanho amostral do estudo. **Seguimento:** ≥ 1 ano (média de 1,5 anos com intervalo de 1 a 3 anos).
Participantes	**91 participantes.** **Idade média:** 9,7 anos. **Grupo adalimumabe**: 8,8 anos (±4,4). **Grupo infliximabe:** 10,5 anos (±4,3). **Sexo:** 71 feminino (78%) e 20 masculino (22%). **Critérios de Inclusão:** 1. Ser portador de AIJ de acordo com os critérios da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR); 2. Ser portador de uveíte anterior (AU) de acordo com os critérios da Padronização da Nomenclatura da Uveíte (SUN). 3. Intolerância ou não responsividade a pelo menos 6 meses de tratamento com metrotrexato (MTX) e /ou ciclosporina A (CsA) e /ou dependência de prednisona oral. **Critérios de Exclusão:** Não reportados pelo autor.
Intervenções	**Adalimumabe (43 participantes)** **Dose:** 1 mg / kg (máximo 40 mg). **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** a cada 2 semanas. **Duração:** ≥ 1 ano. **Infliximabe (48 participantes)** **Dose:** 5 mg / kg. **Administração:** injeção intravenosa. **Número de vezes por semana:** 0, 2, 6 e 12 semanas e, em seguida, continuadas a cada 6-8 semanas. **Duração:** ≥ 1 ano.
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Avaliar a eficácia do adalimumabe (ADA) e do infliximabe (IFX) no tratamento da uveíte anterior relacionada à artrite idiopática juvenil (AU-AIJ). a) A remissão clínica, a partir do uso da medicação, foi definida como ausência de atividade da uveíte

	por mais de 6 meses com tratamento sistêmico e sem ou com tratamento tópico mínimo (corticosteróide e / ou colírios midriático-cicloplégico usados menos de uma vez ao dia). b) A crise/recaída da uveíte foi definida como um aumento das células na câmara anterior de 2+ ou mais em relação ao valor inicial. **Desfecho Secundário:** 1. Avaliar a segurança do adalimumabe (ADA) e do infliximabe (IFX) no tratamento da uveíte anterior relacionada à artrite idiopática juvenil (AU-AIJ). a) Os pacientes foram monitorados quanto a eventos adversos (EA), sinais vitais e avaliações laboratoriais a cada visita do estudo. EA graves, definidos como aqueles que requerem hospitalização, e alterações nos sinais vitais por um período mínimo de 1 hora a partir do início de cada administração do agente anti-TNF-α, foram registrados.

Estudos não randomizados retrospectivos

Gaidar 2014

Métodos	**Desenho do estudo:** não randomizado retrospectivo. **Multicêntrico ou Único Centro:** não reportado. **Cenário:** Rússia. **Período:** não reportado. **Tamanho amostral:** não foi reportado o método e a justificativa para o tamanho amostral adotado no estudo. **Seguimento:** 3 a 48 meses.
Participantes	**37 participantes.** **Idade média:** não reportado. O intervalo de idade dos pacientes no início da terapia foi de 5 a 17 anos. **Sexo:** 27 femininos (80%) e 10 masculinos (20%). **Critérios de Inclusão:** 1. Pacientes com formas agressivas de AIJ associada à uveíte; 2. Pacientes que apresentam falha de tratamento com metotrexato e outros agentes imunossupressores, incluindo corticosteroides sistêmicos. **Critérios de Exclusão:**Não reportados pelo autor
Intervenções	**Adalimumabe (28 participantes)** **Dose:** 40 mg.**Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** a cada 2 semanas. **Duração:** 3 a 48 meses (período médio de acompanhamento de 10 meses com intervalo de 3-48 meses). **Infliximabe (9 participantes)** **Dose:** 5-6 mg / kg. **Administração:** injeção intravenosa **Número de vezes por semana:** na semana 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas. **Duração:** 3 a 48 meses (período médio de acompanhamento foi de 12 meses com intervalo de 3-24 meses).
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Avaliar a eficácia do Adalimumabe e do Infliximabe no tratamento da artrite idiopática juvenil relacionada à uveíte. a) A eficácia do tratamento foi avaliada pela redução de surtos/crises e pela redução da atividade da uveíte.

Tynjälä 2007

Métodos	**Desenho do estudo:** não randomizado retrospectivo. **Multicêntrico:** 3 centros. **Cenário:** Finlândia. **Período:** 1999 a 2005. **Tamanho amostral:** não reportada justificativa para o tamanho amostral do estudo. **Seguimento:** 24 meses ou até que a terapia fosse descontinuada.
Participantes	**47 pacientes** **Idade média:** 9,8 anos (intervalo de 3,3 a 15,8 anos). **Sexo:** 39 femininos (83%) e 8 masculinos (17%). **Critérios de Inclusão:** não reportados pelo autor. **Critérios de Exclusão:** não reportados pelo autor.
Intervenções	**Infliximabe (21 participantes)** **Dose:** 3-6 mg/Kg. **Administração:** injeção intravenosa. **Número de vezes por semana:** inicialmente em intervalos de 2, 4 e 6 semanas e, mais tarde, com base na resposta sobre a artrite e/ou uveíte, a cada 4-8 semanas. **Duração:** 24 meses ou até que a terapia fosse descontinuada. **Etanercepte (24 participantes)** **Dose:** 0,4 mg/Kg. **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** 2 vezes por semana. **Duração:** 24 meses ou até que a terapia fosse descontinuada.
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Avaliar a eficácia do tratamento anti fator de necrose tumoral (anti-TNF-α) na uveíte associada a artrite idiopática juvenil (AIJ). a) A melhora ocular foi definida como uma redução da inflamação na câmara anterior em pelo menos um grau; b) A falha do tratamento foi definida como aumento da inflamação por pelo menos um grau na câmara anterio, piora da acuidade visual, desenvolvimento de complicações oculares ou um primeiro curso de uveíte durante o tratamento com drogas biológicas.
Notas	45 participantes foram incluídos na análise final porque em 2 participantes a primeira crise de uveíte foi descoberta após a descontinuação do tratamento com anti-TNF-α.

Smith 2005

Métodos	**Desenho do estudo:** ensaio clínico randomizado controlado (6 meses iniciais do estudo) e coorte prospectivo (6 meses finais do estudo) **Multicêntrico ou Único Centro:** não reportado. **Cenário:** Estados Unidos da América. **Período:** não reportado. **Tamanho amostral:**·ao longo de 18 meses de recrutamento, o estudo não conseguiu atingir sua meta projetada de 15 participantes no total. O comitê de monitoramento e segurança de dados (DSMC) recomenda que o estudo seja encerrado após 2 anos do seu início, a menos que os dados forneçam alguma evidência que justifique sua continuação. O DSMC revisou os dados parciais, determinando que havia uma probabilidade muito pequena que a conclusão do acréscimo de pacientes proporcionaria um resultado significativo, e o estudo foi fechado com 12 pacientes sem acréscimo. **Seguimento:** 12 meses.
Participantes	**12 participantes.** **Idade média:** 11 anos (intervalo de 6 a 15 anos). **Sexo:** 9 femininos (75%) e 3 masculinos (25%). **Critérios de Inclusão:** 1. Crianças entre 2 e 18 anos de idade diagnosticadas com AIJ de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, apresentando uveíte ativa com células na câmara anterior maior ou igual a 1+ ou necessitando de corticosteróides tópicos por três ou mais vezes ao dia, sem alteração no regime de tratamento da artrite por pelo menos 8 semanas antes da inscrição no estudo. **Critérios de Exclusão:** 1. Dados/informações duvidosas. 2. Injeção periocular de corticosteróides nos últimos 2 meses antes da inserção no estudo. 3. Terapia com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), com exceção da prednisona em uma dosagem menor ou igual a 1,0 mg / kg / dia ou metotrexato menor ou igual a 1,0mg / kg / semana até um máximo de 25 mg / semana. 4. Evidência de espondiloartropatia ou entesopatia.
Intervenções	**Etanercepte (7 participantes)** **Dose:** 0,4 mg / kg até um máximo de 25 mg. **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** 2 vezes por semana. **Duração:** 12 meses.

	Placebo (5 participantes) **Dose:**não reportada pelo autor. Mantido MTX (4 pacientes) e Loteprednol (1 paciente). **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** 2 vezes por semana. **Duração:** 6 meses
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Investigar a eficácia do etanercepte no tratamento das uveítes associadas com AIJ. Sucesso do Tratamento: I. Redução do número de células na câmara anterior para zero ou do uso de corticosteróides tópicos para menos de 3 vezes/dia. II. Redução de 50% no número ou dose de outros medicamentos anti-inflamatórios sem aumento da inflamação. Falha de Tratamento: I. Células na câmara anterior maior que 1+ em ambos os olhos e uso de corticosteróides tópicos por 3 ou mais vezes ao dia depois de 4 meses de terapia. II. Desenvolvimento de lesão inflamatória oftálmica que ameace a visão requerendo aumento imediato das terapias antiinflamatórias sistêmicas ou injeção periocular de corticosteroides. 2. Investigar a segurança do etanercept no tratamento das uveítes associadas com AIJ. a) 10 letras (2 linhas) ou queda maior dos valores da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) devido a inflamação. b) Ocorrência de infecção séria ou sepse. c) Qualquer evento adverso grave e possivelmente relacionado com a terapia do estudo. **Desfecho Secundário:** 1. Avaliar resultados secundários de eficácia do tratamento. a) Alteração de 10 letras (2 linhas) na BCVA. b) Alteração de 2 graus/níveis nas células da câmara anterior (CA). c) Alteração de 2 graus/níveis na opacidade/neblina vítrea. d) Alteração de 2 graus/níveis no flare da câmara anterior (CA). e) Presença de edema macular cistóide (EMC).

Quartier 2017

Métodos	**Desenho do estudo:** ensaio clínico randomizado controlado (apenas nos dois primeiros meses de estudo) e coorte prospectivo (nos 8 meses restantes do estudo). **Multicêntrico:** 9 centros. **Cenário:** França. **Período:** junho de 2011 a agosto de 2015. **Tamanho amostral:** baseada na hipótese de uma taxa de resposta de pelo menos 50% com adalimumabe versus um máximo de 10% com placebo, a comparação de dois grupos de 19 pacientes seria suficiente para concluir uma diferença significativa para um risco alfa bilateral de p = 0,05 e um poder de 80%. Os pesquisadores, portanto, planejaram incluir 40 pacientes com randomização em dois grupos iguais. **Seguimento:** 12 meses.
Participantes	**31 participantes.** **Idade média:** Grupo adalimumabe: média de 10,8 anos. Grupo placebo: média de 9,2 anos. **Sexo:** 28 femininos (90%) e 3 masculinos (10%) **Critérios de Inclusão:** 1. Uveíte ativa associada à artrite idiopática juvenil, com a exclusão de AIJ sistêmica, artrite reumatóide de início juvenil e AIJ relacionada à entesite 2. Uveíte resistente à terapia esteróide tópica bem conduzida compreendendo dexametasona ou rimexolona em uma dose adaptada à situação do paciente, conforme validado por um dos oftalmologistas avaliadores. 3. Falha do tratamento sistêmico com metotrexato na dose de 0,3 a 0,6 mg/kg (sem exceder 25 mg) uma vez por semana por no mínimo 3 meses (exceto no caso de intolerância ao metotrexato). 4. Paciente que pode ser avaliado por laser flare fotometria. 5. Paciente com pelo menos 4 anos de idade no início da medicação experimental (adalimumabe) e pesando no mínimo 15 kg. 6. Consentimento informado assinado por ambos os pais e / ou acordo do paciente. 7. O paciente tem um seguro social ou similar. **Critérios de Exclusão:** 1. AIJ sistêmica, artrite reumatoide de início juvenil, AIJ relacionada à entesite (com risco de uveíte de olho vermelho). 2. História de tratamento com anticorpo monoclonal anti TNF alfa (adalimumabe ou infliximabe). 3. Qualquer contraindicação à administração de terapia imunossupressora (déficit imunológico, infecção

	oportunista, outras doenças crônicas graves): a) História de câncer ou doença linfoproliferativa diferente de câncer de pele de células escamosas ou de células basais tratado com sucesso e completamente ressecado; b) Qualquer doença não controlada: diabetes instável com história documentada de infecções recorrentes, doença cardíaca isquêmica instável, insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA estágio III / IV), acidente vascular cerebral recente e qualquer outra doença ou condição que possa induzir, na opinião do investigador, um risco para o paciente relacionado à sua participação no estudo; c) Sorologia positiva para hepatite B ou C indicando infecção ativa; d) História de sorologia positiva para HIV; e) nfecção persistente ou infecções graves que requerem hospitalização ou antibioticoterapia IV durante os 30 dias anteriores à inclusão no estudo ou antibioticoterapia oral durante os 14 dias anteriores à inclusão no estudo; f) História de abuso clinicamente significativo de álcool ou outras substâncias durante o ano anterior; g) Diagnóstico prévio ou sinais de doença desmielinizante do sistema nervoso central; h) História de tuberculose ativa, histoplasmose ou listeriose; i) Sinais de tuberculose latente (com base em uma história de contaminação não tratada, ou uma opacidade maior que 1 cm na radiografia torácica, ou uma reação intradérmica positiva a 5 UI de tuberculina ≥ 5 mm); j) Teste de gravidez com urina negativa em meninas com potencial para engravidar. 4. Ruptura crônica da barreira hemato-aquosa, aquosa com alargamento acentuado no exame inicial, mas não modificada por um mês de terapia anti-inflamatória. 5. Impossibilidade de monitorar o flare (proteínas no humor aquoso): a) Crianças < 4 anos. b) Falso flare devido à presença de células gigantes na superfície de uma lente artificial ou em uma criança afácica (ausência total ou parcial do cristalino). 6. Crianças que apresentam complicações, como glaucoma refratário ou catarata, e que requerem cirurgias rapidamente. 7. Phthisisbulbi (degeneração e atrofia do globo ocular) com hipotonia e atrofia do corpo ciliar. 8. Qualquer outra situação que cause problemas para a manutenção de doses estáveis de esteroides e drogas imunossupressoras durante o período entre 4 semanas antes de D0 e a avaliação em M2. Terapias imunossupressoras autorizadas que devem ser mantidas em dose estável são colírios esteróides, terapia esteróide sistêmica e MTX semanal oral ou subcutâneo uma na dose de 0,3 a 0,6 mg (sem exceder 25 mg). 9. Qualquer contra-indicação oftalmológica. 10. Possibilidade de mulheres em período fértil (com risco de engravidar), devendo ter um método

	contraceptivo adequado durante todo o período do estudo e 5 meses após a última dose de adalimumabe. A abstinência sem contracepção oral pode ser considerada.
Intervenções	**Adalimumabe (16 participantes)** **Dose:** a) 40 mg/m^2 por área de superfície corporalpara crianças com idade igual ou superior a 13 anos; b) 24 mg/m^2 por área de superfície corporal para crianças com idade inferior a 13 anos (até uma dose corporal total máxima de 40 mg). **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** 1 injeção a cada 2 semanas **Duração:** 12 meses. **Placebo (15 participantes)** **Dose:** não reportada pelo autor. Mantido MTX. **Administração:** injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** 1 injeção cada 2 semanas. **Duração:** 2 meses.
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Demonstrar que uma proporção mais elevada de indivíduos terá uma melhora da uveíte com adalimumabe em comparação com o placebo após 2 meses em relação as características iniciais ao tratamento. a) Resposta ao tratamento foi definida como como uma redução de pelo menos 30% da inflamação ocular quantificada por laser flare fotometria no olho inicialmente mais gravemente inflamado, sem deterioração da contagem de células ou flare no exame de lâmpada de fenda. **Desfecho Secundário:** 1. Avaliar os eventos adversos. a) Avaliar a segurança do tratamento aos 2 meses e aos 12 meses 2. Avaliar a proporção de sujeitos em cada ponto de tempo do estudo com melhora da uveíte. a) Avaliar a resposta do tratamento na inflamação ocular quantificada pelo exame de lâmpada de fenda e laser flare fotometria em cada visita comparativamente entre o braço adalimumabe e o braço placebo durante o período duplo-cego (até M2, como complemento à avaliação de laser flare fotometria realizada para o objetivo principal) e, em seguida, descritivamente apenas com adalimumabe. Análises serão realizadas no olho avaliado para o objetivo primário e para o outro olho em pacientes com uveíte bilateral. 3. Avaliar os olhos com uveíte ativa. a) Comparar a proporção de olhos com uveíte ativa na inclusão/início do estudo e a melhora após 2

	meses entre o braço adalimumabe e o braço de placebo. 4. Avaliar a eficácia do tratamento na artrite idiopática juvenil. a) Avaliar a eficácia do tratamento na AIJ, particularmente nas lesões articulares em cada visita, comparativamente entre o braço adalimumab e o braço placebo até M2 e, em seguida, descritivamente apenas com adalimumabe. 5. Avaliar a redução da terapia esteroide tópica ou sistêmica. a) Avaliar a possibilidade de diminuir a corticoterapia tópica e, quando aplicável, da terapia esteroide sistêmica entre M2 e M12. 6. Avaliar as modificações de transcriptoma no sangue total. a) Avaliar possíveis modificações do transcriptoma no sangue total no contexto de uma colaboração com uma equipe experiente na análise de assinaturas de citocinas associadas à AIJ e outras doenças inflamatórias em crianças (equipe dirigida por V. Pascual em Dallas).

Ramanan 2017

Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado controlado. Multicêntrico: 14 centros. Cenário: Reino Unido. Período: outubro de 2011 a outubro de 2017. Tamanho amostral: inicialmente o tamanho da amostra foi baseado em dados sobre taxas de falha de 62 pacientes com MTX em uma população comparável fornecida pelo Dr. C Edelsten do GreatOrmond Street Hospital (inicialmente o estudo Sycamore iria randomizar 154 pacientes). Os autores desenharam originalmente o estudo com 90% de capacidade de detectar uma diferença relativa de 50% na taxa de falha do tratamento (estimada em 60% com placebo versus 30% com adalimumabe) em um teste bicaudal com nível de significância de 5%. Tendo em vista os desafios substanciais nas fases iniciais do recrutamento, o Comitê de monitoramento e segurança de dados independentes e o Comitê gestor do estudo, com aprovação dos financiadores do estudo, aconselhou a adoção de uma emenda no protocolo de estudo que reduzisse o poder de detecção para 80%, requerendo o recrutamento de 114 pacientes, e incluísse um aumento de 5% para dados ausentes do desfecho primário. Ao final, devido a uma recomendação do comitê de monitoramento e segurança dos dados, a amostra foi composta por 90 pacientes. Seguimento: 24 meses.
Participantes	**90 participantes.** **Idade média:** Grupo adalimumabe + MTX: 9,07 anos (±3,94). Grupo placebo + MTX: 8,56 anos (±3,79). **Sexo:** 70 femininos (78%) e 20 masculinos (22%). **Critérios de Inclusão:** 1. Crianças e jovens com mais de 2 anos de idade, até e incluindo 18 anos de idade e cumprindo os critérios diagnósticos da Liga Internacional Contra o Reumatismo para AIJ (todos os subgrupos com uveíte); 2. No momento da triagem, os participantes devem ter uveíte anterior ativa, definida como um grau sustentado de infiltrado celular na câmara anterior com critério de graduação do SUN ≥1 + ou mais nas últimas 12 semanas de terapia apesar do tratamento com MTX e corticosteroide (tanto sistêmico quanto tópico); 3. Eles devem ter falhado na terapia prévia com MTX (dose mínima de 10 a 20 mg / m^2 com uma dose máxima de 25 mg / participante); 4. Os participantes devem ter estado em uso de MTX por pelo menos 12 semanas e em uma dose estável por 4 semanas antes da visita de triagem; A omissão de um máximo de 2 semanas de

	tratamento com MTX nestas 12 semanas é aceitável e não tornará os doentes inelegíveis, a menos que a omissão ocorra nas 4 semanas anteriores para a visita de triagem; 5. Nenhum medicamento imunossupressor modificador da doença, que não o MTX, nas 4 semanas anteriores a triagem; 6. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito dos participantes ou seus pais ou responsáveis legais, bem como concordar, quando apropriado; 7. Os participantes e seus pais ou responsáveis legais devem estar dispostos e aptos a cumprir os requisitos do protocolo; 8. Para participantes com potencial reprodutivo (homens e mulheres), uso de meios seguros de contracepção durante a participação no estudo; as mulheres pós-púberes devem ter um teste de gravidez sérico negativo dentro de dez dias antes de receber a primeira dose do medicamento em estudo; 9. Capacidade de ser randomizado e iniciar o tratamento experimental dentro de 2 semanas após a visita de triagem. **Critérios de Exclusão**: 1.Uveíte sem diagnóstico de AIJ; 2. Atualmente com terapia com adalimumabe ou com tratamento prévio com adalimumabe; 3. Tratada com outro agente biológico dentro das cinco meias-vidas anteriores do agente; 4. Mais de seis gotas de colírio a base de esteroides tópicos por dia antes da triagem (esta dose deve ter sido estável por pelo menos 4 semanas antes da visita de triagem); 5. Pacientes em uso de prednisona ou equivalente de prednisona, mudança de dose dentro de 30 dias antes da triagem; 6. Pacientes em uso de prednisona ou equivalente de prednisona em uma dose > 0.2 mg/ kg/ dia; 7. Injecções intra-articulares dentro de 4 semanas antes da triagem; 8. Qualquer infecção crônica ou ativa em curso (incluindo uveíte infecciosa), qualquer episódio importante de infecção requerendo hospitalização ou qualquer tratamento com antibióticos intravenosos no prazo de 30 dias ou antibióticos orais nos 14 dias anteriores a avaliação da triagem; 9. História de TB ativa com menos de 6 meses de tratamento ou história de TB latente não tratada; 10. História de neoplasia do sistema nervoso central (SNC), infecção ativa do SNC, doença desmielinisante ou qualquer doença neurológica progressiva ou degenerativa; 11. Diabetes mal controlado ou hipertensão persistente, mal controlada e grave (> percentil 95 para estatura e idade) determinada pelo médico assistente; 12. História pregressa de malignidade; 13. Cirurgia intra-ocular nos 3 meses anteriores à triagem (catarata, glaucoma ou vitrectomia); 14. Corticosteroides intraoculares ou peri-oculares no período de 30 dias antes da triagem;

	15. História da doença herpética ocular; 16. Grávida ou profissional de enfermagem do sexo feminino; 17. Demonstração de desvios clinicamente significativos em qualquer um dos seguintes parâmetros laboratoriais: a) Contagem de plaquetas < 100.000 / mm^3. b) Contagem total de glóbulos brancos < 4.000 células / mm^3. c) Neutrófilos < 1.000 células / mm^3. d) Aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase mais de duas vezes o limite superior do normal (ULN) ou bilirrubina sérica mais que o dobro do ULN. e) Taxa de filtração glomerular (TFG) < 90 ml/ min/ 1,73 m^2 (TFG (ml /min /1,73 m^2 da albumina sérica bovina) = 0,55 × altura (cm)/ creatinina plasmática (mg / dl)). f) Hematócrito < 24%. 18. Vacina viva ou atenuada recebida nos 3 meses anteriores a triagem; 19. Randomização prévia em qualquer braço do estudo SYCAMORE; 20. Pressão intra-ocular< 6 mmHg ou pressão intra-ocular> 25 mmHg; 21. Controle da pressão intraocular requerendo mais de uma terapia tópica de redução da pressão ou requerendo acetazolamida sistêmica.
Intervenções	**Adalimumabe + MTX (60 participantes)** **Dose:** a) Adalimumabe: 20 mg / 0,8 ml para pacientes com menos de 30 kg ou 40 mg / 0,8 ml para doentes com peso igual ou superior a 30 kg. b) MTX: Dose estável semanalmente de metotrexato oral ou subcutâneo (10 a 20 mg por metro quadrado de área de superfície corporal; dose máxima, 25 mg). **Administração:** a) Adalimumabe: Injeção subcutânea. b) MTX: Via oral ou injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** a) Adalimumabe: a cada 2 semanas. b) MTX: 1 vez por semana. **Duração:** 18 meses. **Placebo + MTX (30 participantes)** **Dose:** a) Placebo: 0,8 ml. b) MTX: Dose estável semanalmente de metotrexato oral ou subcutâneo (10 a 20 mg por metro quadrado de área de superfície corporal; dose máxima, 25 mg).

	Administração: a) Placebo: Injeção subcutânea. b) MTX: Via oral ou injeção subcutânea. **Número de vezes por semana:** a) Placebo: a cada 2 semanas b) MTX: 1 vez por semana **Duração:** ≤ 18 meses.
Resultados	**Desfecho Primário:** 1. Tempo para a falha do tratamento. A falha do tratamento foi definida por um ou mais dos seguintes fatores: a) Grau de pontuação/escore da atividade inflamatória no segmento anterior (critério SUN): I. Aumento de dois graus, em relação ao valor no início do estudo, no escore/pontuação SUN de atividade celular em duas leituras consecutivas. II. Melhoria não sustentada com graduação de 3 ou mais em 2 leituras consecutivas. III. Apenas melhora parcial (graduação +1) ou nenhuma melhora em relação ao valor do início do estudo com o desenvolvimento de outras comorbidades oculares (definidas abaixo) que são sustentadas. IV. Agravamento das comorbidades oculares existentes (após a inscrição) após 3 meses. V. Escores sustentados avaliados ao longo de duas leituras consecutivas (graduação 1 ou 2) ainda presente após 6 meses de terapia Além disso, após pelo menos 3 meses de terapia, seria considerado falha de tratamento se algum dos seguintes fatores fosse atendido: b) Uso de medicações concomitantes: a qualquer momento, necessidade de medicamentos concomitantes de maneira que estariam fora dos critérios aceitáveis pré-definidos ou de qualquer um dos medicamentos concomitantes não permitidos; c) Suspensão intermitente ou contínua do tratamento em estudo (adalimumabe ou placebo) por um período cumulativo superior a 4 semanas. **Desfecho Secundário:** 1. Número de participantes com falha de tratamento. 2. Custo-efetividade incremental e utilidade de custo do adalimumabe adicionado ao MTX comparado com o MTX sozinho. 3. Estado de saúde de acordo com o Multiatribute Health Utility Index Mark 2. 4. Segurança, tolerabilidade e conformidade, definidas como segue: a) Eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves (SAEs); b) Parâmetros laboratoriais (hematológicos e análise bioquímica e urinálise); c) Desenvolvimento de anticorpos humanos anti-humanos para adalimumabe determinado em amostras

	coletadas aos 1, 6 e 18 meses; d) Os diários dos participantes e os registros de dosagem determinarão a tolerância e a conformidade no período de tratamento experimental; 5. Uso de corticosteroides ao longo da duração do período do estudo e durante todo o seguimento, incluindo o seguinte: a) Dose total de corticosteroides orais; b) Redução e taxa de redução da dose de corticosteroide sistêmico em relação a dose de entrada/inicial; c) Uso tópico de corticosteroides (frequência) comparado ao uso no momento da entrada (início do estudo); d) Necessidade de corticosteroide pulsado (pulsoterapia). 6. Desfechos ópticos e oculares, definidos da seguinte forma: a) Número de participantes com surtos/crises da doença (definidos por piora com base nos critérios do SUN) após um mínimo de 3 meses de controle da doença; b) Número de participantes com surtos/crises de doença dentro dos primeiros 3 meses do estudo; c) Acuidade visual medida pela avaliação logMAR apropriada para a idade; d) Número de participantes com resolução (resolução da imagem) do nervo óptico associado ou edema macular (avaliado por biomicroscopia de lâmpada de fenda ou OCT, quando disponível); e) Número de participantes com controle da doença (definido como zero células com tratamento tópico por 3 e 6 meses); f) Número de participantes que ingressaram na remissão da doença (definido como zero células sem tratamento tópico por 3 e 6 meses); g) Duração da doença inativa sustentada (zero células com ou sem tratamento tópico). 7. Avaliações de qualidade de vida (Childhood Health Questionnaire e Childhood Health Assessment Questionnaire). 8. Critérios do conjunto principal do ACR Pedi nos níveis ACR30, ACR50, ACR70, ACR90 e ACR100. 9. Número de participantes com crises/surtos de doença, em remissão com e sem medicação, relacionados à sua AIJ e com atividade mínima da doença. 10. Número de participantes que necessitam de mudança da terapia biológica e / ou terapia medicamentosa antirreumática modificadora da doença para artrite devido a falha em responder.
Notes	1. Após a segunda análise interina, o comitê de monitoramento e segurança dos dados observou que o grupo adalimumabe tinha evidências de um risco significativamente menor de falha no tratamento do que o grupo placebo. Com base nos limites de parada adotados, o comitê de monitoramento e segurança dos dados recomendou que o recrutamento para o estudo deveria cessar, que todos os participantes deveriam ser posteriormente informados de sua classificação (placebo ou adalimumabe)

	no grupo de estudo, que os participantes do grupo placebo deveriam deixar de tomar o regime estabelecido pelo estudo e entrar no acompanhamento/seguimento do estudo, e que os participantes que estivessem recebendo o adalimumabe deveriam continuar de acordo com o protocolo do estudo. Após consulta com o comitê de monitoramento e segurança dos dados, o comitê diretor do estudo e os pesquisadores decidiram implementar esta recomendação, com o apoio da equipe do estudo (cujos membros permaneceram completamente cegos/não informados de suas atribuições nos grupos de estudo) e com o consentimento dos patrocinadores e financiadores do estudo. Os pacientes foram chamados para uma avaliação final da resposta ao tratamento por investigadores que desconheciam a randomização de cada grupo de estudo. Pacientes do grupo adalimumabe foram solicitados a continuar com o protocolo mantendo a duração do estudo em um acompanhamento aberto (open-label) até a conclusão dos 18 meses de tratamento, caso não ocorresse evento adverso que pudesse ser atribuído ao uso do medicamento e impedisse a continuação do tratamento ou falha do tratamento. Todos os pacientes que receberam placebo pararam de tomaro esquema proposto e completaram a fase de seguimento de 6 meses do estudo. A parte aberta de acompanhamento (open-label) do estudo continuou. 2. A AbbVie forneceu o fármaco ativo e o placebo que foram utilizados no estudo. A AbbVie não teve participação no desenho do estudo, na coleta ou análise dos dados ou na preparação do manuscrito. Representantes da AbbVie revisaram o esboço final do manuscrito. Existe um acordo de compartilhamento de dados com a AbbVie.

Apêndice 3. Dados das análises de viés dos ensaios clínicos randomizados

Smith 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Os participantes foram randomizados na proporção 2:1, mas o autor não reporta o método adotado para a randomização.
Allocationconcealment (selection bias)	Low risk	A ocultação da alocação foi realizada a partir de códigos de tratamentos presentes em um centro de coordenação do estudo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	O conteúdo a ser administrado foi preparado e armazenado previamente em seringas contendo informações genéricas do estudo. A equipe clínica e os investigadores permaneceram mascarados para o tipo de tratamento definido para cada paciente.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Não reportado.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Não reportado a presença de desfechos incompletos, mas todos os participantes completaram o protocolo de estudo.
Selectivereporting (reporting bias)	Low risk	Sem evidência de relato seletivo.
Other bias	Low risk	Não reportado se houve ou não conflito de interesse. O estudo foi realizado pelo com recursos financeiros provenientes do Prêmio de Desenvolvimento e Pesquisa Colaborativa da Companhia Immunex.

Quartier 2017

Viés	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A randomização dos pacientes nos dois grupos foi estratificada por idade (<13 ou ≥13 anos) e utilizando blocos de quatro pacientes (randomização em blocos) gerados por computador na Unidade de Pesquisa Clínica Paris Descartes.
Allocationconcealment (selection bias)	Unclear risk	Não reportado.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Estudo duplo-cego. "Blindedinjections" - Administração de injeções preparadas previamente e idênticas.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Desfecho avaliado por examinador mascarado em todos os casos.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Perda de 3,1% dos participantes.
Selectivereporting (reporting bias)	Low risk	Sem evidência de relato seletivo.
Other bias	High risk	Conflito de interesse financeiro. PQ recebeu honorários de palestrante (<US $ 10 000) da AbbVie, Novartis, Pfizer, Roche e SOBI, auxílio/subsídio da AbbVie, Pfizer e Novartis, pagamento para palestra (<US $ 10 000) da Novartis, honorários pessoais para consultoria (<US $ 10 000) da AbbVie, Novartis, Novimmune e Sanofi, convite para o congresso da AbbVie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche e SOBI e participou como investigador nos ensaios clínicos da AbbVie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche e Sanofi. IK-P recebeu honorários de palestrante (<US $ 10 000) da AbbVie, Chugai, LFB, Novartis, Pfizer e SOBI, auxílio/subsídio da Roche e SOBI, pagamento de palestras (<US $ 10 000) da Novartis e SOBI, honorários pessoais para consultoria (<US $ 10 000) da AbbVie, LFB, Novartis, Novimmune, Pfizer e SOBI, convite para o congresso da Novartis e da Pfizer e participou como investigador de ensaios clínicos da AbbVie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche. AB recebeu convite para o congresso da Novartis. LK recebeu honorários pessoais para consultoria (<US $ 10 000) da AbbVie, Alcon, Allergan, Bayer, Horus,

	Novartis, Roche e Théa. DM recebeu honorários de palestrantes (<US $ 10 000) da AbbVie. MW participou como investigador de um ensaio clínico da AbbVie. BB recebeu doações da Bayer e da Novartis, e honorários pessoais para consultoria (<US $ 10 000) da AbbVie, Allergan e Santen.

Ramanan 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A randomização foi realizada utilizando um programa de randomização online com bloco aleatório permutado com tamanhos de 3 e 6 estratificados de acordo com o centro do estudo.
Allocationconcealment (selection bias)	Low risk	O estudo adota medidas para garantir a ocultação da alocação (listas de randomização que incorporam elementos aleatórios e randomização controlada centralmente pelaUnidade de Ensaios Clínicos da Rede de Pesquisa sobre Medicamentos para Crianças (MCRN CTU)).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Estudo duplo-cego. Medicamento experimental (adalimumabe) e placebo em frascos preenchidos previamente e idênticos.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Todas as avaliações foram realizadas por pessoas que não tinham conhecimento da alocação de cada grupo do estudo.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Não apresentou perdas durante o estudo.
Selectivereporting (reporting bias)	Low risk	Sem evidência de relato seletivo.
Other bias	Low risk	Os autores declaram não ter interesses conflitantes. Estudo financiado pelo Programa de Avaliação em Tecnologias de Saúde e Pesquisa em Artrite do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR - UK).

Apêndice 4. Estudos excluídos e razão da exclusão

Estudo	Razão de Exclusão
Hale 2006; Calvo-Río, 2014; William, 2012; Simonini, 2008; Simonini, 2013.	Série de casos
Vazquez-Cobian, 2006; Reiff, 2001; Davies, 2018; Ohno, 2019	Coorte não comparativo
Schmeling, 2005; Franzco, 2005; Deitch, 2018; Horton, 2019; Sözeri, 2019; Utz, 2019.	Retrospectivo não comparativo
Phatak, 2014; Semeraro, 2014; Sen, 2018.	Artigo de revisão descritiva
Ramanan, 2014; Jabs, 2019; Ramanan, 2018.	Protocolo de estudo clínico
Nguyen, 2016; Jaffe, 2016.	Ensaio clínico randomizado envolvendo adultos
Ming, 2018.	Revisão sistemática