



Brasília, DF | março de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de **uveítes não infecciosas.**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2026

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Instituto Vértice

Andréa da Silva Dourado

Elene Paltrinieri Nardi

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Nadya Lie Fattori

Renato Rocha Martins

Tainá Freitas Saldanha

Tiago V. Pereira

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/ SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE)– e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

FIGURAS

Figura 1. Classificação da uveíte com base nas estruturas anatômicas.	16
Figura 2. Forest plot da meta-análise de resposta terapêutica em seis meses – MTX versus MMF.	35
Figura 3. Forest plot da diferença média da acuidade visual em LogMAR no tratamento em seis meses – MTX versus MMF.	37
Figura 4. Forest plot da meta-análise da DM na variação do escore de qualidade de vida em relação à linha de base após seis de intervenção – MTX versus MMF.	39
Figura 5. Forest plot da meta-análise de eventos adversos em seis meses – MTX versus MMF.	40
Figura 6. Forest plot da meta-análise de eventos adversos graves em seis meses –MTX versus MMF.	40
Figura 7. Forest plot da meta-análise de descontinuação por eventos adversos em seis meses – MTX versus MMF.	43
Figura 8. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta RoB 2.0.	45
Figura 9. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta Robins-I.	45
Figura 10. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade dos imunossuppressores metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de uveítes não-infecciosas.	57
Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre metotrexato e melhor prática clínica.	63
Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre micofenolato e melhor prática clínica.	63
Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações).	64
Figura 14. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda aferida.	70

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do metotrexato.	22
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do micofenolato de mofetila.	24
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos)	26
Quadro 4. Características dos estudos incluídos.	32
Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Ensaios clínicos randomizados comparação entre MTX versus MMF.	47

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais - MTX versus AZA.	49
Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais – MMF versus AZA.	50
Quadro 8. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais – MTX versus CSA.....	52
Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-efetividade dos imunossuppressores metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de uveítes não-infecciosas.....	55
Quadro 10. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do metotrexato e do micofenolato para o tratamento de UNI.....	65
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de uveítes não infecciosa.....	72

TABELAS

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias.	25
Tabela 2. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossuppressores que apresentaram resposta terapêutica (estudos observacionais).....	33
Tabela 3. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossuppressores durante a primeira linha de tratamento que apresentaram falha no tratamento e comparação entre os grupos (estudos observacionais).....	37
Tabela 4. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossuppressores que descontinuaram o tratamento por eventos adversos graves (estudos observacionais).....	41
Tabela 5. Probabilidade anual de progredir do estado “tratamento” para o estado “falha de tratamento”	58
Tabela 6. Utilidade calculada para os estados “em tratamento” e “falha de tratamento”	59
Tabela 7. Custo por estado de saúde	60
Tabela 8. Resultados da análise de custo-utilidade	62
Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre metotrexato e melhor prática clínica	62
Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre micofenolato e melhor prática clínica	63
Tabela 11. População elegível e impacto orçamentário calculado por demanda aferida	68
Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda aferida	69

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	11
3. RESUMO EXECUTIVO	12
4. INTRODUÇÃO	15
4.1 Trato uveal	15
4.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	16
4.3 Diagnóstico da doença	18
4.4 Tratamento recomendado	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	22
5.1 Características gerais	22
5.2 Preço proposto para incorporação	25
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	26
6.1 Caracterização dos estudos incluídos	29
6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia	33
6.2.1 Resposta ao tratamento	33
6.2.2 Melhora da acuidade visual	35

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.3	Falha no tratamento	37
6.2.4	Qualidade de vida	38
6.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	39
6.3.1	Eventos adversos totais	39
6.3.2	Evento Adverso Grave	40
6.3.3	Descontinuação por Eventos adversos graves	41
6.3.4	Mortalidade	43
6.4	Risco de viés dos estudos incluídos	44
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE).....	46
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	54
7.1	Avaliação econômica.....	54
7.1.1	Estrutura do modelo econômico	56
7.1.2	Intervenção e comparador	57
7.1.3	Desfechos utilizados	57
7.1.4	Estimativa de recursos e custos associados	60
7.1.5	Taxas de desconto e correções do modelo	61
7.1.6	Pressupostos	61
7.1.7	Análise de sensibilidade e outros cenários.....	61
7.1.8	Resultados	62
7.1.9	Considerações.....	64
7.2	Impacto orçamentário.....	65
7.2.1	População elegível	66
7.2.2	Difusão da tecnologia	67
7.2.3	Custos	67
7.2.4	Análise de sensibilidade.....	67
7.2.5	Resultados	68
7.2.6	Considerações	70
8.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	71
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	72
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	76
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	76

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	77
14. REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICE 1 – PATENTES VIGENTES	82
APÊNDICE 2 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	83
APÊNDICE 3 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	85
APÊNDICE 4 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	90
APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	100
APÊNDICE 6 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	110

1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário dos medicamentos metotrexato (MTX) e micofenolato de mofetila (MMF) para o tratamento de uveítes não infecciosas (UNI) em função da atualização do PCDT das Uveítes não Infecciosas, conforme demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, do Ministério da Saúde (SECTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Instituto Vértice em parceria com a Secretaria-Executiva da CONITEC.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia (s): metotrexato (MTX) e micofenolato de mofetila (MMF).

Indicação: Tratamento de uveítes não infecciosas (UNI) em qualquer gravidade e localização (anterior, posterior, intermediária ou panuveíte).

Demandante (s): Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE/MS.

Introdução: A inflamação do trato uveal é denominada de uveíte, sendo classificada conforme a área afetada (anterior, intermediária, posterior ou panuveíte). A uveíte pode ser de etiologia infecciosa ou não infecciosa. A UNI caracteriza-se por um processo inflamatório intraocular com potencial para complicações graves e comprometimento visual permanente, demandando diagnóstico precoce e intervenção terapêutica imediata para a preservação da função visual. Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência anual dessa condição varia entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, enquanto a prevalência situa-se entre 38 e 714 casos por 100.000 habitantes. O diagnóstico da UNI baseia-se em uma avaliação clínica abrangente, incluindo anamnese detalhada e exame oftalmológico completo. O tratamento tem como objetivo controlar a inflamação, prevenir recaídas e evitar danos à visão. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente da UNI, publicado em 2019, contempla a azatioprina (AZA), a ciclosporina (CSA), a prednisona e a metilprednisolona como opções terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, pacientes com contraindicação, intolerância ou resposta inadequada aos corticosteroides ou aos imunossupressores já incorporados permanecem sem alternativas disponíveis. Evidências sugerem que o MTX e o MMF podem representar opções viáveis no manejo da UNI.

Pergunta de pesquisa: “O uso do metotrexato ou micofenolato de mofetila é eficaz e seguro no tratamento da UNI, quando comparados com outros imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina e ciclosporina)?”

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática com o objetivo de sintetizar as evidências de estudos que avaliaram os imunossupressores MTX e MMF para o tratamento da UNI. Ao final do processo de busca e elegibilidade, cinco estudos foram incluídos. Dois estudos referem-se a dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam MTX versus MMF. Devido à ausência de ECRs com comparadores de interesse para o SUS (AZA e CSA), foram incluídos três estudos observacionais retrospectivos. Na comparação entre o MTX e a AZA, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para os desfechos de resposta terapêutica em três e 12 meses, descontinuação por eventos adversos e os resultados foram inconsistentes entre os estudos para o desfecho falha de tratamento. Na comparação do MTX com CSA, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para o desfecho falha no tratamento e descontinuação por evento adverso. Na comparação entre o MMF e a AZA, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para resposta terapêutica em três e 12 meses, melhora da acuidade visual e de descontinuação por evento adverso. Não foram encontrados estudos que comparassem o MMF e a CSA. Para todas os desfechos, as evidências baseiam-se em estudos observacionais com alto risco de viés e incerteza substancial, não permitindo confirmar ou refutar a superioridade do MTX em relação à AZA e à CSA e do MMF em relação à AZA. Na comparação entre as tecnologias avaliadas (MTX versus MMF), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos MTX e o MMF para os desfechos desejáveis (resposta terapêutica em seis meses, resposta terapêutica em 12 meses, melhora da acuidade visual e melhora na qualidade de vida) e para os desfechos indesejáveis (eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos).

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade, sob a perspectiva do SUS, para avaliar os imunossupressores MTX e MMF para o tratamento da UNI em comparação com a melhor prática clínica disponível no SUS (azatioprina associada à prednisona). Foi utilizado um modelo de Markov, estruturado em três estados de saúde: em tratamento, falha de tratamento e morte, com um horizonte temporal de 10 anos. Na comparação entre o MTX e a melhor prática clínica, observou-se um ganho incremental de 0,0024 anos de vida ajustados pela qualidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(QALYs) e uma redução de custos de R\$ 3.781,18. Esse resultado configura a estratégia MTX como dominante, com uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de -R\$ 1.533.821,63 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ). Em contrapartida, na comparação do MMF com a melhor prática clínica, verificou-se uma perda incremental de 0,27 QALYs e o aumento de custos de R\$ 47.775,95, resultando em uma RCUI de -R\$ 175.297,16/AVAQ. Considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/AVAQ, conclui-se que o MTX, por apresentar efetividade similar a azatioprina associada à prednisona com redução de custos, é considerado custo-efetivo. Já o MMF mostrou-se menos efetivo e mais oneroso, não sendo considerado custo-efetivo no cenário analisado. Nas análises de sensibilidade probabilística, o MTX demonstrou ser custo-efetivo em 34,2% das simulações, sendo dominante em 33,5% delas, enquanto o MMF se mostrou custo-efetivo em 28,7% das iterações e indicado como dominante em 28,3%.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário para a incorporação do MTX e MMF para o tratamento da UNI sob a perspectiva do SUS. A população elegível foi calculada por demanda aferida, com base em dados do SABSIS (2018 a 2023) e projeção por regressão linear (2026 a 2030). Pelo método de demanda aferida, estima-se que 3.294 pacientes utilizarão o tratamento em 2025, atingindo até 4.435 pacientes em 2030. Esse cenário resulta em um impacto orçamentário de R\$ 617.261,57 no acumulado de cinco anos. Análises complementares da incorporação apenas do MTX para tratamento de UNI indicaram uma redução de custo em cinco anos de R\$ 1.572.025,29, enquanto a incorporação apenas do MMF esteve associada a um impacto de R\$ 10.162.552,28.

Recomendações internacionais: O *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC - México) recomenda o uso de MTX e MMF como opções terapêuticas para UNI quando os corticosteroides são insuficientes. O *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Reino Unido) indica esses imunossupressores para casos graves ou crônicos, especialmente quando há falha, contraindicação ou intolerância à corticoterapia. As demais agências consultadas não emitem recomendações específicas para o uso desses medicamentos nessa indicação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com uveíte não infecciosa. São eles: inibidores da tirosina quinase Jak1 (brepocitinib, baricitinibe e quecitinib); inibidores da interleucina (izokibep e minociclina); moduladores de CD3 (REGN7041) e dazdotufide (sem mecanismo de ação definido). Não foram identificados registros sanitários para a condição deste relatório.

Considerações finais: Não foram identificadas diferenças relevantes entre as tecnologias avaliadas (MTX e MMF) e os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (AZA e CSA), com base nos estudos observacionais com alto risco de viés e incerteza substancial. Nas comparações entre MTX e MMF, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, com evidências advindas de ECRs cuja certeza geral variou de muito baixa a moderada. Ressalta-se, ainda, como limitação importante desta análise, a ausência de estudos que avaliassem essas tecnologias em populações pediátricas e adolescentes. No campo econômico, o MTX demonstrou-se custo-efetivo frente à melhor prática clínica disponível no SUS, com efetividade semelhante associada a uma redução de custos, ao passo que o MMF se mostrou menos efetivo e mais oneroso. Pelo método de demanda aferida, estima-se um impacto orçamentário de R\$ 617.261,57, enquanto pelo método epidemiológico estima-se em cinco anos um impacto orçamentário de R\$6.575.483,14.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 17/2026 foi aberta de 3/2/2026 a 12/2/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um representante. Assim, não houve participação na ação.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O plenário contextualizou a atualização do PCDT de uveítes não infecciosas, destacando que a avaliação das tecnologias buscava reduzir assimetrias de acesso quando o cuidado depende do PCDT da doença de base, no qual imunossupressores sintéticos já são contemplados. A inclusão dessas tecnologias no PCDT foi apontada como forma de alinhar o protocolo à prática clínica e ampliar opções orais antes do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uso de terapias biológicas. Também foi ressaltada a necessidade de estabelecer critérios operacionais claros para resposta inadequada, intolerância e contraindicação às terapias já ofertadas, como corticoides, azatioprina e ciclosporina, contemplando parâmetros clínicos objetivos de atividade inflamatória e prazos de avaliação terapêutica, orientando o escalonamento das tecnologias em discussão. Houve convergência em reconhecer o metotrexato como opção preferencial entre os imunossuppressores sintéticos, devido ao amplo uso e ao efeito poupador de corticoide. Parte dos membros defendeu a inclusão do micofenolato como alternativa em casos de intolerância, contraindicação ou falha ao metotrexato. Contudo, foram registradas reservas quanto ao micofenolato, devido às incertezas nas evidências comparativas, ausência de superioridade clínica consistente e avaliação menos favorável do custo-benefício em relação aos comparadores. Adicionalmente, destacou-se o uso *off label* do micofenolato para essa indicação. Ademais, alguns membros defenderam recomendar ambas as tecnologias, enquanto outros consideraram que a ampliação do escopo com micofenolato não se justificaria neste momento, sobretudo diante dos parâmetros econômicos e da existência de alternativas já incorporadas. Por fim, recomendou-se por unanimidade a incorporação do metotrexato e, por maioria simples, a não incorporação do micofenolato para a etapa de consulta pública, em virtude do aguardo de contribuições adicionais.

Recomendação Preliminar da Conitec: Na 149ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 05 de março de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do metotrexato e desfavorável à incorporação do micofenolato de mofetila para o tratamento de UNI. Sobre o metotrexato a decisão se baseou na semelhança de efetividade em relação as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS associada a uma redução de custos, com impacto orçamentário indicando economia de recursos em cinco anos. A decisão preliminar pela não incorporação do micofenolato de mofetila foi motivada principalmente pela falta de evidência de eficácia, redução de efetividade e aumento de custo quando comparado as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Trato uveal

A estrutura ocular é composta por camadas distintas, sendo a esclera e a córnea as porções mais externas, enquanto a retina constitui a camada mais interna. O trato uveal corresponde à camada vascular e pigmentada do olho. As estruturas do trato uveal exercem funções essenciais, como a regulação da entrada de luz, a produção de fluidos intraoculares, a nutrição vascular das demais camadas oculares, além de fornecer irrigação arterial e drenagem venosa para as demais camadas do globo ocular. É indispensável que esta estrutura mantenha a transparência óptica ao longo do eixo visual, permitindo a passagem de luz com interferência mínima, e a transformação das informações contidas na luz em impulsos neurais, os quais são transmitidos ao cérebro¹.

A uveíte caracteriza-se pela inflamação do trato uveal, correspondente à camada vascular média do olho. Do ponto de vista anatômico, essa condição pode ser classificada em anterior, quando envolve predominantemente a íris; intermediária, ao afetar principalmente o corpo ciliar e o vítreo; e posterior, quando há comprometimento de estruturas como vítreo, retina, coróide e esclera. Casos em que a inflamação atinge múltiplos segmentos da úvea são designados como panuveítes, condição que frequentemente se manifesta de forma bilateral² (**Figura 1**). Cada subtipo está associado a etiologias distintas, com possibilidade de a inflamação estender-se a tecidos adjacentes¹. A classificação anatômica *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN), é crucial para orientar a investigação etiológica e a terapêutica, uma vez que cada subtipo de uveítes apresentam diversas características^{3,4}.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

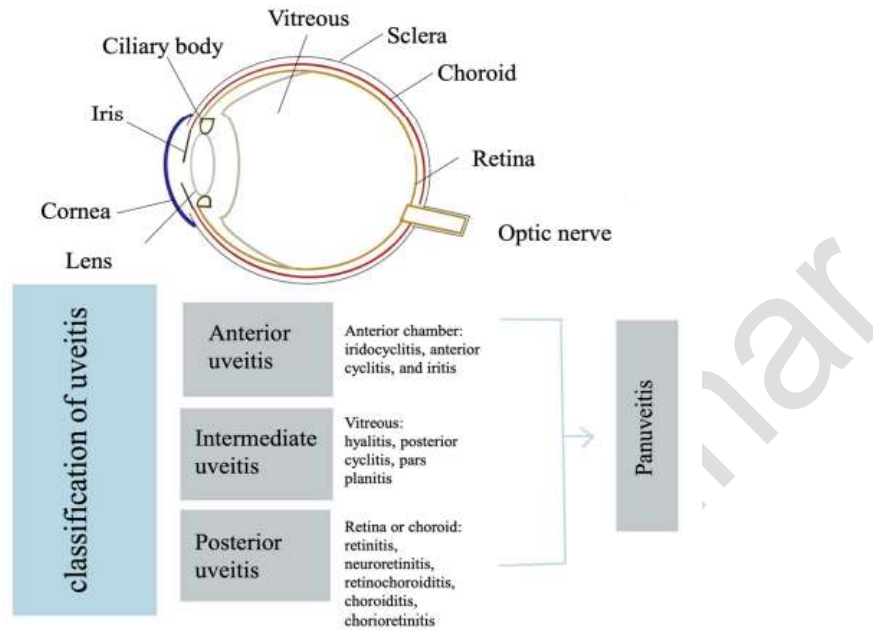


Figura 1. Classificação da uveíte com base nas estruturas anatômicas.

Fonte: Wu X, Tao M, Zhu L, Zhang T, Zhang M. Pathogenesis and current therapies for non-infectious uveitis. Clin Exp Med. 2023;23(4):1089-106⁵.

4.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A uveíte não infecciosa (UNI) caracteriza-se por um processo inflamatório intraocular com potencial para complicações graves e comprometimento visual permanente, demandando diagnóstico precoce e intervenção terapêutica imediata para preservação da função visual⁶. Além das sequelas oculares, a uveíte acarreta prejuízos importantes na funcionalidade visual, qualidade de vida e saúde sistêmica geral, cujos efeitos cumulativos podem persistir ao longo da vida³. A UNI engloba um espectro heterogêneo de doenças inflamatórias oculares, mediadas por mecanismos imunológicos e frequentemente associadas a condições sistêmicas⁷. A etiologia da UNI não está totalmente esclarecida, o que reforça a necessidade de contínua investigação dos mecanismos inflamatórios subjacentes, com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para a redução da inflamação ocular. Estima-se que fatores ambientais, susceptibilidade genética e mecanismos de mimetismo molecular desempenhem papéis fundamentais na patogênese de diversas formas de UNI. Estes fatores estão associados a desregulações em subconjuntos de linfócitos T e as citocinas inflamatórias, as quais influenciam a resposta ao tratamento. Dessa forma, avanços significativos têm sido obtidos recentemente na compreensão desses processos fisiopatológicos⁵.

A barreira hemato-ocular protege o olho contra a invasão de patógenos provenientes da circulação sistêmica e preserva a integridade de tecidos essenciais para a função visual. Evidências demonstram que células localizadas na

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

superfície interna desta barreira, incluindo células do epitélio pigmentar da retina, do corpo ciliar, da íris e células endoteliais da córnea, participam ativamente na regulação da imunidade ocular. Em condições normais, essas células possuem a capacidade de converter linfócitos T CD4+ e CD8+ em células T reguladoras (T regs), as quais são fundamentais para a manutenção do sistema imunológico do olho. As T regs mediam sua função imunossupressora através da secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina IL-35 e a IL-10, e a secreção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), assim, gera uma autoimunidade patogênica. Além disso, células oculares expressam proteínas imunomoduladoras, como CD59, CD46, ligante de FAS e TGF- β , que contribuem para a inativação de linfócitos patogênicos e a supressão da inflamação⁵.

Apesar desses robustos mecanismos de proteção, processos inflamatórios persistentes e intensos podem superar as defesas oculares. Células Th17 estão implicadas nas fases iniciais da patogênese de diversas doenças inflamatórias, incluindo a uveíte. Moléculas efetoras secretadas por células Th17 uveitogênicas, particularmente citocinas pró-inflamatórias, promovem a ruptura da barreira hemato-ocular. Esta disfunção permite o recrutamento e o acúmulo de outras células inflamatórias, como monócitos, células Th2 e Th1, por meio de interações citocina-receptor que envolvem vias de sinalização JAK/STAT, exacerbando assim o quadro de uveíte. A diversidade de antígenos capazes de desencadear a cascata inflamatória, inclusive através de mimetismo molecular entre antígenos microbianos e autoantígenos, pode explicar as diferenças nas manifestações clínicas da UNI⁵.

As uveítes podem ser categorizadas em dois grandes grupos: as uveítes infecciosas, nas quais um agente patogênico é identificado e o tratamento envolve terapia antimicrobiana específica, e as uveítes não infecciosas. Aquelas de etiologia não infecciosa podem ser subclassificada de acordo com sua associação ou não com doenças sistêmicas. As UNIs incluem as formas oculares primárias, onde o processo inflamatório está restrito ao globo ocular ou estruturas anexas, sem uma causa sistêmica identificada. Nesta categoria, encontram-se a coriorretinopatia de *birdshot*, a coroidite serpigínea, a coroidite multifocal com panuveíte, as esclerites, a oftalmia simpática, a síndrome dos pontos brancos, a uveíte intermediária idiopática (também denominada *pars planitis*) e a vasculite retiniana idiopática. Em um segundo grupo, encontram-se as UNIs associadas a doenças sistêmicas. Entre as condições sistêmicas mais comumente relacionadas destacam-se: a artrite idiopática juvenil, a espondilite anquilosante, a doença de Behçet, a sarcoidose, a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistêmico, as espondiloartropatias indiferenciadas, artrite psoriásica, poliartrite nodosa, granulomatose de Wegener, a doença inflamatória intestinal, a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, a policondrite recorrente, a artrite reumatoide e a síndrome de Sjögren².

Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência anual desta condição varia entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, ao passo que sua prevalência se apresenta na faixa de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes⁸. Especificamente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

em relação às UNIs, um estudo de 2016 realizado nos Estados Unidos reportou uma prevalência de 121 casos por 100.000 habitantes na população adulta, e de 29 casos por 100.000 habitantes na população pediátrica^{2,9}. Do ponto de vista do impacto na saúde pública, estima-se que as uveítes sejam responsáveis por aproximadamente 25% dos casos de deficiência visual no mundo. As evidências atualmente disponíveis não são oriundas do contexto brasileiro, e não foram identificados estudos que reportassem dados epidemiológicos específicos para a realidade nacional⁸.

Considerando que a uveíte frequentemente afeta adultos jovens em seus anos mais produtivos, a carga pessoal e populacional associada a essa doença potencialmente ameaçadora à visão é substancial. O contínuo avanço no entendimento da patogênese e da epidemiologia da uveíte nas últimas décadas tem sido fundamental para aprimorar o diagnóstico e o tratamento das doenças oculares inflamatórias⁹.

4.3 Diagnóstico da doença

O diagnóstico da UNI baseia-se em uma avaliação clínica abrangente, incluindo anamnese detalhada (histórico médico, familiar e oftalmológico), realizado por meio de exame físico oftalmológico, incluindo acuidade visual, reflexos pupilares, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia^{2,10}. A apresentação clínica varia conforme a localização anatômica da inflamação intraocular. Na uveíte anterior aguda (unilateral ou bilateral) é caracterizada por dor ocular, fotofobia, rubor ciliar e visão turva¹⁰. No exame com lâmpada de fenda, observam-se células (conjunto de leucócitos) e *flare* (aumento da concentração de proteínas no humor aquoso) na câmara anterior, podendo evoluir para hipotonia por bloqueio do corpo ciliar em casos graves, causando um impacto negativo na acuidade visual. A formação de sinequias posteriores, complicações como catarata, rubeose ou ceratopatia em faixa sugerem um processo inflamatório de longa duração ou um evento anterior^{3,10}.

Na uveíte intermediária manifesta-se principalmente por moscas volantes e visão turva, sem dor significativa. O exame revela células vítreas, agregados inflamatórios, denominados bolas de neve, e, em alguns casos, exsudatos na *pars* plana, chamados de banco de neve. A angiografia com fluoresceína, que é um exame de imagem baseada em contraste ocular, pode detectar *ferning* vascular, e a inflamação vítrea pode confundir-se com envolvimento da uveíte anterior. A uveíte posterior apresenta-se com piora da visão e alterações no campo visual, acompanhadas de lesões coriorretinianas, como vasculite, branqueamento retiniano ou edema do nervo óptico. Hemorragias retinianas e vasculites em pacientes com histórico de procedimentos intraoculares devem levantar suspeita de etiologia infecciosa. E por último a panuveíte combina características das formas de uveítes, com sintomas de olho vermelho e dolorido, acuidade visual gravemente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

diminuída e moscas volantes. Com inflamação difusa envolvendo câmara anterior, vítreo e estruturas posteriores, resultando em sintomas mais graves e multifatoriais¹⁰.

A avaliação diagnóstica inclui acuidade visual, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria e fundoscopia. A quantificação da inflamação segue os critérios do SUN, sendo essencial para estadiamento e acompanhamento. Achados como hipópio, sinequias ou alterações retinianas auxiliam na diferenciação entre causas infecciosas, autoimunes ou idiopáticas, direcionando o manejo terapêutico adequado para preservação da função visual^{4, 10}.

Para confirmar o diagnóstico e excluir causas infecciosas e neoplásicas, utilizam-se exames complementares, como angiografia com fluoresceína, ecografia ocular, tomografia, ressonância magnética, cintilografia, avaliação sistêmica, além de marcadores imunogenéticos, como HLA-B27. As formas graves, como doença de Behçet, coroidite serpigínea e granulomatose com poliangeíte, exigem investigação detalhada e tratamento imunossupressor precoce. Assim, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos específicos e na associação com manifestações sistêmicas, quando presentes².

4.4 Tratamento recomendado

O tratamento da UNI tem como objetivo controlar a inflamação ocular e preservar a função visual. Atualmente, o protocolo clínico estabelecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a conduta terapêutica da UNI baseia-se principalmente no uso de imunossupressores e corticosteroides. As opções farmacológicas preconizadas incluem a azatioprina, a ciclosporina, a prednisona, a metilprednisolona e o adalimumabe, sendo este último tratamento incorporado apenas para a população adulta². No entanto, observa-se que essas abordagens nem sempre conseguem estabelecer um controle inflamatório adequado e, com frequência, estão associadas a efeitos colaterais oculares e sistêmicos significativos. Esta limitação terapêutica tem impulsionado a busca por alternativas mais seguras e eficazes, particularmente terapias dirigidas a mediadores específicos da resposta imune, capazes de induzir e manter a remissão inflamatória de forma sustentada⁷.

O tratamento de primeira linha em formas não infecciosas, baseia-se na utilização de corticosteroides associados a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), que visam controlar o processo inflamatório e reduzir a dependência de esteroides. Entretanto, nos casos refratários a essa abordagem inicial, a introdução de agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) tem se mostrado uma estratégia terapêutica relevante. Dentre os agentes biológicos disponíveis, o adalimumabe se destaca por tratar-se de um anticorpo monoclonal recombinante humano da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

subclasse IgG1¹¹. A abordagem terapêutica engloba principalmente terapia sistêmica para casos graves, corticosteroides, imunomoduladores sistêmicos e agentes biológicos. A seleção da estratégia é guiada pelo curso clínico da doença, sendo o tratamento de curto prazo mais agressivo para formas agudas, com necessidade de doses elevadas de corticosteroides, enquanto para casos crônicos ou recorrentes, estabelece-se um plano para controlar a inflamação com doses mais baixas de medicamentos, minimizando assim os eventos adversos⁵.

Os corticosteroides sistêmicos, administrados por via oral ou intravenosa, constituem a base da terapia inicial. Porém, é necessário excluir causas infecciosas e avaliar contraindicações sistêmicas antes de iniciar o tratamento. A terapia com prednisona ou prednisolona é iniciada numa dosagem de 1 mg/kg/dia, com uma redução progressiva à medida que a inflamação é controlada. A dose de manutenção não deve exceder 10 mg/dia. Para controlar inflamações severas, como neurite óptica ou uveíte em doenças como Behçet e Vogt-Koyanagi-Harada, é recomendada a pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona (250–1000 mg/dia) por três dias consecutivos. Entretanto, observa-se que o tratamento com corticosteroides sistêmicos está associado a um perfil significativo de efeitos adversos, incluindo supressão adrenal, osteoporose, alterações cushingoides e diabetes mellitus⁵. Quando a monoterapia com corticosteroides é insuficiente, os agentes imunossuppressores não biológicos assumem um papel fundamental como poupadores de corticosteroides. O efeito terapêutico destes medicamentos é alcançado após algumas semanas, motivo pelo qual sua introdução é feita de forma concomitante ao corticoide, que subsequentemente terá sua dose reduzida.

Os inibidores da calcineurina, como a ciclosporina, são utilizados no controle de diversas uveítes, incluindo a decorrente da doença de Behçet, e ainda são associados a corticosteroides². Seu efeito imunossupressor é mediado pela inibição reversível da ativação dos linfócitos T. Estudos demonstram sua eficácia no controle de diversas formas de UNI, incluindo coroidite serpiginosa, uveíte associada à doença de Behçet e à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. A dosagem recomendada situa-se entre 2,5 a 5 mg/kg/dia, embora seu uso esteja associado a efeitos adversos significativos, como nefrotoxicidade, hipertensão, neurotoxicidade, hirsutismo e anormalidades metabólicas⁵. Da mesma forma, antimetabólitos como a azatioprina são eficazes no controle da inflamação em uveítes resistentes a corticoides e na síndrome de Behçet, tanto em monoterapia quanto em combinação^{2, 5}. A azatioprina, um análogo da purina, interfere na síntese de DNA e na replicação celular, e é utilizada na dose de 1 a 3 mg/kg/dia. Contudo, uma proporção considerável de pacientes apresenta efeitos adversos, incluindo reações alérgicas, supressão da medula óssea, toxicidade hepática e reações gastrointestinais, podendo levar à descontinuação do tratamento⁵.

Dentre os DMARDs convencionais, o metotrexato (MTX) consiste em um análogo do ácido fólico que inibe a síntese de purinas e pirimidinas, suprimindo a proliferação de células imunológicas. Administrado em doses semanais que variam de 7,5 mg (via oral) a 25 mg (via subcutânea), mostrou-se eficaz no controle da inflamação ocular em condições como

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uveíte relacionada à sarcoidose, à AIJ e à doença de Behçet. Seus efeitos adversos abrangem desde náuseas, estomatite e fadiga até complicações mais graves como hepatotoxicidade, citopenias e pneumonite intersticial. O micofenolato de mofetila (MMF) atua inibindo seletivamente a proliferação de linfócitos através do bloqueio da síntese de novo de guanosina. Na dosagem de 1 g duas vezes ao dia, demonstrou eficácia como agente poupador de corticosteroides, particularmente no tratamento de esclerite, uveíte posterior e panuveíte. Os eventos adversos mais frequentes são gastrointestinais, podendo também ocorrer leucopenia, linfocitopenia e elevação de enzimas hepáticas⁵.

Para casos refratários, os agentes biológicos, em especial os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), representam uma opção terapêutica eficaz². O adalimumabe, um anticorpo monoclonal humano administrado na dose de 40 mg a cada 14 dias, foi aprovado para o tratamento de uveíte intermediária, posterior e panuveíte, demonstrando eficácia superior ao placebo na manutenção da remissão e na redução da dependência de corticosteroides. Seu perfil de segurança alerta para o risco de infecções graves, eventos cardiovasculares, neoplasias e reações hematológicas⁵.

O infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico administrado por infusão intravenosa, é frequentemente considerado terapia de primeira linha para uveíte relacionada à doença de Behçet ocular. É também eficaz em uveítes associadas à AIJ, sarcoidose e coroidite *birdshot*. Entretanto, sua imunogenicidade está associada a uma maior incidência de reações infusionais e infecções oportunistas. O etanercepte, uma proteína de fusão que atua como receptor-isca para o TNF α , apresenta um perfil de eficácia controverso no tratamento da UNI. Embora utilizado em algumas condições, evidências sugerem que é menos eficaz do que os agentes anti-TNF α monoclonais (infliximabe e adalimumabe) para induzir e manter a remissão da inflamação ocular, há relatos de surgimento de uveíte associado ao seu uso⁵.

Além dos medicamentos mencionados anteriormente, outras terapias podem ser consideradas para o tratamento de UNI refratárias, como os anti-IL-6 (tocilizumabe), anti-IL-1 (canaquinumabe), anti-IL-17 (secuquinumabe), anti-IL-12 (ustequinumabe) e anti-IL-23 (guselcumabe). O rituximabe, um anticorpo anti-CD20, é outra opção para casos graves. Recentemente, os inibidores da via JAK, como tofacitinibe e filgotinibe, surgiram como alternativas orais promissoras. Os interferons (IFN- α e IFN- β) também têm papel estabelecido, principalmente no edema macular uveítico e na doença de Behçet. Por fim, os agentes alquilantes (ciclofosfamida e clorambucil) são reservados para casos extremamente refratários devido ao seu perfil de toxicidade significativa, que inclui risco de malignidade e supressão da medula óssea⁵.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)² vigente da UNI, publicado em 2019, contempla apenas a azatioprina, a ciclosporina, a prednisona e a metilprednisolona como opções terapêuticas no âmbito do SUS. No entanto,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

pacientes com contraindicação, intolerância ou resposta inadequada ao uso de corticosteroides e aos imunossupressores já incorporados permanecem sem alternativas disponíveis. Estudos disponíveis sugerem que o MTX e MMF, podem representar opções no manejo da UNI. Considerando que estes medicamentos já se encontram disponíveis no SUS para outras indicações, avaliou-se a incorporação do MTX e MMF como possíveis alternativas terapêuticas para o tratamento da UNI.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A seguir, estão descritas as principais características das tecnologias e seus aspectos regulatórios.

O MTX, quimicamente denominado como ácido N-[4-[[[2,4-diamino-6-pteridínil)-metil]metilamina]benzoil]-1-glutâmico é um antimetabólito indicado no tratamento da artrite reumatoide, psoríase grave e algumas indicações oncológicas^{12, 13}.

O MMF, quimicamente denominado como éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico, é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase, e, portanto, inibe a via da síntese do nucleotídeo guanosina sem incorporação ao DNA. Indicado para profilaxia de rejeição de transplantes e nefrite lúpica classe III¹⁴.

Ambos medicamentos possuem aprovação para uso pela *Food and Drug Administration (FDA)*^{15, 16}, *European Medicines Agency (EMA)*^{17, 18} e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹²⁻¹⁴. Entretanto, em todas as agências regulamentadoras, esses medicamentos são considerados de uso *off-label* para o tratamento da UNI. Outras informações sobre o MTX e o MMF estão listadas no **Quadro 1 e 2**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do metotrexato.

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Metotrexato.
Nome comercial	Fauldmetro®, Miantrex CS®, Hytas®, Tecnomet®, Hytas®, Metrexato®, Mtx® e Metotrexato.
Apresentação	Comprimido de 2,5mg, solução injetável de 25mg/mL e 100mg/mL.
Detentor do registro	Libbs Farmacêutica LTDA, Laboratórios Pfizer LTDA, Adium S.A, Accord Farmacêutica LTDA e Blau Farmacêutica S.A.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fabricante	Libbs Farmacêutica LTDA, Laboratórios Pfizer LTDA, Adium S.A, Accord Farmacêutica LTDA e Blau Farmacêutica S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Comprimido - Uso adulto.</p> <p>Artrite reumatoide: é considerado uma droga antirreumática modificadora da doença (DMARDs) e as diretrizes atuais para o tratamento de artrite reumatoide recomendam o seu uso o mais precocemente possível. É indicado no manejo de pacientes adultos com doença ativa moderada à grave, geralmente associado à terapia com agentes anti-inflamatórios não-esteroides ou esteroides. Em pacientes resistentes à terapia inicial, este pode ser combinado com outros DMARDs, como por exemplo, um inibidor do fator de necrose tumoral.</p> <p>Psoríase: devido ao alto risco que envolve seu uso, é indicado para pacientes adultos somente no controle sintomático da psoríase grave, recalcitrante e incapacitante, e que não responde adequadamente a outras formas de terapias e a outras drogas, sendo necessário diagnóstico estabelecido por biópsia e/ou consulta dermatológica.</p> <p>Solução injetável – Uso adulto e pediátrico.</p> <p>Indicações oncológicas: indicado para o tratamento de tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas (neoplasia trofoblásticas gestacionais – carcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme), leucemias linfocíticas agudas, câncer pulmonar de células pequenas, câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas), câncer de mama, osteossarcoma, tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea, terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis, linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.</p>
Indicação proposta	<i>Off-label:</i> tratamento da UNI em qualquer gravidade e localização (anterior, posterior, intermediária ou panuveíte).
Posologia e Forma de Administração	<p>A intervenção é <i>off-label</i> no tratamento da UNI e, portanto, utilizou-se como parâmetro as recomendações contidas em diretrizes e literatura, assim como o levantamento da posologia dos estudos incluídos.</p> <p>Uma recomendação francesa para o manejo da UNI, publicada em 2023, cita o uso de 0,3 mg/kg/semana em adultos, e doses de 0,3 a 0,6 mg/kg/semana em crianças, não devendo ultrapassar 25 mg/semana. A suplementação semanal de ácido fólico é recomendada para reduzir os efeitos colaterais do MTX.</p> <p>Os estudos incluídos utilizaram a faixa de 15 a 25mg/semanais por via oral.</p>
Patente	<p>Para a demanda referente à tecnologia MTX, não foram identificadas patentes vigentes no INPI até a data da busca realizada.</p> <p>*Para mais informações, consultar o apêndice 1.</p>

Fonte: Bula do medicamento^{12, 13}, Recomendação francesa para o manejo da UNI (2023)¹⁹, estudos incluídos²⁰⁻²⁴ e referências da patente²⁵⁻³¹.

A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Este medicamento é **contraindicado** para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao MTX ou a qualquer componente da formulação, pacientes que tenham evidências claras ou laboratoriais de síndrome da imunodeficiência, disfunção hepática ou renal grave e discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia. Devido ao potencial de reações adversas sérias para os lactentes, MTX é contraindicado para mulheres que estejam amamentando. Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas, pois causa danos ao feto e malformações congênitas¹².

Segundo a bula^{12, 13}, o MTX pode causar reações tóxicas graves e fatais. **Cuidados e precauções** devem ser tomados, o médico deve alertar o paciente sobre os riscos e realizar monitoramento constante. É crucial enfatizar para os pacientes que a dose é **semanal**, pois o uso diário acidental pode ser letal.

As **reações adversas** são mais comuns e intensas conforme se aumenta a dose ou a frequência do medicamento. Os sintomas mais frequentes são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, desconforto abdominal, indisposição, fadiga indevida, calafrios, febre, tonturas e resistência reduzida a infecções. As úlceras na mucosa oral são geralmente relatadas como os sinais precoces de intoxicação¹².

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do micofenolato de mofetila.

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Micofenolato de mofetila.
Nome comercial	Cellcept®, Gnimi®, Mofecell® e micofenolato de mofetila.
Apresentação	Comprimido de 500 mg.
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Camber Farmacêutica LTDA, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, EMS S/A, Fundação para o remédio popular – FURP, Accord Farmacêutica LTDA e Farma Vision Importação e exportação de medicamentos LTDA.
Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Camber Farmacêutica LTDA, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, EMS S/A, Fundação para o remédio popular – FURP, Accord Farmacêutica LTDA e Farma Vision Importação e exportação de medicamentos LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Uso adulto.</p> <p>Em associação com ciclosporina A e corticosteroide é indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento de primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico e/ou transplante hepático alogênico.</p> <p>Também é indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V.</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	<i>Off-label</i> : tratamento da UNI em qualquer gravidade e localização (anterior, posterior, intermediária ou panuveíte).
Posologia e Forma de Administração	A intervenção é <i>off-label</i> no tratamento da UNI e, portanto, utilizou-se como parâmetro as recomendações contidas em diretrizes e literatura, assim como o levantamento da posologia dos estudos incluídos. Uma recomendação francesa para o manejo da UNI, publicada em 2023, cita o uso de 2 a 3g por dia em adultos e 600 mg/m ² , duas vezes por dia em crianças. Os estudos incluídos utilizaram a faixa de 500mg/dia a 1,5g duas vezes ao dia por via oral.
Patente	Para a demanda referente à tecnologia MMF, não foram identificadas patentes vigentes no INPI até a data da busca realizada. *Para mais informações, consultar o apêndice 1 .

Fonte: Bula do medicamento¹⁴, Recomendação francesa para o manejo da UNI (2023)¹⁹, estudos incluídos^{20-24,32} e referências da patente²⁵⁻³¹.

A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

O MMF é **contraindicado** para pacientes com histórico de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia ao MMF, ao ácido micofenólico ou a qualquer outro excipiente do medicamento. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas, devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico. É contraindicado para mulheres que estão amamentando¹⁴.

Como principal **precaução** para pacientes com UNI, não se recomenda a administração concomitante de MMF com azatioprina, uma vez que ambos possuem o potencial de causar supressão da medula óssea e a referida administração concomitante não foi estudada¹⁴.

As **reações adversas** mais comuns e ou graves relacionadas ao MMF são diarreia, leucopenia, sepse e vômitos. Houve também uma maior frequência de certos tipos de infecções, como por exemplos as oportunistas¹⁴.

5.2 Preço proposto para incorporação

Foram consultados os preços praticados em compras públicas dos medicamentos avaliados, disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), e aqueles disponibilizados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme relacionados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ^{1*}	Preço praticado em compras públicas ^{2*}
Metotrexato 2,5mg – Blister com 25 comprimidos	R\$23,08 ^{3*}	R\$ 24,75 ^{4*}
Metotrexato 25 mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 2mL (50mg)	R\$ 10,85 ^{3*}	R\$ 29,13 ^{4*}
Metotrexato 100 mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 10mL (1 g)	R\$ 200,62 ^{5*}	R\$188,00 ^{4*}
Micofenolato de Mofetila 500mg – Blister com 50 comprimidos	R\$ 595,57 ^{6*}	R\$87,50 ^{4*}

Fontes: (1*) Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), acessado no dia 01/09/2025³³. (2*) Painel de Preços, acessado no dia 01/09/2025³⁴. (3*) considerado menor valor do medicamento genérico disponível - Blau Farmacêutica S.A. (4*) Preço mediano unitário das compras públicas registradas no Painel de Preços nos últimos 9 meses (MTX 2,5mg: R\$ 0,99; MTX 25mg/mL: R\$ 29,13; MTX 50mg/mL: 188,00; MMF 500mg: R\$1,75). (5*) Considerado menor valor do medicamento disponível – Laboratórios Pfizer LTDA. (6*) Considerado menor valor do medicamento genérico disponível – EMS/SA.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram avaliadas as evidências científicas sobre os medicamentos MTX e MMF quanto à eficácia e a segurança em pacientes com UNI. Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PICOS, descrito no **Quadro 3**.

Pergunta: “O uso do metotrexato ou micofenolato de mofetila é eficaz e seguro no tratamento da UNI, quando comparados com outros imunossuppressores disponíveis no SUS (azatioprina e ciclosporina)?”

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos)

P – População	Pacientes com uveítes não infecciosas (UNI) em qualquer gravidade e localização (anterior, posterior, intermediária ou panuveíte)
I – Intervenção	(A): Metotrexato (B): Micofenolato de mofetila
C – Comparação	Imunossuppressores disponíveis no SUS: azatioprina e/ou ciclosporina Entre intervenções avaliadas: metotrexato e micofenolato de mofetila
O – Desfechos (outcomes)	Primário: - Resposta clínica ao tratamento; - Controle da inflamação; - Melhora da acuidade visual; - Eventos adversos totais. Secundário: - Falha do tratamento; - Redução do uso de corticoides;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	<ul style="list-style-type: none"> - Qualidade de vida; - Eventos adversos graves; - Descontinuação por eventos adversos; - Mortalidade.
S – Delineamento de estudo (Study)	Ensaio clínico randomizado e/ou estudos observacionais*

Fonte: Instituto Vértice. **Legenda:** UNI – Uveítes Não Infecciosas. (*) Hierarquia dos tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados (ECRs), grandes estudos emulados, coortes prospectivas, coortes retrospectivas ou transversais. Serão considerados apenas estudos observacionais comparativos.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

o **Critérios de inclusão**

- (a) **População:** pacientes de qualquer idade com diagnóstico de UNI associada a qualquer doença de base que tenham utilizado as intervenções (MMF ou MTX) como monoterapias em qualquer gravidade, etapa terapêutica e localização (anterior, posterior, intermediária ou panuveíte). Também serão considerados pacientes no curso da doença nas suas diferentes formas clínicas (crônico, recorrente, agudo, leve, moderado ou grave). As seguintes características dos pacientes, descritas como critério de inclusão no PCDT vigente para UNI, serão consideradas para a caracterização dos pacientes, quando disponíveis nos estudos:
- (i) Paciente com indicação de uso crônico de glicocorticoide sistêmico (superior a três meses);
 - (ii) Falha na terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
 - (iii) Toxicidade aguda, crônica, presente, presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração;
 - (iv) Diagnóstico de uveíte sabidamente grave, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou
 - (v) Uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.
- (b) **Intervenção:** MTX e MMF sistêmicos sem restrição de posologia. As duas intervenções são *off-label* no tratamento da UNI e, portanto, utilizou-se como parâmetro as recomendações contidas em diretrizes e literatura, assim como o levantamento da posologia dos estudos incluídos;
- (c) **Comparador:** imunossuppressores disponíveis no SUS – azatioprina (1 mg a 3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima de 4 mg/kg/dia) e ciclosporina (2 mg a 5 mg/kg/dia; dose máxima de 7 mg/kg/dia).
- (d) **Desfechos primários:** Resposta ao tratamento, controle de inflamação, melhoria de acuidade visual e eventos adversos gerais. **Desfechos secundários:** falha do tratamento, redução do uso de corticoides, qualidade de vida (HRQoL-Qualidade de vida relacionada à Saúde e VRQoL - Qualidade de Vida Relacionada à Visão), eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos graves e mortalidade. Todos os desfechos foram validados

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

com a especialista no dia 24 de julho de 2025. A seguir, segue a descrição dos desfechos de efetividade incluídos^{21, 23, 24, 32, 35}.

- (i) **Resposta clínica ao tratamento:** pode ser caracterizada como o conjunto de efeitos clínicos atribuídos à intervenção, refletindo o grau de controle da atividade inflamatória e do curso da doença. Inclui tanto a resposta completa (resolução total do edema macular e/ou das lesões inflamatórias, com ausência de inflamação intraocular significativa) quanto a resposta parcial (melhora, mas não resolução completa, das alterações inflamatórias e/ou presença de inflamação intraocular residual). Além dos parâmetros clínicos de inflamação, a resposta ao tratamento pode ser caracterizada pela redução do risco de recidiva e pela manutenção ou melhora da função visual, uma vez que esses elementos refletem impacto direto na evolução da doença e no prognóstico funcional do paciente.
- (ii) **Controle da inflamação:** definida como resposta ao tratamento em 6 e 12 meses, de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho para Padronização da Nomenclatura de Uveítes (*Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group - SUN*), como a presença de células raras ou menos por campo de grande aumento na câmara anterior (grau 0) ou no vítreo, e nenhuma nova lesão retiniana ou coroideana (quando aplicável).
- (iii) **Melhoria de acuidade visual:** baixa acuidade visual foi definida como uma acuidade visual em pelo menos um olho de ≥ 1 logMAR (logaritmo do menor ângulo de resolução), por meio da Best-corrected visual acuity (BCVA) - medida com a tabela de Snellen e convertida para logMAR.
- (iv) **Remissão da uveíte:** doença inativa em três meses ou 12 meses após a interrupção do tratamento.
- (v) **Redução do uso de corticoides:** capacidade de controlar a inflamação e reduzir a dose para $\leq 7,5$ mg/dia.
- (vi) **Qualidade de vida:** os instrumentos de avaliação de qualidade de vida foram pré-especificados e hierarquizados, com base em literatura científica³⁶. Aqueles instrumentos/questionários que avaliavam a qualidade de vida relacionada à visão (VRQoL) foram priorizados: (I) VFQ-25 = *Visual Function Questionnaire 25*; (II) EYE-Q = *Effects of Youngsters' Eyesight on Quality of Life*; (III) VCM1 = *Vision-Related Quality of Life Core Measure* e (IV) CHAQ = *Childhood Health Assessment Questionnaire*. Caso os estudos não reportassem VRQoL, foram considerados outros instrumentos de avaliação de Qualidade de vida relacionada à Saúde (HRQoL).
- (vii) **Falha no tratamento:** caracterizada pela recidiva - quando pacientes precisaram reiniciar o tratamento várias vezes e/ou necessidade de realizar associações medicamentosas entre imunossupressores e/ou corticoides após o início da monoterapia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(e) **Tipos de estudos:** ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou estudos observacionais, considerando a hierarquia: ensaios clínicos randomizados, grandes estudos emulados, coortes prospectivas, coortes retrospectivas ou transversais. Foram considerados apenas estudos observacionais comparativos.

o **Critérios de exclusão**

- (a) Estudos observacionais sem comparadores;
- (b) Estudos que não avaliaram humanos;
- (c) Revisões da literatura, diretrizes/protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários, séries e relatos de casos (mesmo aqueles que discutem o diagnóstico dos participantes);
- (d) Textos completos e resumos não disponíveis em inglês, português ou espanhol.

A partir da pergunta PICOS, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Reviews e LILACS. A busca foi conduzida em 15 de julho de 2025, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **Apêndice 2**, detalha a metodologia adotada e as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e o número de publicações encontradas.

Os dados primários dos estudos incluídos foram extraídos por dois pesquisadores independentes e, no caso de divergências, um terceiro pesquisador foi consultado. Na análise dos dados, para os desfechos binários, foi calculado o risco relativo (RR), considerando uma análise *intention-to-treat* (ITT). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RStudio®. Quando possível, foram conduzidas meta-análises para a sumarização dos resultados por meio do modelo de efeitos aleatórios.

Foram identificadas 4.251 publicações e, após exclusão das duplicatas (n= 336) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 19 estudos foram selecionados para avaliação por texto completo. Após a leitura dos textos completos, foram incluídas sete publicações referentes a cinco estudos.

No **Apêndice 3**, estão resumidos os resultados do processo de elegibilidade e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

6.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas quatro publicações^{20, 22-24} referentes a dois ECRs^{23, 24} que compararam as intervenções avaliadas (MTX *versus* MMF). Não foram encontrados ensaios clínicos que comparassem a utilização MTX ou MMF aos outros medicamentos disponíveis no SUS (azatioprina ou ciclosporina) para o tratamento de UNI. Por esse motivo, três estudos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

observacionais também foram incluídos^{21, 32, 35}, os quais consistiam em coortes retrospectivas com tempos de seguimento ou esquemas posológicos distintos.

Não foram encontrados estudos que avaliassem o desfecho de redução do uso de corticoides e, especificamente, o controle da inflamação, avaliado normalmente como um critério para a resposta terapêutica.

Considerando todos os estudos apresentados nesta síntese de evidências, obteve-se uma amostra de 525 pacientes com idade média (SD) combinada de 40,4 (17,5) anos respectivamente. As principais características desses estudos estão apresentadas no **Quadro 4**.

- **Ensaio clínico randomizado**

O primeiro ECR, registrado sob NCT01232920, consistiu em um estudo com 80 participantes com idade média (SD) de 39,4 (12,3) anos, portadores de UNI intermediária, posterior ou panuveíte de diversas etiologias. O ensaio foi conduzido em dois centros na Índia. Dentre os 41 pacientes randomizados para o grupo MTX, 39 receberam o tratamento alocado. Dos 39 pacientes randomizados para o grupo MMF, 38 receberam a intervenção alocada. Os resultados de efetividade clínica e segurança foram publicados por Rathinam et al. (2014)²³ e os dados referentes à qualidade de vida publicados por Niemeyer et al (2017)²².

O segundo ECR, registrado sob NCT01829295, foi conduzido na Índia, EUA, Austrália, Arábia Saudita e México de forma análoga ao ensaio descrito anteriormente. A população consistiu em 216 adultos com idade média (SD) 39,2 (16,6) anos, com diagnóstico de UNI intermediária, posterior e panuveíte por etiologias variadas. Todos os 107 pacientes randomizados para o grupo MTX receberam o tratamento alocado, enquanto dos 109 pacientes randomizados para o grupo MMF, 108 receberam a intervenção alocada. Os desfechos de efetividade e segurança foram publicados por Rathinam et al. (2019)²⁴, enquanto os resultados de qualidade de vida foram publicados por Kelly et al. (2021)²⁰.

- **Estudos observacionais**

O estudo de Leclercq (2024)²¹ reuniu 58 pacientes adultos com uveíte não-anterior associada à sarcoidose em dois centros franceses. A amostra era constituída de 52% de homens, com idade média (SD) igual a 45 (19,8) anos. Waszczyk-Łączak (2020)³² realizou a avaliação de 61 pacientes com UNI de etiologias diversas, sendo acompanhados por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

longo prazo. Houve predomínio de acometimento bilateral, sendo o sexo feminino mais frequente em ambos os grupos (MMF 77,4%; AZA 76,7%) e médias de idade de 42,9 (MMF) e 48,5 anos (AZA). Abásolo (2016)³⁵ descreveu 110 pacientes atendidos em um centro terciário em Madri, com UNI de múltiplas etiologias e com o tratamento de diversos imunossupressores. A coorte teve prevalência de sexo feminino (62,7%) com idade média (SD) de 36,2 (18,3) anos.

A descontinuação por eventos adversos foi o único desfecho de interesse comum às três publicações, enquanto desfechos de resposta ao tratamento, melhoria da acuidade visual e falha ao tratamento foram relatados por um ou dois estudos. Não foram encontrados estudos que avaliaram os desfechos: controle da inflamação e redução do uso de corticoides. As características dos estudos observacionais estão descritas no **Quadro 4**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 4. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Características da uveíte	Amostra	Idade média (SD) em anos	Sexo Feminino	Intervenção	Comparador	Tempo de seguimento	Centro	Desfechos avaliados
Ensaios Clínicos Randomizados									
Rathinam, 2014 ²³	Inflamação aguda ou crônica das regiões intermediária, posterior e panuveíte. Causas etiológicas diversas.	80 pacientes	MTX: 38,6 (10,3) MMF: 40,2 (14,2)	MTX: 63,4% MMF: 56,4%	MTX 25mg por semana (n=41)	MMF 1g duas vezes ao dia (n=39)	6 meses	Multicêntrico: Índia	Resposta ao tratamento, melhoria da acuidade visual, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos
Niemeyer, 2017 ²²									Qualidade de vida (HRQoL, VRQoL)
Rathinam, 2019 ²⁴	Inflamação aguda ou crônica das regiões anterior, intermediária, posterior e panuveíte. Causas etiológicas diversas.	216 pacientes	MTX: 37,3 (18,0) MMF: 41,0 (15,0)	MTX: 70,1% MMF: 55,1%	MTX 25mg por semana (n=107)	MMF 1,5g duas vezes ao dia (n=109)	12 meses	Multicêntrico: Índia, Estados Unidos, Austrália, Arábia Saudita e México	Resposta ao tratamento, melhoria da acuidade visual, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e mortalidade
Kelly, 2021 ²⁰									Qualidade de vida (HRQoL, VRQoL)
Estudos Observacionais									
Leclercq, 2024 ²¹	Inflamação crônica das regiões intermediária, posterior ou panuveíte, causada por sarcoidose	58 pacientes	MTX: 53,7 (24,0) MMF: 48,3 (26,8) AZA: 29,7 (11,4)	MTX: 58% MMF: 31% AZA: 44%	MTX 15 a 25mg por semana (n=33); MMF 2 a 3g por dia (n=16)	AZA 100 a 175mg por dia (n=9)	60 meses	Multicêntrico: França	Resposta ao tratamento, melhoria da acuidade visual, falha no tratamento, descontinuação por eventos adversos e mortalidade
Waszczyk-Łączak, 2020 ³²	Inflamação crônica das regiões anterior, intermediária, posterior e panuveíte. Causas etiológicas diversas.	61 pacientes	MMF: 44,9 (14,1) AZA: 47,3 (11,8)	MMF: 77,4% AZA: 76,7%	MMF 1,5 a 2g por dia (n=31).	AZA 100 a 150mg por dia (n=30)	97 meses	Único centro: Polónia	Resposta ao tratamento, melhoria da acuidade visual, eventos adversos gerais, descontinuação por eventos adversos e mortalidade
Abásolo, 2016 ³⁵	Inflamação aguda ou crônica das regiões anterior, intermediária, posterior e panuveíte. Causas etiológicas diversas.	110 pacientes	Coorte completa: 36,2 (18,3)	Coorte completa: 62,7%	MTX (n=27);	AZA (n=17); CsA (n=59). As doses não foram especificadas.	53 meses (mediana)	Único centro: Espanha	Falha no tratamento e descontinuação por eventos adversos

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. Legenda: AZA – azatioprina; CsA – ciclosporina; MMF – micofenolato de mofetila; MTX – metotrexato.

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.2.1 Resposta ao tratamento

Dois estudos observacionais retrospectivos e dois ECRs avaliaram a proporção de pacientes que apresentaram resposta ao tratamento com imunossuppressores. Entre os estudos observacionais, Leclercq (2025)²¹ avaliou 58 pacientes (33 em uso de MTX, 16 em uso de MMF e 9 em uso de AZA) aos três e 12 meses e o estudo de Waszczyk-Łączak (2020)³² avaliou 61 pacientes (31 que utilizaram MMF e 30, AZA) aos seis meses. Os dois ECRs^{23, 24} incluíram 292 participantes randomizados (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF), analisados quanto à resposta terapêutica aos seis meses. Um desses ECRs²⁴, com 216 participantes (107 no grupo MTX e 108 no grupo MMF) também foi analisado para resposta terapêutica aos 12 meses.

A definição de resposta terapêutica difere entre os estudos. No **Apêndice 3 (Quadro 3.2)**, estão detalhadas as definições utilizadas por cada um deles. A **Tabela 2** relata as proporções dos pacientes que apresentaram resposta terapêutica nos estudos observacionais e a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 2. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossuppressores que apresentaram resposta terapêutica (estudos observacionais).

Autor (ano)	Tempo de seguimento em meses	Número de pacientes que apresentaram resposta terapêutica - n/N (%)				Comparação entre os grupos: RR (IC95%)			
		MTX	MMF	AZA	CSA	MTX vs AZA	MMF vs AZA	MTX vs CSA	MTX vs MMF
Leclercq (2025) ²¹	3 meses	31/33 (94%)	10/16 (64%)	8/9 (88%)	-	1,06 (0,82 a 1,35)	0,70 (0,45 a 1,10)	-	1,50 (1,01 a 2,22)
Leclercq (2025) ²¹	12 meses	20/33 (60%)	4/16 (27%)	4/9 (43%)	-	1,36 (0,62 a 2,97)	0,56 (0,18 a 1,72)	-	2,42 (0,99 a 5,91)
Waszczyk-Łączak (2020) ³²	6 meses	-	16/31 (52%)	13/30 (43%)	-	-	1,19 (0,70 a 2,03)	-	-

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram resposta terapêutica; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança; AZA – azatioprina; CSA – ciclosporina; MMF – micofenolato de mofetila e MTX – metotrexato.

(I) MTX versus AZA:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 31 pacientes que utilizaram MTX e oito que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram resposta terapêutica na primeira linha em **três meses**, resultando em um RR 1,06 (IC95% 0,82 a 1,35) (**Tabela 2**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 6% maior de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA em três meses. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 20 pacientes que utilizaram MTX e quatro que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram resposta terapêutica na primeira linha em **12 meses**, resultando em um RR 1,36 (IC95% 0,62 a 2,97) (**Tabela 2**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 36% maior de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA em 12 meses. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(II) MMF *versus* AZA:

Observacionais:

Leclercq et al.(2025)²¹ relataram que 10 pacientes que utilizaram MMF e oito que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram resposta ao tratamento na primeira linha em **três meses**, resultando em um RR 0,70 (IC95% 0,45 a 1,10) (Tabela 2). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 30% menor de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA em três meses. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Waszczyk-Łączak et al. (2020)³² relataram que 16 pacientes que utilizaram MMF e 13 que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram resposta ao tratamento na primeira linha em **seis meses**, resultando em um RR 1,19 (IC95% 0,70 a 2,03) (Tabela 2). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 19% maior de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA em seis meses. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Leclercq et al.(2025)²¹ relataram que quatro pacientes que utilizaram MMF e quatro que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram resposta ao tratamento na primeira linha em **12 meses**, resultando em um RR 0,56 (IC95% 0,18 a 1,72) (Tabela 2). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 44% menor de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA em 12 meses. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(III) MTX *versus* MMF:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 31 pacientes que utilizaram MTX e 10 que utilizaram MMF em monoterapia apresentaram resposta ao tratamento na primeira linha em **três meses**, resultando em um RR de 1,50 (IC95% 1,01 a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2,22) (Tabela 2). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 50% maior de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à MMF em três meses.

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 20 pacientes que utilizaram MTX e quatro que utilizaram MMF em monoterapia apresentaram resposta ao tratamento na primeira linha em **12 meses**, resultando em um RR de 2,42 (IC95% 0,99 a 5,91) (Tabela 2). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco mais do que duas vezes maior de resposta terapêutica em comparação aos pacientes expostos à MMF. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Ensaio clínico randomizado:

Dois ECRs^{23, 24} com 292 participantes randomizados (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF) foram analisados para resposta terapêutica em **seis meses**. Pelo modelo de efeitos aleatórios, o RR de apresentar resposta terapêutica foi de 1,25 (IC95% 0,96 a 1,63). Embora esse resultado indique que o risco será, em média, 25% maior de apresentar resposta com o MTX em comparação com o MMF, a estimativa sumária de 1,25 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

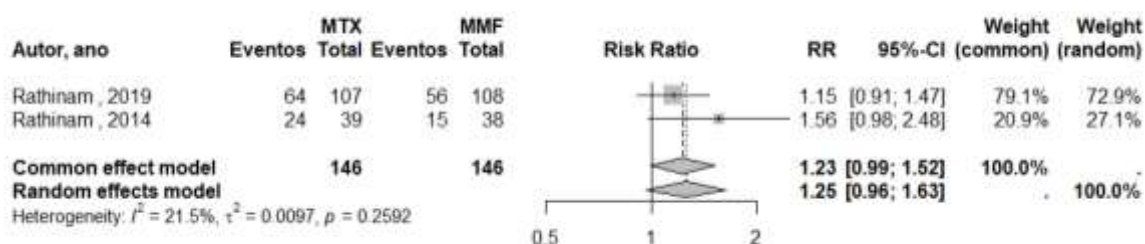


Figura 2. Forest plot da meta-análise de resposta terapêutica em seis meses – MTX versus MMF.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

Rathinam et al. (2019)²⁴ relataram que 48 dos 60 pacientes que seguiram utilizando o MTX até 12 meses e 40 dos 54 pacientes que seguiram com MMF apresentaram resposta ao tratamento, resultando em um RR 1,08 (IC95% 0,88 a 1,32). Embora esse resultado indique que o grupo do MTX apresentou um risco 8% maior de resposta terapêutica em comparação ao grupo do MMF em 12 meses, a estimativa não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

6.2.2 Melhora da acuidade visual

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Dois estudos observacionais retrospectivos e os dois ECRs avaliaram a proporção de pacientes que apresentaram melhora da acuidade visual com a utilização dos imunossupressores. Entre os estudos observacionais, Waszczyk-Łączak³² (2020) avaliou 61 pacientes (31 que utilizaram MMF e 30 AZA) em seis meses. Embora Leclercq (2025)²¹ tenha relatado a proporção de pacientes com baixa acuidade visual após seis meses de seguimento, no *baseline*, os grupos apresentavam diferenças relevantes na acuidade visual, com mediana de LogMAR (Intervalo Interquartil) de 0,30 (0,1–0,5) para o MTX e 0,50 (0,25–1,30) para o AZA. Como os autores não reportaram variação (melhora ou piora) da acuidade visual ao longo do tempo, não é possível interpretar com precisão os resultados apresentados ao final do acompanhamento. Sendo assim, os dados desse estudo não foram avaliados.

A avaliação da acuidade visual difere entre os estudos incluídos. No **Apêndice 3 (Quadro 3.3)**, estão detalhadas as definições utilizadas por cada um deles.

(I) MMF versus AZA:

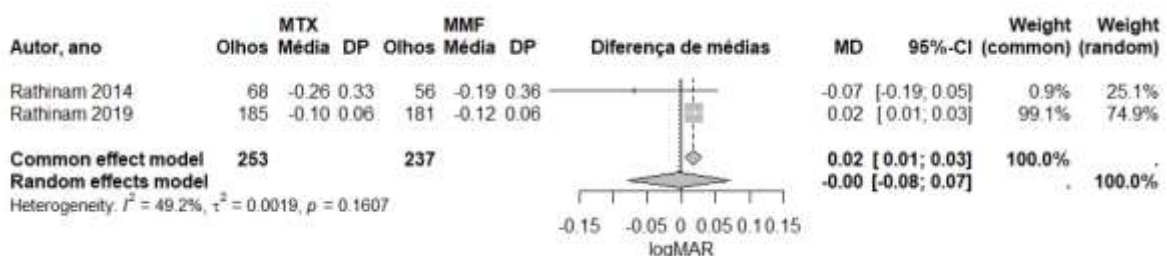
Observacionais:

Waszczyk-Łączak et al. (2020)³² relataram que, em **seis meses**, 14 de 52 olhos (27%) tratados com MMF e seis de 46 olhos (13%) tratados com AZA apresentaram melhora da acuidade visual, resultando em um RR 2,06 (IC95% 0,86 a 4,93). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco mais do que duas vezes maior de melhora da acuidade visual em comparação aos pacientes expostos à AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(II) MTX versus MMF:

Ensaio clínico randomizado:

Dois ECRs^{23,24} com 292 participantes (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF) foram analisados para a melhora da acuidade visual em seis meses, incluindo um total de 253 olhos no grupo MTX e 237 olhos no grupo MMF. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a diferença média (DM) da variação da acuidade visual em logMAR foi de 0,00 (-0,08 a 0,07) na comparação entre os dois grupos (**Figura 3**). Na avaliação da heterogeneidade estatística, foi encontrado $I^2=49,2\%$; $p=0,1607$.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 3. Forest plot da diferença média da acuidade visual em LogMAR no tratamento em seis meses – MTX versus MMF.
Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

6.2.3 Falha no tratamento

Dois estudos observacionais retrospectivos avaliaram a proporção de pacientes que apresentaram falha ao tratamento com a utilização dos imunossupressores. Leclercq et al. (2025)²¹ avaliaram 58 pacientes (33 em uso de MTX, 16 de MMF e 9 de AZA) e Abáloso et al. (2016)³⁵ avaliaram 103 pacientes (27 em uso de MTX, 17 de MMF e 59 de CSA).

A definição de falha ao tratamento difere entre os estudos incluídos. No **Apêndice 3 (Quadro 3.4)**, estão detalhadas as definições utilizadas por cada um deles. A **Tabela 3** relata as proporções dos pacientes que apresentaram falha no tratamento nos estudos observacionais e a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 3. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossupressores durante a primeira linha de tratamento que apresentaram falha no tratamento e comparação entre os grupos (estudos observacionais).

Autor, ano	Tempo de seguimento em meses – média (SD)	Número de pacientes que apresentaram falha - n/N (%)				Comparação entre os grupos: RR (IC95%)			
		MTX	MMF	AZA	CSA	MTX vs AZA	MMF vs AZA	MTX vs CSA	MTX vs MMF
Leclercq, 2025 ²¹	60 meses (mediana)	12/33 (36%)	9/16 (56%)	7/9 (78%)	-	0,47 (0,26 a 0,83)	0,72 (0,41 a 1,26)	-	0,65 (0,35 a 1,21)
Abáloso, 2016 ³⁵	Não relata	2/27 (7%)	-	3/17 (18%)	3/59 (5%)	0,42 (0,08 a 2,26)	-	1,46 (0,26 a 8,21)	-

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram falha no tratamento; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança; AZA – azatioprina; CsA – ciclosporina; MMF – micofenolato de mofetila e MTX – metotrexato.

(I) MTX versus AZA:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 12 pacientes que utilizaram MTX e sete que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram falha ao tratamento na primeira linha, resultando em um RR 0,47 (IC95% 0,26 a 0,83) (Tabela 3). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 53% menor de falha no tratamento em comparação aos pacientes expostos à AZA em primeira linha.

Abáloso et al. (2016)³⁵ relataram que dois pacientes que utilizaram MTX e três que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram falha ao tratamento na primeira linha, resultando em um RR 0,42 (IC 95% 0,08 a 2,26)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(Tabela 3). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 58% menor de falha no tratamento em comparação aos pacientes expostos à AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(II) MTX versus CSA:

Observacionais:

Abáloso et al. (2016)³⁵ relataram que dois pacientes que utilizaram MTX e três que utilizaram CSA em monoterapia apresentaram falha ao tratamento na primeira linha, resultando em um RR 1,46 (IC 95% 0,26 a 8,21) (**Tabela 3**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 46% maior de falha no tratamento em comparação aos pacientes expostos à CsA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(III) MMF versus AZA:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que nove pacientes que utilizaram MMF e sete que utilizaram AZA em monoterapia apresentaram falha ao tratamento na primeira linha, resultando em um RR 0,72 (IC95% 0,41 a 1,26) (**Tabela 3**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 28% menor de falha terapêutica em comparação aos pacientes expostos à AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(IV) MTX versus MMF:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que 12 pacientes que utilizaram MTX e nove que utilizaram MMF em monoterapia apresentaram falha ao tratamento na primeira linha, resultando em um RR 0,65 (IC95% 0,35 a 1,21) (**Tabela 3**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 35% menor de falha no tratamento em comparação aos pacientes expostos à MMF. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

6.2.4 Qualidade de vida

Ensaio clínico randomizado:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Dois ECRs com 260 participantes (131 no grupo MTX e 129 no grupo MMF) foram analisados para qualidade de vida em seis meses. Kelly et al. (2021)^{20, 24} utilizaram o questionário *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ). Niemeyer et al. (2017)^{22, 23} utilizaram um questionário adaptado do NEI-VFQ, o *Indian Vision Function Questionnaire* (IND-VFQ), específico para o contexto indiano. Como os dois questionários possuem a mesma escala (de 0 a 100) e a mesma direção de efeito (quanto maior o resultado, melhor a qualidade de vida), a diferença média entre os grupos foi calculada sem padronização. As descrições das duas escalas estão no **Apêndice 3 (Quadro 3.5)**.

Pelo modelo de efeitos aleatórios, a diferença média foi de 2,97 (IC95% de -3,54 a 9,49) na comparação entre os dois grupos (**Figura 4**). Embora esse resultado indique que se espera, em média, um aumento da qualidade de vida maior no grupo que utilizou o MTX em comparação ao que utilizou o MMF, a medida de efeito de 2,97 não é diferente de zero e o intervalo de confiança é significativamente amplo. Na avaliação da heterogeneidade estatística, foi encontrado $I^2=94,9\%$; $p < 0,001$.

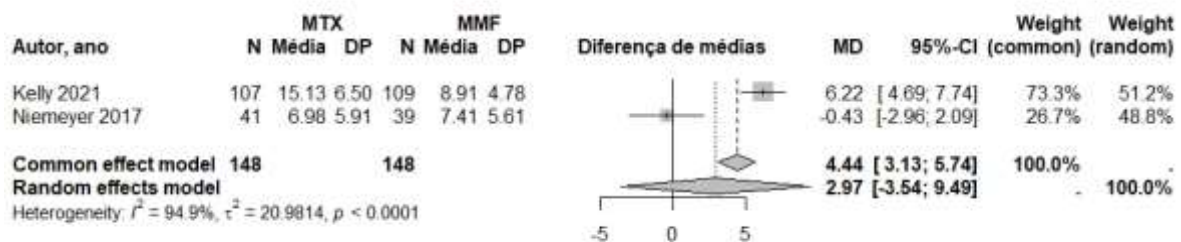


Figura 4. Forest plot da meta-análise da DM na variação do escore de qualidade de vida em relação à linha de base após seis de intervenção – MTX versus MMF.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.1 Eventos adversos totais

Um estudo observacional retrospectivo³² e dois ECRs^{23, 24} avaliaram a proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos totais. No entanto, o estudo observacional publicado por Waszczyk-Łączak et al. (2020)³² não relataram o tempo de seguimento entre os dois grupos de tratamento (MMF e AZA), impossibilitando a interpretação dos resultados sobre eventos adversos. Sendo assim, só foram avaliados os ECRs comparando o MTX e MMF.

(i) MTX versus MMF:

Dois ECRs^{23, 24} com 292 participantes (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF) foram analisados para eventos adversos totais em **seis meses**. Pelo modelo de efeitos aleatórios, o RR de apresentar eventos adversos totais foi de 1,03

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(IC95% 0,89 a 1,20). Embora esse resultado indique que o grupo do MTX apresentou, em média, um risco de 3% maior de apresentar evento adverso quando comparado ao grupo do MMF, a estimativa sumária de 1,03 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

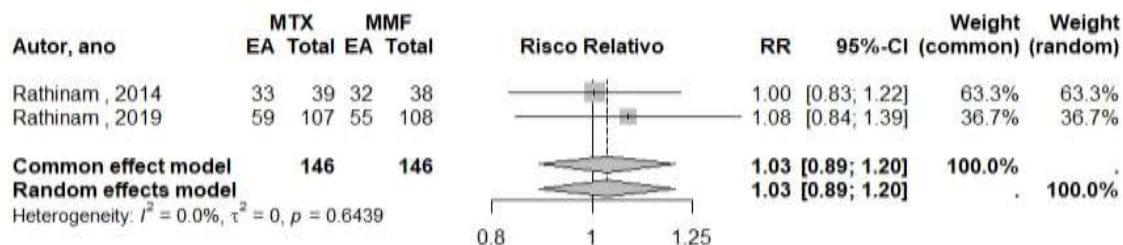


Figura 5. Forest plot da meta-análise de eventos adversos em seis meses – MTX versus MMF.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

6.3.2 Evento Adverso Grave

(i) MTX versus MMF:

Dois ECRs^{23, 24} com 292 participantes (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF) foram analisados para eventos adversos graves em **seis meses**. Pelo modelo de efeitos aleatórios, o RR de apresentar evento adverso grave foi de 1,05 (IC95% 0,25 a 4,38). Embora esse resultado indique que o grupo do MTX apresentou, em média, risco 5% maior de apresentar evento adverso grave quando comparado ao grupo MMF, a estimativa sumária de 1,05 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

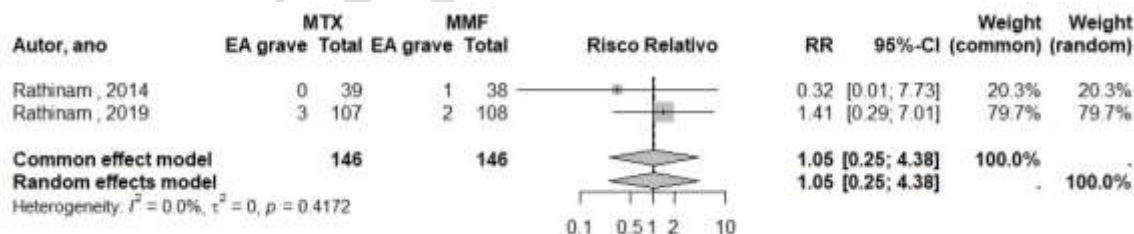


Figura 6. Forest plot da meta-análise de eventos adversos graves em seis meses –MTX versus MMF.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

Rathinam, et al (2019)²⁵ relataram cinco eventos graves entre os 60 pacientes que seguiram utilizando o MTX (6,94 eventos por 1.000 pessoas ano) e um evento entre os 54 pacientes que seguiram com MMF (1,54 eventos por 1.000 pessoas ano) em 12 meses, resultando em uma razão das taxas de 4,50 (IC95% 0,52 a 38,50). Embora esse resultado indique que pacientes do grupo MTX apresentaram uma taxa maior que 4 vezes de evento adverso graves em 12 meses quando comparados com o grupo do MMF, a estimativa não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é extremamente amplo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.3.3 Descontinuação por Eventos adversos graves

Três estudos observacionais retrospectivos reportaram descontinuação por eventos adversos. Leclercq (2025)²¹ avaliou 58 pacientes (33 que utilizaram MTX, 16 com MMF e 9 com AZA), Waszczyk-Łączak (2020)³² avaliou 61 pacientes (31 em uso de MMF e 30 de AZA) e Abálos (2016)³⁵ avaliou 103 pacientes (27 em uso de MTX, 17 de MMF e 59 de CSA). A **Tabela 4** relata as proporções dos pacientes que descontinuaram o tratamento nos estudos observacionais e a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 4. Número de pacientes tratados em monoterapia com imunossupressores que descontinuaram o tratamento por eventos adversos graves (estudos observacionais).

Autor, ano	Tempo de seguimento em meses	Número de pacientes que apresentaram descontinuação por eventos adversos graves - n/N (%)				Comparação entre os grupos: RR (IC95%)			
		MTX	MMF	AZA	CSA	MTX vs AZA	MMF vs AZA	MTX vs CSA	MTX vs MMF
Leclercq, 2025 ²¹	Máximo: mediana de 60 meses (MTX e AZA) e 48 meses (MMF)	5/33 (15%)	3/16 (19%)	1/9 (11%)	-	1,36 (0,18 a 10,24)	1,69 (0,20 a 13,93)	-	0,81 (0,22 a 2,97)
Waszczyk-Łączak, 2020 ³²	Não relata	-	1/31 (3%)	4/30 (30%)	-	-	0,24 (0,03 a 2,04)	-	-
Abálos, 2016 ³⁵	Não relata	2/27 (7%)	-	2/17 (12%)	11/59 (19%)	0,63 (0,10 a 4,06)	-	0,40 (0,09 a 1,67)	-

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram descontinuação por eventos adversos graves; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança; AZA – azatioprina; CSA – ciclosporina; MMF – micofenolato de mofetila e MTX – metotrexato.

(I) MTX versus AZA:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que cinco pacientes que utilizaram MTX e um que utilizaram AZA em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 1,36 (IC95% 0,18 a 10,24) (**Tabela 4**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 36% maior de descontinuar o tratamento por eventos adversos em comparação aos pacientes expostos à

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Abáloso et al. (2016)³⁵ relataram que dois pacientes que utilizaram MTX e dois que utilizaram AZA em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 0,63 (IC95% 0,10 a 4,06) (**Tabela 4**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 37% menor de descontinuar o tratamento por eventos adversos do que aqueles que utilizam AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

(II) MMF versus AZA:

Observacionais:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que três pacientes que utilizaram MMF e um que utilizou AZA em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 1,69 (IC95% 0,20 a 13,93) (**Tabela 4**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 69% maior de descontinuarem o tratamento por eventos adversos em comparação aos pacientes expostos à AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

Waszczyk-Łączzak et al. (2020)^{21, 32} relataram que um paciente que utilizou MMF e quatro que utilizaram AZA em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 0,24 (IC95% 0,03 a 2,04) (**Tabela 4**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MMF foram associados com um risco 76% menor de descontinuarem o tratamento por eventos adversos em comparação aos pacientes expostos à AZA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

(III) MTX versus CSA:

Observacionais:

Abáloso et al. (2016)³⁵ relataram que dois pacientes que utilizaram MTX e onze que utilizaram CSA em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 0,40 (IC95% 0,09 a 1,67) (**Tabela 4**). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 60% menor descontinuaram o tratamento por eventos adversos em comparação aos pacientes expostos à CSA. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(IV) MTX versus MMF:

Observacional:

Leclercq et al. (2025)²¹ relataram que cinco pacientes que utilizaram MTX e três que utilizaram MMF em monoterapia descontinuaram o tratamento por eventos adversos na primeira linha, resultando em um RR 0,81 (IC95% 0,22 a 2,97) (Tabela 4). Esses resultados indicam que pacientes expostos ao tratamento com MTX foram associados com um risco 19% menor de descontinuar o tratamento por eventos adversos em comparação aos pacientes expostos ao MMF. Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo (RR = 1,0), indicando que a estimativa não é estatisticamente diferente de 1,0.

Ensaio clínico randomizado:

Dois ECRs^{23, 24} com 292 participantes (146 no grupo MTX e 146 no grupo MMF) foram analisados para descontinuação do tratamento em seis meses. Pelo modelo de efeitos aleatórios, o RR de descontinuarem o tratamento foi de 1,66 (IC95% 0,62 a 4,45). Embora esse resultado indique que o risco será, em média, 66% maior de descontinuar o tratamento com o MTX em comparação com o MMF, a estimativa sumária de 1,66 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

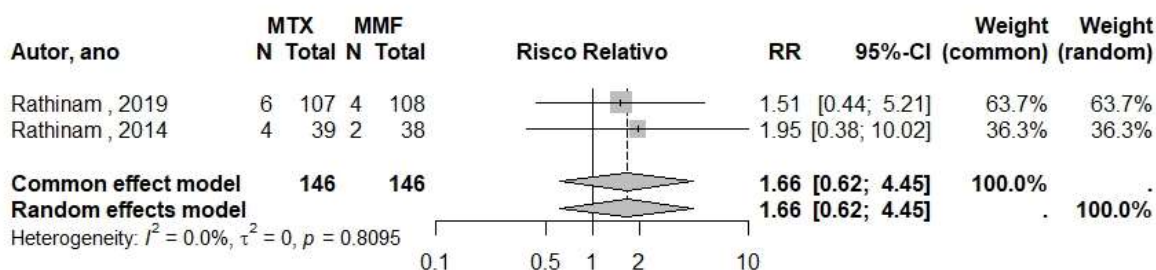


Figura 7. Forest plot da meta-análise de descontinuação por eventos adversos em seis meses – MTX versus MMF.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

6.3.4 Mortalidade

No ECR publicado por Rathinam et al. (2019)²⁴, uma morte foi reportada entre os 107 pacientes que receberam o MTX e nenhuma entre os 109 pacientes que receberam o MMF na avaliação em seis meses. O estudo observacional publicado por Waszczyk-Łączak (2020)³² também relatou dados sobre mortalidade, no entanto não relatou o tempo de seguimento entre os dois grupos de tratamento (MMF e AZA), impossibilitando a interpretação dos resultados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.4 Risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do rigor metodológico dos estudos incluídos, foram utilizadas as ferramentas validadas da Cochrane, RoB 2.0³⁷ e Robins-I³⁸. A avaliação foi feita por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Na **Figura 8**, estão presentes os resultados dos quatro ECRs que incluíram desfechos de eficácia e segurança avaliados pelo RoB 2.0³⁷. O risco de viés geral variou de “baixo a algumas preocupações” para os desfechos de eficácia, mensurados por falha no tratamento, controle de inflamação, melhoria da acuidade visual e qualidade de vida. A priori, os estudos atenderam aos critérios que minimizam os riscos de viés, entretanto um pequeno desequilíbrio basal nas características das uveítes podem ter influenciado, principalmente, os resultados da melhora da acuidade visual, pois a localização da UNI pode estar mais associada a uma possível perda de visão e não foram realizadas análises de subgrupo para medir esse possível fator. Para os desfechos de segurança, mensurados pelos eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos graves, a avaliação variou de “baixo a alto risco de viés”, sendo pontuada principalmente a falta de cegamento entre os pacientes e coordenadores do estudo, o que pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas, aumentando o risco de viés de aferição.

Na **Figura 9**, estão presentes os resultados dos três estudos observacionais que incluíram os desfechos de eficácia e segurança avaliados pelo Robins-I³⁸. A avaliação geral do risco de viés variou de “sério a crítico”, sendo penalizados principalmente nos domínios de viés de confundimento, classificação das intervenções, seleção de participantes para estudo/análise e mensuração do desfecho. As penalizações ocorrerem primordialmente porque se tratava de estudos retrospectivos, com grupos não comparáveis no *baseline*, sem realização de análises estatísticas robustas para balancear os fatores de confusão; também fica evidente que a escolha dos grupos seguiu critérios de escolha clínica, e pode ter sido influenciada por julgamentos de prognósticos. Além disso, não houve cegamento de nenhuma das partes do estudo, o que pode ter influenciado os resultados das avaliações, dependendo do critério e/ou escala utilizados. Os detalhes da avaliação do risco de viés estão descritos no **Apêndice 4**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Rathinam, 2014	Resposta ao tratamento	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Rathinam, 2019	Resposta ao tratamento	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Rathinam, 2014	Melhoria da acuidade visual	MTX	MMF	!	+	+	+	+	!
Rathinam, 2019	Melhoria da acuidade visual	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Kelly, 2011	Qualidade de vida	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Niemeyer, 2017	Qualidade de vida	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Rathinam, 2014	EAs totais	MTX	MMF	+	!	+	+	+	+
Rathinam, 2019	EAs totais	MTX	MMF	+	!	+	+	+	+
Rathinam, 2014	EAs graves	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Rathinam, 2019	EAs graves	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+
Rathinam, 2014	Descontinuação por EA	MTX	MMF	+	!	+	!	+	!
Rathinam, 2019	Descontinuação por EA	MTX	MMF	+	!	+	!	+	!
Rathinam, 2019	Mortalidade	MTX	MMF	+	+	+	+	+	+

Domínios:
D1: Viés do processo de randomização
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos
D4: Viés na mensuração dos desfechos
D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:
+ Baixo risco
! Algumas preocupações
+ Alto risco

Figura 8. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. Legenda: MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; AZA – azatioprina e CSA – ciclosporina.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Leclercq, 2025	Resposta ao tratamento	!	+	-	+	+	-	+	!
Waszczyk-Laczak, 2020	Resposta ao tratamento	!	!	-	+	+	-	+	!
Waszczyk-Laczak, 2020	Melhoria da acuidade visual	!	!	-	+	+	+	+	!
Leclercq, 2025	Falha de tratamento	!	+	-	+	+	-	+	!
Abásolo, 2016	Falha no tratamento	-	+	-	+	+	-	+	+
Leclercq, 2025	Descontinuação por EAs graves	!	+	-	+	+	-	+	!
Waszczyk-Laczak, 2020	Descontinuação por EAs graves	!	!	-	+	+	-	+	!
Abásolo, 2016	Descontinuação por EAs graves	-	+	-	+	+	-	+	+

Domínios:
D1: Viés devido ao confundimento.
D2: Viés na classificação das intervenções.
D3: Viés na seleção de participantes para o estudo.
D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas.
D5: Viés devido à falta de dados.
D6: Viés na mensuração do desfecho.
D7: Viés na seleção do resultado relatado.

Julgamentos:
+ Baixo
- Moderado
+ Sério
! Crítico
? Não avaliar

Figura 9. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta Robins-I.

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. Legenda: MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; AZA – azatioprina e CSA – ciclosporina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁹. Para os ECRs que realizaram a comparação entre MTX versus MMF, a certeza geral de evidência variou de alto a muito baixo. Já para os estudos observacionais que compararam o MTX e MMF com os comparadores SUS (AZA e CSA), a certeza geral da evidência foi muito baixa. As avaliações estão apresentadas nos **Quadros 5 a 8**.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – **Ensaios clínicos randomizados** comparação entre **MTX versus MMF**.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo IC (95%)	Efeito absoluto IC (95%)
							MTX	MMF		
Resposta ao tratamento (seguimento: 6 meses)										
292 participantes (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	88/146 (60,3%)	71/146 (48,6%)	RR 1,25 (0,96 a 1,63)	122 a mais por 1.000 (19 a menos até 306 a mais)
Resposta ao tratamento (seguimento: 12 meses)										
114 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	48/60 (80,0%)	40/54 (74,1%)	RR 1,08 (0,88 a 1,32)	59 a mais por 1.000 (89 a menos até 237 a mais)
Melhoria da acuidade visual (seguimento: 6 meses; avaliado com: diferença média (DM) da variação da acuidade visual - LogMAR)										
292 participantes/ 490 olhos (2 ECRs)	Grave ^c	Grave ^d	Não grave	Não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	-	-	DM 0,00 (-0,08 a 0,07)	-
Qualidade de vida (seguimento: 6 meses; avaliado com: National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI-VFQ)										
260 participantes (2 ECRs)	Não grave	Muito grave ^e	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	-	-	DM 2,97 (-3,54 a 9,49)	-
Eventos adversos totais (seguimento: 6 meses)										
292 participantes (2 ECRs)	Muito grave ^g	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa	92/146 (63,0%)	87/146 (59,6%)	RR 1,03 (0,89 a 1,20)	18 a mais por 1.000 (66 a menos até 119 a mais)
Eventos adversos graves (seguimento: 6 meses)										

292 participantes (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^h	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa	3/146 (2,1%)	3/146 (2,1%)	RR 1,05 (0,25 a 4,38)	1 a mais por 1.000 (15 a menos até 69 a mais)
----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---------------	--------------	--------------	---------------------------------	--

Descontinuação por eventos adversos graves (seguimento: 6 meses)

292 participantes (2 ECRs)	Grave ⁱ	Não grave	Não grave	Muito grave ^j	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	10/146 (6,8%)	6/146 (4,1%)	RR 1,66 (0,62 a 4,45)	27 a mais por 1.000 (16 a menos até 142 a mais)
----------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---------------------	---------------	--------------	---------------------------------	--

Mortalidade (seguimento: 6 meses)

216 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado*	Não grave	Muito grave ^k	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	1/107 (0,9%)	0/109 (0%)		-
---------------------------	-----------	---------------	-----------	--------------------------	--------	---------------------	--------------	------------	--	---

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila. **a.** IC95% cruza a nulidade e é compatível tanto com ausência de diferença quanto com benefício clinicamente relevante do MTX. O conjunto está próximo do tamanho ótimo de amostra para um desfecho binário. **b.** IC95% (0,88–1,32) cruza a nulidade. Compatível com pequeno dano até benefício importante; único estudo, não atinge o tamanho ótimo de amostra para desfecho binário, conferindo incerteza na direção e magnitude do efeito. **c.** Rathinam (2014)²³ possui uma maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX, esse desequilíbrio pode ser relevante, pois essas formas estão mais associadas a perda da acuidade visual. **d.** Direções opostas de efeito entre os dois estudos e heterogeneidade limítrofe ($I^2=49,2\%$). **e.** Heterogeneidade alta ($I^2=94,9\%$) com efeitos em direções opostas entre os dois estudos, sem justificativa plausível, indicando variabilidade real dos efeitos. **f.** IC95% cruza a nulidade e é compatível tanto com ausência de diferença quanto com benefício clinicamente relevante do MTX. O tamanho amostral é inferior ao necessário para avaliação de desfechos contínuos. **g.** Em ambos estudos^{23,24}, pacientes e coordenadores do estudo não foram cegados. O conhecimento da intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas, aumentando o risco de viés de aferição. **h.** IC95% extremamente amplo (0,25–4,38) abrangendo desde redução importante até grande aumento de risco. A incerteza é grande sobre direção e magnitude do efeito. **i.** "Algumas preocupações" em desvios das intervenções pretendidas e mensuração do desfecho. O não cegamento de participantes e coordenadores pode ter influenciado autorrelatos de intolerabilidade (subjetivos) e decisões de interromper o tratamento, produzindo viés de aferição e possível comportamento diferencial (adesão/cointervenções). **j.** IC95% muito amplo (0,62–4,45), compatível desde redução moderada até grande aumento do risco de descontinuação; eventos provavelmente pouco frequentes, gerando incerteza importante sobre direção e magnitude do efeito. **k.** Amostra pequena, e duração curta do estudo para análise de eventos pouco frequentes, gerando incerteza importante sobre direção e magnitude do efeito. **Nota:** (*) Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo.

Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais - MTX versus AZA.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo IC (95%)	Efeitos absolutos IC (95%)
							MTX	AZA		
Resposta ao tratamento (seguimento: 3 meses)										
42 participantes (1 estudo: Leclercq, 2025)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	31/33 (94%)	8/9 (88%)	RR 1,06 (0,82 a 1,35)	-
Resposta ao tratamento (seguimento: 12 meses)										
42 participantes (1 estudo: Leclercq, 2025)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	20/33 (60%)	4/9 (43%)	RR 1,36 (0,62 a 2,97)	-
Falha no tratamento (avaliado com: critérios de falha diversos)										
86 participantes (2 estudos: Leclercq, 2025; Abálosso, 2016)	Muito grave ^{a,d}	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	12/33 (36%) 2/27 (7%)	7/9 (78%) 3/17 (18%)	RR 0,47 (0,26 a 0,83) RR 0,42 (0,08 a 2,26)	-
Descontinuação por eventos adversos graves										
86 participantes (2 estudos: Leclercq, 2025; Abálosso, 2016)	Muito grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Muito grave ^e	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	5/33 (15%) 2/27 (7%)	1/9 (11%) 2/17 (12%)	RR 1,36 (0,18 a 10,24) RR 0,63 (0,10–4,06)	-

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; AZA – azatioprina e CSA – ciclosporina. **a.** Leclercq (2025)²¹, estudo com risco crítico de viés para confundimento, pois possui grupos não comparáveis no baseline e não foram realizados ajustes estatísticos para balanceamento. Risco de viés sério para a classificação das intervenções, pois a escolha entre os grupos seguiu apenas critérios clínicos, e pode

ter sido influenciado por julgamentos prognósticos. E risco moderado para o viés de seleção de participantes (não esclareceu critérios de inclusão e exclusão) e mensuração de desfecho (utilização de medidas semi-objetivas). **b.** Amostra pequena e IC95% muito amplo, compatível com ausência de efeito até grande benefício. **c.** Evidência baseada em um único centro/coorte, tamanho reduzido e ausência de registros/protocolos públicos. **d.** Abáloso (2016)³⁵, estudo com risco de viés sério para o desfecho de classificação das intervenções (escolha entre grupos seguiram critérios clínicos e pode ter sido influenciada por julgamentos prognósticos). Risco de viés moderado para confundimento (possibilidade de confusão residual por indicação, agravada pela escassez de detalhamento das variáveis de confusão, limita a robustez das conclusões), seleção de participantes e mensuração de desfecho (utilização de medidas semi-objetivas). **e.** Amostra pequena IC95% muito amplo, compatível desde ausência de efeito até grande benefício, de forma que a incerteza sobre a magnitude e até a direção do efeito é elevada. **Nota:** (*) Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo.

Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais – MMF versus AZA.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo IC (95%)	Efeitos absolutos IC (95%)
							MMF	AZA		
Resposta ao tratamento (seguimento: 3 meses)										
25 participantes (1 estudo: Leclercq, 2025)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	10/16 (64%)	8/9 (88%)	RR 0,70 (0,45 a 1,10)	-
Resposta ao tratamento (seguimento: 6 meses)										
61 participantes (1 estudo: Waszczyk-Łączak, 2020)	Muito grave ^d	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	16/31 (52%)	13/30 (43%)	RR 1,19 (0,70 a 2,03)	-
Resposta ao tratamento (seguimento: 12 meses)										
25 participantes (1 estudo: Leclercq, 2025)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	4/16 (27%)	4/9 (43%)	RR 0,56 (0,18 a 1,72)	-
Melhoria da acuidade visual (seguimento: 6 meses; avaliado com: Risco relativo de melhora)										

61 participantes (1 estudo: Waszczyk- Łączak, 2020)	Muito grave ^d	Não avaliado*	Não grave	Muito grave ^e	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	14/52 (27%)	6/46 (13%)	RR 2,06 (0,86 a 4,93)	-
--	--------------------------	---------------	-----------	--------------------------	--	---------------------	-------------	------------	---------------------------------	---

Falha no tratamento (avaliado com: critérios de falha diversos)

25 participantes (1 estudo: Leclercq, 2025)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	9/16 (56%)	7/9 (78%)	RR 0,72 (0,41 a 1,26)	-
---	--------------------------	---------------	-----------	--------------------	--	---------------------	------------	-----------	---------------------------------	---

Descontinuação por eventos adversos graves

86 participantes (2 estudos: Leclercq, 2025 Waszczyk- Łączak, 2020)	Muito grave ^{a, d}	Não grave	Não grave	Muito grave ^e	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	3/16 (19%)	1/9 (11%)	RR 1,69 (0,20 a 13,93)	-
							1/31 (3%)	4/30 (30%)	RR 0,24 (0,03 a 2,04)	

Fonte:

Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; AZA – azatioprina e CSA – ciclosporina. **a.** Leclercq (2025)²¹, estudo com risco crítico de viés para confundimento, pois possui grupos não comparáveis no baseline e não foram realizados ajustes estatísticos para balanceamento. Risco de viés sério para a classificação das intervenções, pois a escolha entre os grupos seguiu apenas critérios clínicos, e pode ter sido influenciado por julgamentos prognósticos. E risco moderado para o viés de seleção de participantes (não esclareceu critérios de inclusão e exclusão) e mensuração de desfecho (utilização de medidas semi-objetivas). **b.** Amostra pequena e IC95% muito amplo, compatível com ausência de efeito até grande benefício. **c.** Evidência baseada em um único centro/coorte, tamanho reduzido e ausência de registros/protocolos públicos. **d.** Waszczyk-Łączak (2020)³², estudo com risco crítico de viés para confundimento (grupos não comparáveis no baseline e não foram realizados ajustes estatísticos para balanceamento) e classificação das intervenções (escolha entre grupos seguiram critérios clínicos e houve a troca de nove participantes do grupo MMF para AZA). Foi classificado como risco de viés sério para o domínio de desvio de intervenções pretendidas (devido a troca de pacientes de grupo). Apresentou risco moderado para seleção de participantes (não foram aplicados métodos estatísticos para correção do viés de seleção) e mensuração de desfechos (utilização de medidas semi-objetivas). **e.** Amostra pequena IC95% muito amplo, compatível desde ausência de efeito até grande benefício, de forma que a incerteza sobre a magnitude e até a direção do efeito é elevada. **Nota:** (*) Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo.

Quadro 8. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Estudos observacionais – MTX versus CSA.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo IC (95%)	Efeitos absolutos IC (95%)
							MTX	CSA		
Falha no tratamento (avaliado com: critérios de falha diversos)										
86 participantes (1 estudo: Abáloso, 2016)	Muito grave ^a	Não avaliado*	Não grave	Grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	2/27(7%)	3/59 (5%)	RR 1,46 (0,26 a 8,21)	-
Descontinuação por eventos adversos graves										
86 participantes (1 estudo: Abáloso, 2016)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^d	Viés de publicação altamente suspeito ^c	⊕○○○ Muito baixa	2/27 (7%)	11/59 (19%)	RR 0,40 (0,09 a 1,67)	-

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice. **Legenda:** MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; AZA – azatioprina e CSA – ciclosporina. **a.** Abáloso (2016)³⁵, estudo com risco de viés sério para o desfecho de classificação das intervenções (escolha entre grupos seguiram critérios clínicos e pode ter sido influenciada por julgamentos prognósticos). Risco de viés moderado para confundimento (possibilidade de confusão residual por indicação, agravada pela escassez de detalhamento das variáveis de confusão, limita a robustez das conclusões), seleção de participantes e mensuração de desfecho (utilização de medidas semi-objetivas). **b.** Amostra pequena e IC95% muito amplo, compatível com ausência de efeito até grande benefício. **c.** Evidência baseada em um único centro/coorte, tamanho reduzido e ausência de registros/protocolos públicos. **d.** Amostra pequena IC95% muito amplo, compatível desde ausência de efeito até grande benefício, de forma que a incerteza sobre a magnitude e até a direção do efeito é elevada. **Nota:** (*) Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificados cinco estudos, sendo dois ECRs de comparação entre o MTX e MMF e três estudos observacionais retrospectivos que avaliaram as intervenções em comparação com os outros imunossupressores já disponíveis no SUS para o tratamento da UNI (AZA e CSA). Os imunossupressores foram avaliados para desfechos de efetividade de resposta ao tratamento, melhora da acuidade visual, falha do tratamento e melhora da qualidade de vida.

MTX versus imunossupressores disponíveis no SUS:

Em comparação com a azatioprina, o metotrexato foi associado a um aumento no risco de resposta terapêutica em três meses (RR 1,06; IC95% 0,82 a 1,35) e em 12 meses (RR 1,36; IC95% 0,62 a 2,97) e uma redução do risco de falha do tratamento em primeira linha em dois estudos diferentes (RR 0,47; IC95% 0,26 a 0,83 e RR 0,42; IC 95% 0,08 a 2,26). Em relação aos desfechos de segurança, os resultados entre dois estudos observacionais são conflitantes – em um deles, o metotrexato foi associado a um aumento no risco de descontinuação por evento adverso na comparação com a azatioprina (RR 1,36, IC95% 0,18 a 10,24), em outro, foi associado a uma redução do risco (RR 0,63, IC95% 0,10 a 4,06). Contudo, essa evidência baseia-se em dois estudos observacionais com alto risco de viés e incerteza substancial. Portanto, não há evidência robusta para confirmar ou refutar a superioridade do metotrexato em relação à azatioprina. Não foram identificados estudos que avaliassem melhora da acuidade visual, qualidade de vida e eventos adversos na comparação entre os dois medicamentos.

Em comparação à ciclosporina, o metotrexato foi associado a um aumento no risco de falha terapêutica (RR 1,46; IC95% 0,26 a 8,21) e a uma redução do risco de descontinuação por evento adverso (RR 0,40; IC95% 0,09 a 1,67). Contudo, essa evidência baseia-se em um único estudo observacional com alto risco de viés e incerteza substancial. Portanto, não há evidência robusta para confirmar ou refutar a superioridade do metotrexato em relação à ciclosporina. Não foram identificados estudos que avaliassem e resposta terapêutica, melhora da acuidade visual, qualidade de vida e eventos adversos na comparação entre os dois medicamentos.

MMF versus imunossupressores disponíveis no SUS:

Em comparação com a azatioprina, o micofenolato de mofetila foi associado a uma redução no risco de resposta terapêutica em três meses (RR 0,70, IC95% 0,45 a 1,10) e em 12 meses (RR 0,56, IC95% 0,18 a 1,72) e um aumento no risco de resposta terapêutica em seis meses (RR 1,19, IC95% 0,70 a 2,03). Além disso, o micofenolato de mofetila foi associado a um aumento no risco de melhora da acuidade visual em seis meses quando comparado à azatioprina (RR 2,06; IC95% 0,86 a 4,93) e a redução no risco de falha terapêutica (RR 0,72, IC95% 0,41 a 1,26). Em relação aos desfechos de segurança, o micofenolato de mofetila foi associado a um aumento no risco de descontinuação por evento adverso na comparação com a azatioprina em um estudo observacional (RR 1,69; IC98% 0,20 a 13,93) e uma redução do risco em outro estudo observacional (RR 0,24; IC95% 0,03 a 2,04). Contudo, essa evidência baseia-se em estudos observacionais com alto risco de viés e incerteza substancial. Portanto, não há evidência robusta para confirmar ou refutar a

superioridade do micofenolato de mofetila em relação à azatioprina. Não foram identificados estudos que avaliassem melhora da acuidade visual, qualidade de vida e eventos adversos na comparação entre os dois medicamentos e não foram identificados estudos que comparassem o tratamento com micofenolato de mofetila em comparação à ciclosporina.

MTX versus MMF:

Em comparação ao MMF, o grupo do MTX apresentou um risco maior de apresentar resposta terapêutica em seis meses (RR 1,25; IC95% 0,96 a 1,63 - certeza da evidência: moderada) e em 12 meses (RR 1,08; IC95% 0,88 a 1,32 - certeza da evidência: moderada); e maior aumento na qualidade de vida (diferença média 2,97; IC95% de -3,54 a 9,49 - certeza da evidência: muito baixa). Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo em todas as comparações, indicando que as estimativas não são estatisticamente diferentes entre os grupos. Além disso, não foi observada diferença na comparação do MTX versus MMF na variação da acuidade visual (diferença média em logMAR: 0,00; IC 95% 0,08 a 0,07 - certeza da evidência: baixa).

Para os desfechos de segurança, o grupo do MTX apresentou um risco maior de apresentar evento adverso em comparação ao grupo do MMF (RR 1,03; IC95% 0,89 a 1,20 - certeza da evidência: baixa), eventos adversos graves (RR 1,05; IC95% 0,25 a 4,38 - certeza da evidência: baixa) e descontinuação por eventos adversos (RR 1,66; IC95% 0,62 a 4,45 - certeza da evidência: muito baixa). Contudo, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor nulo em todas as comparações, indicando que as estimativas não são estatisticamente diferentes entre os grupos.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Avaliação econômica

A UNI é um tipo de inflamação ocular com etiologia ainda não totalmente compreendida, cuja patogênese pode estar associada a fatores ambientais, mimetismo molecular e suscetibilidade hereditária, causando complicações oculares como catarata e edema cístico e podendo resultar em perda de visão⁵. Devido à essas características, a meta terapêutica do tratamento para UNI é a indução da remissão da doença, prevenção da perda de visão e promoção de melhor qualidade de vida aos pacientes – tudo com o mínimo de eventos adversos possíveis⁴⁰.

Atualmente, o PCDT de Uveítes Não-Infeciosas vigente, publicado em 2019, prevê a disponibilização de cinco medicamentos para o tratamento da doença, sendo eles: dois glicocorticoides (metilprednisolona em pó para solução injetável de 500mg e prednisona em comprimidos de 5mg e 20 mg), dois imunossupressores (azatioprina em comprimidos de 50mg; ciclosporina em cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL) e um biológico

(adalimumabe solução injetável de 40 mg)⁴¹ – este último disponível apenas para adultos com UNI associada a qualquer causa e pacientes pediátricos com UNI associada a artrite idiopática juvenil.

Assim como diretrizes clínicas internacionais, o PCDT de Uveítes Não-Infecciosas recomenda que o tratamento seja iniciado com glicocorticoides e, em caso de falha, indicação de uso a longo prazo ou toxicidade ao glicocorticoide, recomenda-se iniciar o tratamento de segunda linha com imunossupressores. Como podem apresentar seu efeito terapêutico apenas após semanas de uso, os imunossupressores podem ser administrados simultaneamente ao glicocorticoide – este com dose progressivamente reduzida ou descontinuada com o controle da doença^{19, 40-42}. O tratamento com biológicos fica reservado para casos de falha no tratamento convencional^{19, 40, 41}.

Além daqueles já recomendados no PCDT, diretrizes clínicas internacionais também recomendam outros imunossupressores que podem ser utilizados para o tratamento da doença em segunda linha terapêutica, auxiliando o controle da doença – entre eles o MTX e o MMF. Assim, considerando sua utilização na prática clínica nacional e as recomendações de diretrizes clínicas internacionais, foi conduzida uma avaliação econômica comparando o MTX e o MMF com a melhor prática clínica disponível no SUS. Para isso, foi elaborada a análise de custo-utilidade descrita no **Quadro 9**.

Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-efetividade dos imunossupressores metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de uveítes não-infecciosas.

Objetivos	Avaliar se os imunossupressores metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de uveítes não-infecciosas, em comparação a alternativas farmacológicas disponíveis no SUS, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes com uveítes não-infecciosas
Intervenção	Metotrexato e micofenolato de mofetila
Comparadores	Melhor prática clínica disponível no SUS
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade
Modelo analítico	Modelo de Markov
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years, QALYs</i>)
Horizonte temporal	10 anos
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	5% ao ano

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

7.1.1 Estrutura do modelo econômico

Foi realizada uma análise de custo-utilidade com o objetivo de comparar os imunossuppressores MTX e MMF em relação a melhor prática clínica disponível no SUS para o tratamento de pacientes com UNI. Foi construído um modelo de Markov com três estados mutuamente excludentes, sendo eles: (1) em tratamento; (2) falha de tratamento; (3) morte.

O estado inicial “em tratamento” inclui pacientes com UNI associada a qualquer condição e que estão em terapia regular com uma das intervenções comparadas. Esses pacientes podiam permanecer com a doença controlada quando apresentassem resposta ao tratamento ou evoluir para o estado de “falha de tratamento” ou “morte” em casos de falta de controle e/ou resposta terapêutica ao medicamento. O estado “falha de tratamento” é destinado a pacientes cuja doença não é controlada adequadamente e, nesse sentido, precisam mudar a linha de tratamento, passando a utilizar o adalimumabe (único medicamento biológico disponível no SUS), onde permanecem fazendo o tratamento e acompanhamento ou, eventualmente, transicionam para o estado de “morte”.

A idade média da coorte foi de 42,3 anos (DP: 14,5 anos), conforme relatado por Silva et al. (2017)⁴³, que avaliou 80 pacientes maiores de 18 anos com uveítes infecciosas ou não-infecciosas acompanhados no Hospital São Paulo. A idade representa a população brasileira e é próxima a idade média combinada de 40,4 anos (DP: 17,5 anos) dos estudos incluídos na revisão sistemática. Tendo em vista a idade média da coorte e considerando o tempo necessário para observação do resultado de eficácia das intervenções comparadas segundo extrapolação de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática, o horizonte temporal do modelo de Markov foi de 10 anos em ciclos anuais. O modelo de Markov é apresentado na **Figura 10**.

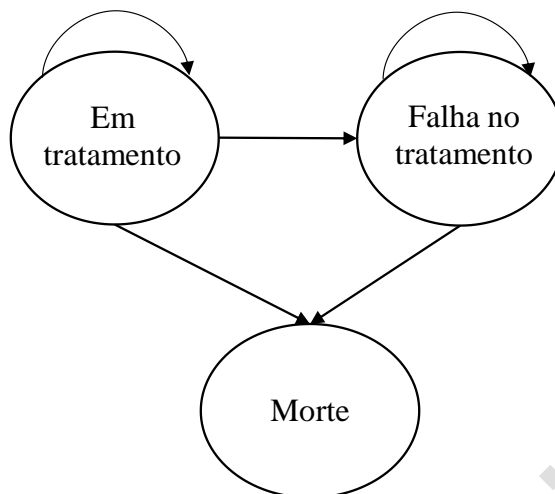


Figura 10. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade dos imunossuppressores metotrexato e micofenolato de mofetila para o tratamento de uveítes não-infecciosas.

7.1.2 Intervenção e comparador

As intervenções avaliadas foram os imunossuppressores MTX e MMF. Ambos possuem registro válido na Anvisa e, apesar de não possuírem indicação em bula para o tratamento de UNI¹²⁻¹⁴ - o que caracteriza sua utilização *off-label* -, são recomendados por diretrizes clínicas internacionais para o tratamento dessa condição^{19, 42}. O MTX está disponível no componente especializado da assistência farmacêutica nas apresentações de solução injetável de 25 mg/mL e comprimido de 2,5 mg, ambos no grupo de financiamento 1A. O MMF também é disponibilizado pelo componente especializado da assistência farmacêutica na apresentação de comprimido de 500 mg, também no grupo de financiamento 1A.

O comparador foi a melhor prática clínica disponível no SUS considerando os medicamentos previstos no PCDT de Uveítes Não-Infecciosas⁴¹. Apesar da disponibilização de dois imunossuppressores previstos no PCDT (azatioprina e ciclosporina), na prática clínica a ciclosporina fica geralmente reservada para casos de refratariedade à azatioprina uma vez que, apesar de apresentar benefícios clínicos semelhantes, a ciclosporina pode estar relacionada a uma maior frequência de eventos adversos quando comparada à azatioprina¹⁹. Nesse sentido, foi considerado como melhor prática clínica disponível no SUS para o tratamento de UNI a associação de azatioprina e prednisona.

7.1.3 Desfechos utilizados

- Progressão para o estado “falha de tratamento”

A progressão para o estado de “falha de tratamento” foi baseada em dados de um estudo observacional incluído na revisão sistemática descrita neste relatório. Nele, Leclerq et al. (2025)²¹ conduziram uma coorte retrospectiva para avaliação da eficácia e segurança do MTX, MMF e da azatioprina no tratamento de 58 pacientes com uveíte não-anterior associada a sarcoidose. A depender do peso do paciente, a dose do MTX e da azatioprina variou entre 15 e 25 mg por semana e 100 a 175 mg por dia, respectivamente, enquanto o MMF foi administrado em doses de 2 a 3 mg por dia.

Para avaliação do desfecho “falha de tratamento”, foram utilizadas as curvas de sobrevida livre de eventos do estudo publicado por de Leclerq et al. 2025²¹, o qual considera tanto a recaída do paciente quanto a descontinuação por eventos adversos. A recaída foi definida no estudo como quaisquer uma das seguintes ocorrências, associadas ou não: aumento da espessura macular, ocorrência de novas lesões de vasculite retiniana, ocorrência de novas lesões inflamatórias da coroide, aumento do grau de opacidade vítrea em pelo menos um olho²¹. Ressalta-se que, mesmo que outros estudos tenham sido incluídos na revisão sistemática descrita nesse relatório^{23, 24, 32, 35}, apenas o estudo de Leclerq et al. 2025²¹ avalia todas as intervenções de interesse em uma população com UNI.

Para todas as intervenções avaliadas (MTX, MMF e azatioprina), a partir dos dados extraídos da curva de sobrevida livre de eventos (recaída ou eventos adversos graves), fornecida pelo estudo Leclerq et al. 2025²¹, foi realizada a reconstrução de dados individuais de pacientes para extrapolação da curva de sobrevida em 10 anos (horizonte temporal do modelo), de acordo com descrito por Borges (2022)⁴⁴. A reconstrução de dados individuais, bem como a obtenção dos parâmetros para ajuste de curva e o cálculo das estatísticas de ajuste AIC e BIC foram realizadas na plataforma Google Collab®. A escolha da curva para extrapolação de dados foi baseada em análise conjunta das estatísticas AIC/BIC e de inspeção visual. Para extrapolação dos dados referentes ao braço azatioprina, considerada a melhor prática clínica neste modelo, foi utilizada a curva Gompertz devido à adequação de inspeção visual e menor AIC/BIC. Foi utilizada a seguinte hierarquia para análise e escolha da curva a ser utilizada para extrapolação de dados: (1) análise visual de adequação a curva de falha de tratamento do estudo primário, (2) correspondência em relação a prática clínica, (3) estatísticas AIC/BIC. Nesse sentido, a extrapolação de dados de falha para o MTX e MMF foi realizado por meio das curvas Lognormal e Gama generalizada, respectivamente. As curvas de extrapolação de dados e as estatísticas AIC/BIC para ambos os casos são apresentadas no **Apêndice 5**. Com base nesses dados, foi estimada a probabilidade anual de falha de tratamento para um horizonte temporal de 10 anos, como apresentado na **Tabela 5**.

Tabela 5. Probabilidade anual de progredir do estado “tratamento” para o estado “falha de tratamento”

Ciclo	Metotrexato	Micofenolato	Melhor prática	Fonte
1	28,635347%	57,282121%	44,519016%	Leclerq, 2024
2	27,272727%	46,462802%	20,081014%	Leclerq, 2024
3	9,913793%	43,906762%	0,000000%	Leclerq, 2024
4	14,354067%	0,000000%	0,000000%	Leclerq, 2024
5	0,191759%	1,099460%	0,000000%	Leclerq, 2024
6	0,956273%	0,916283%	0,019753%	Extrapolação
7	0,870774%	0,785389%	0,007496%	Extrapolação

8	0,801414%	0,687201%	0,002844%	Extrapolação
9	0,743812%	0,610825%	0,001079%	Extrapolação
10	0,695076%	0,549722%	0,000410%	Extrapolação

o Qualidade de vida

Para estimar a utilidade do estado inicial (“em tratamento”) foram utilizados os dados publicados por Missaka et al. (2019)⁴⁵, um estudo que avaliou 49 pacientes brasileiros acompanhados pelo Departamento de Uveítes do Hospital das Clínicas (HCFMUSP) diagnosticados com UNI associada a doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKHD). A qualidade de vida associada a saúde foi avaliada por meio do questionário *National Eye Institute Vision Function Questionnaire* (VEI-VFQ-25), que contém 25 itens divididos em 12 dimensões, com escores mais altos associados a melhor qualidade de vida.

Para a utilidade do estado “falha de tratamento” foi utilizada a qualidade de vida avaliada por Silva et al. (2017)⁴³ que avaliou 80 pacientes brasileiros maiores de 18 anos com acometimento visual secundário a uveítes infecciosas ou não-infecciosas. Assumiu-se que pacientes em “falha de tratamento” estariam sujeitos a maior acometimento visual em função da falta de controle da doença e, assim, apresentariam qualidade de vida associada a complicações visuais. O estudo também mensurou a qualidade de vida por meio da ferramenta VEI-VFQ-25.

Para ambos os estados, a conversão para valores de utilidade foi realizada com base no algoritmo proposto por Squires et al. (2017)⁴⁶ na avaliação de tecnologia em saúde para UNI proposta pelo *National Institute for Health Research*. Os dados foram validados com especialista. A utilidade para os estados “em tratamento” e “falha de tratamento” são apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Utilidade calculada para os estados “em tratamento” e “falha de tratamento”

Estado	Média	Limite inferior	Limite superior
Tratamento	0,73	0,53	0,94
Falha de tratamento	0,63	0,50	0,88

o Mortalidade

Assim como realizado em análises de custo-efetividade prévias^{46, 47}, assumiu-se que a UNI não afetaria diretamente a mortalidade e, por isso, a mortalidade foi baseada na tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴⁸ para os estados “em tratamento” e “falha de tratamento”. As estimativas de taxa foram convertidas em probabilidades anuais de morte para aplicação no modelo. Esse pressuposto foi validado por especialista. Destaca-se a ausência de dados disponíveis na literatura a respeito da mortalidade de pacientes brasileiros com UNI.

7.1.4 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as tecnologias avaliadas e custos de monitoramento referentes a cada estado de saúde. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁴⁹.

Por serem medicamentos utilizados em caráter *off-label* para UNI, para o cálculo da utilização média anual do MTX e do MMF, considerou-se recomendações de diretrizes clínicas internacionais¹⁹, como as posologias descritas nos estudos incluídos²¹ e indicações de bula¹²⁻¹⁴. A dose média do MTX e do MMF foi igual a 0,3 mg/kg/semana e 3 g/dia, respectivamente. Para o custeio do comparador, a utilização da azatioprina foi calculada com base na posologia recomendada em bula que varia de 1 a 3 mg/kg/dia, em uma média de 2 mg/kg/dia⁵⁰. O estado “falha de tratamento”, que prevê a utilização do adalimumabe para casos refratários aos imunossupressores comparados, foi associado a uma dose média de 40 mg a cada 14 dias⁵¹. A prednisona, presente em todos os braços comparados, foi associada a uma dose média de 0,7 mg/kg/dia, conforme recomendado em bula e em diretrizes. Quando necessário para o cálculo da utilização de medicamentos, foi assumido um peso médio para população brasileira entre 10 e 82 anos (faixa de idade de pacientes com uveítes avaliados por Silva et al 2017⁴³ de 57,57 kg (mínimo: 33,4 kg; máximo: 74,6 kg) com base na média de peso para essa idade segundo estimativas do IBGE⁵². Para o cálculo, foram considerados o custo da ampola do MTX comprimido de 2,5 mg, MMF comprimido de 500 mg, adalimumabe solução injetável de 40 mg, azatioprina comprimido de 50 mg e prednisona comprimido de 5 mg – todos obtidos por meio do Painel de Preços em Saúde³⁴.

Além do tratamento, também foram considerados os custos de acompanhamento dos pacientes nos dois estados de saúde. A utilização média por ano relativa a visitas à emergência (SIGTAP 03.01.06.009-6) e consultas com especialista (SIGTAP 03.01.01.007-2) foram extraídas do estudo Silva et al. (2017) que avaliou pacientes com uveítes acompanhados no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo⁴³. Todos os dados foram validados com especialista. Em ambos os casos, os custos dos procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Para os dois estados foram ainda considerados os exames necessários para acompanhamento de acordo com as recomendações do PCDT de Uveítes Não-Infeciosas para cada um dos medicamentos utilizados. A utilização média anual dos exames foi extraída do estudo Silva et al. (2017)⁴³ e do PCDT da doença – todos os dados foram validados com especialista e os custos foram extraídos do SIGTAP.

O custo final por estado de saúde é apresentado na **Tabela 7** Os dados considerados para o custeio de cada estado são apresentados no **Apêndice 5**.

Tabela 7. Custo por estado de saúde

Estado		Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)
Em tratamento	Metotrexato + prednisona	R\$ 1.700,19	R\$ 482,30	R\$ 5.195,14
	Micofenolato de mofetila + prednisona	R\$ 5.712,50	R\$ 1.455,70	R\$ 25.966,14
	Azatioprina + prednisona	R\$ 2.316,54	R\$ 542,32	R\$ 14.721,22
Falha de tratamento	Adalimumabe + prednisona	R\$ 16.281,75	R\$ 7.459,50	R\$ 145.395,52

7.1.5 Taxas de desconto e correções do modelo

Foi utilizada correção pelo método trapezoide e aplicadas taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, como preconizado na diretriz do Ministério da Saúde⁴⁹.

7.1.6 Pressupostos

Foram assumidos os seguintes pressupostos no modelo:

- Todos os pacientes que apresentam falha terapêutica por recaída ou eventos adversos iniciam e permanecem em um tratamento com adalimumabe associado a prednisona durante todo horizonte temporal do modelo.
- Devido à falta de dados relatados nos estudos incluídos na revisão sistemática descrita neste relatório, assumiu-se que os pacientes não entrariam em remissão clínica. Nesse sentido, os pacientes com resposta terapêutica seguiriam no tratamento ao longo do modelo.
- Como realizado em análises de custo-efetividade prévias^{46, 47}, assumiu-se que a UNI não afetaria diretamente a mortalidade. Ressalta-se a ausência de dados disponíveis na literatura a respeito da mortalidade de pacientes brasileiros com UNI.
- Foi assumido um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) como recomendado pelo Ministério da Saúde⁴².

7.1.7 Análise de sensibilidade e outros cenários

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto das incertezas dos parâmetros nos resultados. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do

modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1.000 simulações. Os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade estão apresentados no **Apêndice 5**.

7.1.8 Resultados

Quando comparada a melhor prática clínica, o tratamento de UNI com MTX foi associado a uma efetividade incremental de 0,0024 e redução de custo incremental igual a -R\$ 3.781,18, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de -R\$ 1.533.821,63 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ). Esse resultado reflete a pequena efetividade incremental, associada a um custo incremental negativo.

No caso do MMF, quando comparado à melhor prática clínica, o tratamento é associado à uma diminuição de eficácia de -0,27 e um custo incremental de R\$ 47.775,95, resultando em uma RCUI de -R\$ 175.297,16 por AVAQ. Os resultados da análise de custo-utilidade são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Resultados da análise de custo-utilidade

Medicamento	QALYs	Custos	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Melhor prática	7,440487532	R\$ 99.608,33	-	-	-
Metotrexato	7,442952736	R\$ 95.827,15	0,002465204	-R\$ 3.781,18	-R\$ 1.533.821,63
Micofenolato	7,167944875	R\$ 147.384,29	-0,272542657	R\$ 47.775,95	-R\$ 175.297,16

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo do MTX metotrexato *versus* a melhor prática clínica foram relacionados com os custos de tratamento com azatioprina e com metotrexato (**Tabela 9 e Figura 11**). No modelo do MMF, os parâmetros que mais afetaram a RCUI foram o custo do estado “falha de tratamento” e o custo do tratamento e acompanhamento com azatioprina, como apresentado na **Tabela 10 e na Figura 12**.

Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre metotrexato e melhor prática clínica

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo azatioprina: controle da doença	R\$ 2.459.834,88	-R\$ 29.456.055,29
Custo metotrexato: controle da doença	-R\$ 4.287.452,37	R\$ 6.368.223,35
Utilidade: em tratamento	R\$ 1.533.821,63	-R\$ 505.197,62
Utilidade: falha no tratamento	-R\$ 658.321,67	R\$ 1.012.113,59
Custo estado: falha de controle	-R\$ 1.445.213,41	-R\$ 2.830.604,53
Idade inicial da coorte	-R\$ 1.806.808,77	-R\$ 969.694,90
Peso médio da população adulta	-R\$ 1.015.194,29	-R\$ 1.347.521,27

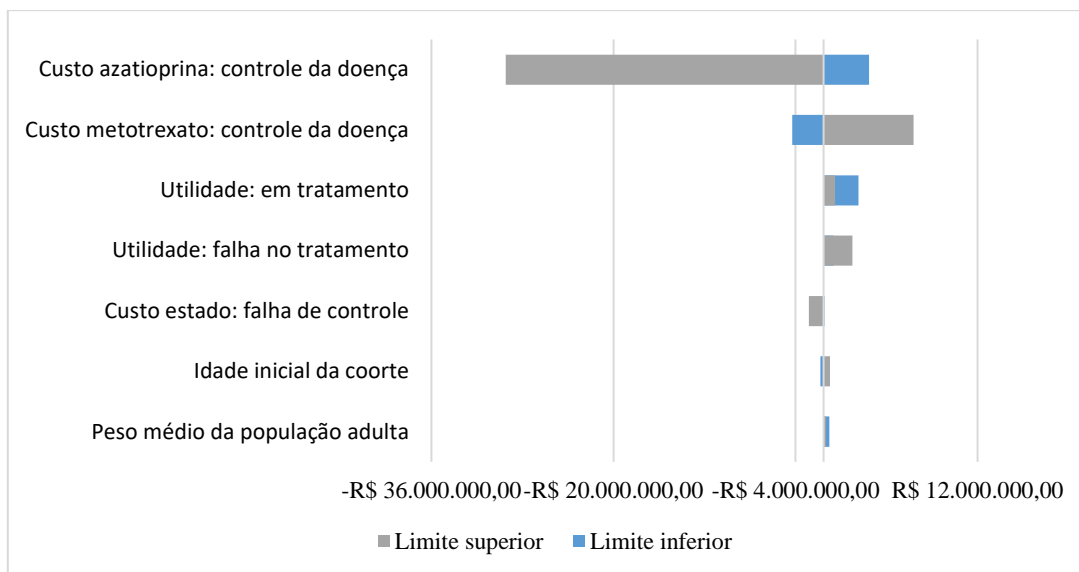


Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre metotrexato e melhor prática clínica

Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre micofenolato e melhor prática clínica

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo estado: falha de controle	-R\$ 86.688,94	-R\$ 1.472.080,06
Custo azatioprina: controle da doença	-R\$ 211.420,60	R\$ 77.265,15
Custo micofenolato: controle da doença	-R\$ 131.381,83	-R\$ 384.244,16
Utilidade: em tratamento	R\$ 175.297,16	-R\$ 57.737,94
Utilidade: falha no tratamento	-R\$ 75.238,16	R\$ 115.672,28
Peso médio da população adulta	-R\$ 182.030,09	-R\$ 174.940,45
Idade inicial da coorte	-R\$ 175.161,07	-R\$ 175.842,60

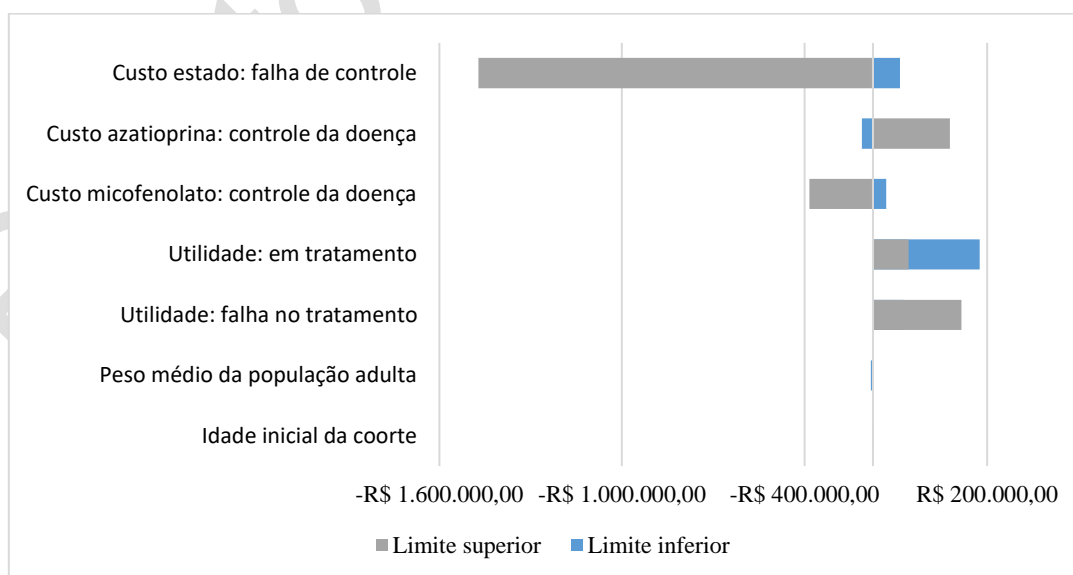


Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre micofenolato e melhor prática clínica

Nas análises de sensibilidade probabilísticas, o MTX apresentou maior efetividade incremental e maior custo incremental em 42,5% das simulações, foi dominante (maior efetividade incremental e menor custo incremental) em 33,5% das simulações, dominado (menor efetividade incremental e maior custo incremental) em 13,9% e apresentou menor efetividade incremental e menor custo incremental em 10,1% das simulações. No total, o MTX se mostrou custo-efetivo, considerando o limiar de R\$ 40.000 por QALY em 34,2% das simulações.

O MMF apresentou maior efetividade incremental e maior custo incremental em 48,0% das simulações, foi dominante em 28,3%, dominado em 15,2% das simulações e apresentou menor efetividade incremental e menor custo incremental em 8,5% das simulações. Ele se mostrou custo-efetivo, considerando o limiar de R\$ 40.000 por QALY, em 28,7% das simulações. As análises de sensibilidade são apresentadas na **Figura 13**.

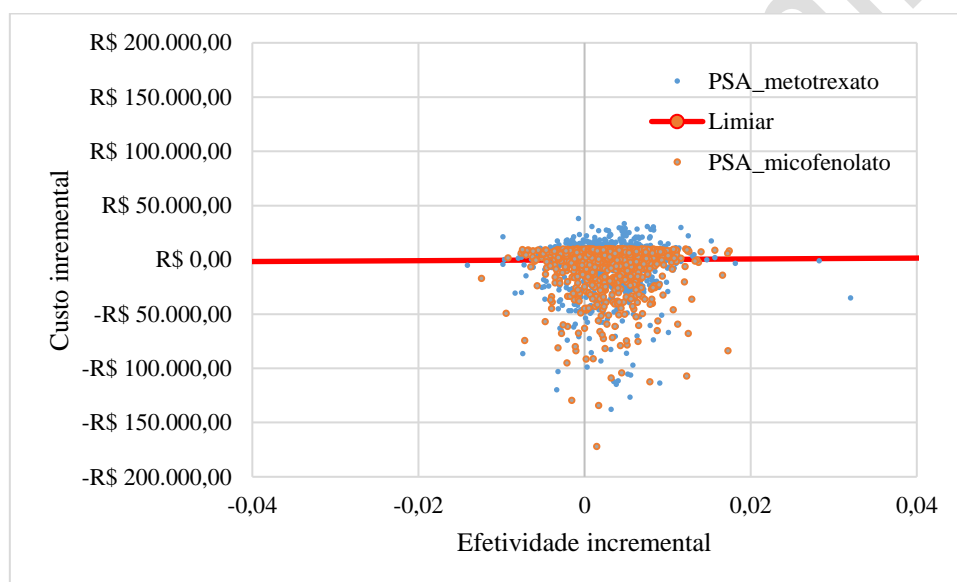


Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações)

7.1.9 Considerações

Foi realizada uma análise de custo-utilidade para verificação da RCUI do MTX e do MMF em comparação aos imunossuppressores disponíveis no SUS tendo em vista o valor unitário parcialmente semelhante entre os medicamentos avaliados e os já incorporados, além da necessidade de investigação de sua efetividade a longo prazo que não é relatada em estudos de interesse como observado na revisão sistemática descrita nesse relatório.

O tratamento da UNI com metotrexato foi associado a uma efetividade aproximadamente similar ao comparador, de 0,0024, com redução de custo de -R\$ 3.781,18, enquanto o tratamento com micofenolato de mofetila apresentou uma redução de efetividade de -0,27 com aumento de custo de R\$ 47.775,95, ambos em comparação a melhor prática clínica disponível no SUS. Apesar disso, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por QALY, as análises de

sensibilidade probabilística indicaram que o MTX foi custo-efetivo em 48,1% das simulações e o MMF em 43,9% delas. As RCUI altamente negativas estão associadas majoritariamente a redução de custo e pequena efetividade incremental no caso do metotrexato e devido ao aumento considerável no custo de tratamento do micofenolato e sua redução de efetividade.

Apesar do resultado, deve-se considerar grandes limitações das evidências científicas disponíveis para utilização no modelo. Em relação à idade, os dados disponíveis na literatura em relação à medida de efetividade do modelo (falha de tratamento) estavam disponíveis apenas para população adulta, impossibilitando a extrapolação dos resultados para população pediátrica. Além disso, assumiu-se que pacientes responsivos à terapia medicamentosa permaneceriam no estado “em tratamento” em função do controle da doença, no entanto, devido à falta de dados disponíveis na literatura em relação à remissão da UNI, a remissão não foi incorporada ao modelo. Há, ainda, uma limitação associada ao tempo de acompanhamento de pacientes nos estudos incluídos e período para o qual estão disponíveis os dados de falha de tratamento. Para contornar essa limitação e considerar o observado na prática clínica, foi realizada a extrapolação de curva de sobrevivência livre de eventos disponível no em um estudo observacional com alto risco de viés^{21 44}. A escolha quanto a extrapolação mais adequada utilizou análise conjunta de estatística AIC/BIC, inspeção visual e observações de prática clínica.

Nas análises de sensibilidade probabilística, o metotrexato e o micofenolato de mofetila foram indicados como dominantes em 33,5% e 28,3%, respectivamente.

7.2 Impacto orçamentário

Para a ampliação do uso dos imunossuppressores metotrexato e micofenolato de mofetila para pacientes com UNI, foi avaliado o impacto orçamentário da sua incorporação no SUS (**Quadro 10**).

Quadro 10. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do metotrexato e do micofenolato para o tratamento de UNI.

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da ampliação do uso dos imunossuppressores metotrexato e micofenolato para o tratamento de UNI
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes com uveítes não-infecciosas
Metodologia de cálculo da população	Demanda aferida
Intervenção	Metotrexato e micofenolato de mofetila
Comparadores	Melhor prática clínica disponível no SUS

Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

7.2.1 População elegível

A população elegível foi calculada pelo método de demanda aferida a partir de dados disponibilizados pelo DATASUS considerando, no cenário atual, a utilização da azatioprina e da ciclosporina em associação a prednisona, enquanto o cenário alternativo avalia a incorporação do MTX e do MMF. Além do cenário de incorporação dos dois imunossupressores (**Cenário 1**), também foram construídos outros dois cenários considerando apenas a incorporação do MTX (**Cenário 2**) ou do MMF (**Cenário 3**).

A população por demanda aferida foi estimada com base nos dados disponibilizados pela Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)⁵³ para o PCDT de Uveítes Não-Infeciosas entre 2018 e 2022. Foram considerados como usuários elegíveis aqueles que utilizaram qualquer medicamento entre os previstos na plataforma, desconsiderando possíveis associações de medicamentos. Com a estimativa anual de pacientes com UNI entre os anos de 2018 e 2022, foi possível fazer uma projeção para os anos de 2026 a 2030 com base em regressão linear, como apresentado no **Apêndice 6**.

Para o cálculo da população elegível, foram consideradas as proporções de pacientes em uso dos dois imunossupressores avaliados (MTX e MMF) e daqueles já disponibilizados pelo SUS (ciclosporina e azatioprina). Para isso, foi feita uma aproximação da proporção de pacientes que utiliza cada um desses medicamentos de acordo com o relatado por Kramer et al. (2021)⁵⁴ – um estudo retrospectivo, multicêntrico e internacional, conduzido em 14 países (incluindo a América Latina), que avaliou 565 pacientes com UNI com idade maior do que 18 anos no momento do diagnóstico. Segundo o estudo, 95% dos pacientes receberam algum tratamento sistêmico para o tratamento da UNI, sendo que 24,6% estão em uso de ciclosporina, 21,8% em uso de metotrexato e 5% utilizando micofenolato – dados utilizados para o cálculo do impacto orçamentário considerando a incorporação dos dois medicamentos (Cenário 1). Para os demais cenários, com base nos dados descritos, considerou-se que 26,8% dos pacientes utilizariam MTX (Cenário 2) ou MMF (Cenário 3).

Nos cenários atual e proposto, assumiu-se que todos os pacientes que não estão em uso de ciclosporina, MTX ou MMF estariam em tratamento com azatioprina considerando que é o medicamento com melhor perfil de segurança entre o que já está disponibilizado no SUS.

7.2.2 Difusão da tecnologia

Com a ampliação de uso do MTX e do MMF e considerando que esses medicamentos já são disponibilizados no SUS para outras condições clínicas, considerou-se uma participação estimada de 35% no primeiro ano, com aumento progressivo para 45%, 55%, 65% e 75% para nos anos de 2027, 2028, 2029 e 2030, respectivamente. Os dados foram validados por especialista.

7.2.3 Custos

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as tecnologias avaliadas e custos de monitoramento referentes a cada estado de saúde. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁴⁹.

Para o cálculo da utilização média anual e do custo do tratamento, foram priorizadas as posologias indicadas em bulas e em recomendações de diretrizes clínicas internacionais⁵¹. Quando necessário para o cálculo da utilização de medicamentos, foi assumido um peso médio para população brasileira entre 10 e 82 anos (faixa de idade de pacientes com uveítes avaliados por Silva et al 2017⁴³ de 57,57 kg (mínimo: 33,4 kg; máximo: 74,6 kg), com base na média de peso para essa idade segundo estimativas do IBGE⁵². Para o cálculo, foram considerados o custo do MTX comprimido de 2,5 mg, MMF comprimido de 500 mg, azatioprina comprimido de 50 mg e prednisona comprimido de 5 mg – todos obtidos por meio do Painel de Preços em Saúde³⁴.

Além do tratamento, também foram considerados os custos de acompanhamento dos pacientes nos dois cenários, tendo em vista que o tratamento de UNI com ciclosporina necessita de uma quantidade maior de exames de acompanhamento em relação aos demais medicamentos da análise segundo do PCDT de Uveítes Não-Infecciosas. A utilização média por ano relativa a visitas à emergência (SIGTAP 03.01.06.009-6) e consultas com especialista (SIGTAP 03.01.01.007-2) foram extraídas do estudo Silva et al. (2017) que avaliou pacientes com uveítes acompanhados no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo⁴³. Foram ainda considerados os exames necessários para acompanhamento, de acordo com as recomendações do PCDT de Uveítes Não-Infecciosas para cada um dos medicamentos utilizados. A utilização média anual dos exames foi extraída do estudo Silva et al. (2017)⁴³ e do PCDT da doença – todos os dados foram validados por especialista e os custos foram extraídos do SIGTAP. Os dados considerados para o custeio de cada cenário são apresentados no **Apêndice 6**.

7.2.4 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas. No **Apêndice 6** estão descritos os parâmetros

utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

7.2.5 Resultados

A partir dos dados do SABELS, foram estimados 3.294 pacientes em tratamento para UNI no ano de 2026, chegando a 4.435 em 2030. A quantidade por ano de pacientes que devem utilizar cada um dos imunossupressores no cenário atual e no cenário proposto é apresentada na **Tabela 11**. Com essa população, o impacto orçamentário em 2026 foi de R\$ 65.215,23 e de R\$ 188.142,08 em 2030, com um impacto orçamentário em cinco anos igual a R\$ 617.261,57, considerando a incorporação do MTX e do MMF (**Tabela 11**). Para os demais cenários avaliados, foi estimado um impacto orçamentário em cinco anos de - R\$ 1.572.025,29 com a incorporação do MTX e de R\$ 10.162.552,28 em relação do MMF – o que já era esperado em função da diferença de custo de tratamento dos medicamentos avaliados em relação àqueles já disponíveis no SUS.

Tabela 11. População elegível e impacto orçamentário calculado por demanda aferida

	2026	2027	2028	2029	2030	Impacto orçamentário em 5 anos
Cenário referência						
Metotrexato	0	0	0	0	0	-
Micofenolato de mofetila	0	0	0	0	0	-
Azatioprina	2.396	2.603	2.810	3.018	3.225	-
Ciclosporina	898	976	1.054	1.132	1.209	-
Cenário alternativo						
Metotrexato	880	1.052	1.239	1.442	1.659	-
Micofenolato de mofetila	218	260	307	357	410	-
Azatioprina	1.799	1.835	1.852	1.851	1.830	-
Ciclosporina	265	288	311	334	357	-
Cenário 1 - impacto orçamentário da incorporação do metotrexato e do micofenolato de mofetila						
Cenário atual	R\$ 9.122.820,75	R\$ 9.912.641,79	R\$ 10.702.462,84	R\$ 11.492.283,88	R\$ 12.282.104,92	
Cenário proposto	R\$ 9.188.035,99	R\$ 10.003.749,23	R\$ 10.822.688,81	R\$ 11.644.854,73	R\$ 12.470.247,00	
Impacto orçamentário	R\$ 65.215,23	R\$ 91.107,43	R\$ 120.225,97	R\$ 152.570,85	R\$ 188.142,08	R\$ 617.261,57
Cenário 2: impacto orçamentário da incorporação do metotrexato						
Cenário atual	R\$ 9.122.820,75	R\$ 9.912.641,79	R\$ 10.702.462,84	R\$ 11.492.283,88	R\$ 12.282.104,92	
Cenário proposto	R\$ 8.956.732,33	R\$ 9.680.611,82	R\$ 10.396.274,54	R\$ 11.103.720,50	R\$ 11.802.949,70	
Impacto orçamentário	-R\$ 166.088,42	-R\$ 232.029,97	-R\$ 306.188,29	-R\$ 388.563,38	-R\$ 479.155,23	- R\$ 1.572.025,29
Cenário 3: impacto orçamentário da incorporação do micofenolato de mofetila						
Cenário atual	R\$ 9.122.820,75	R\$ 9.912.641,79	R\$ 10.702.462,84	R\$ 11.492.283,88	R\$ 12.282.104,92	

Cenário proposto	R\$ 10.196.519,91	R\$ 11.412.628,31	R\$ 12.681.855,00	R\$ 14.004.199,98	R\$ 15.379.663,26	
Impacto orçamentário	R\$ 1.073.699,16	R\$ 1.499.986,51	R\$ 1.979.392,16	R\$ 2.511.916,10	R\$ 3.097.558,34	R\$ 10.162.552,28

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo de tratamento e acompanhamento com a melhor prática clínica (azatioprina + prednisona), além do custo de tratamento com micofenolato e custo de acompanhamento em pacientes, que utilizam metotrexato, como apresentado na **Tabela 12** e na **Figura 14**.

Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda aferida

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo de tratamento: azatioprina	R\$ 2.656.177,00	-R\$ 22.237.806,10
Custo de acompanhamento: azatioprina	R\$ 3.598.202,28	-R\$ 7.964.797,84
Custo de tratamento: micofenolato de mofetila	-R\$ 1.149.283,31	R\$ 10.067.380,44
Custo de acompanhamento: metotrexato	-R\$ 1.807.533,48	R\$ 7.598.190,50
Custo de acompanhamento: micofenolato de mofetila	R\$ 61.115,92	R\$ 2.218.392,06
Custo de tratamento: metotrexato	R\$ 144.696,75	R\$ 1.950.834,54
Peso médio da população	R\$ 1.244.413,02	R\$ 854.781,06
% pacientes em uso de micofenolato	R\$ 427.661,71	R\$ 806.861,43
% pacientes em uso de metotrexato	R\$ 745.135,27	R\$ 489.387,87
População com UNI: 2030	R\$ 598.447,36	R\$ 654.889,99
População com UNI: 2029	R\$ 602.004,48	R\$ 647.775,74
População com UNI: 2028	R\$ 605.238,97	R\$ 641.306,76
População com UNI: 2027	R\$ 608.150,83	R\$ 635.483,06
População com UNI: 2026	R\$ 610.740,05	R\$ 630.304,62
Custo de tratamento: ciclosporina	R\$ 617.261,57	R\$ 617.261,57
Custo de acompanhamento: ciclosporina	R\$ 617.261,57	R\$ 617.261,57
% pacientes em uso de ciclosporina	R\$ 617.261,57	R\$ 617.261,57

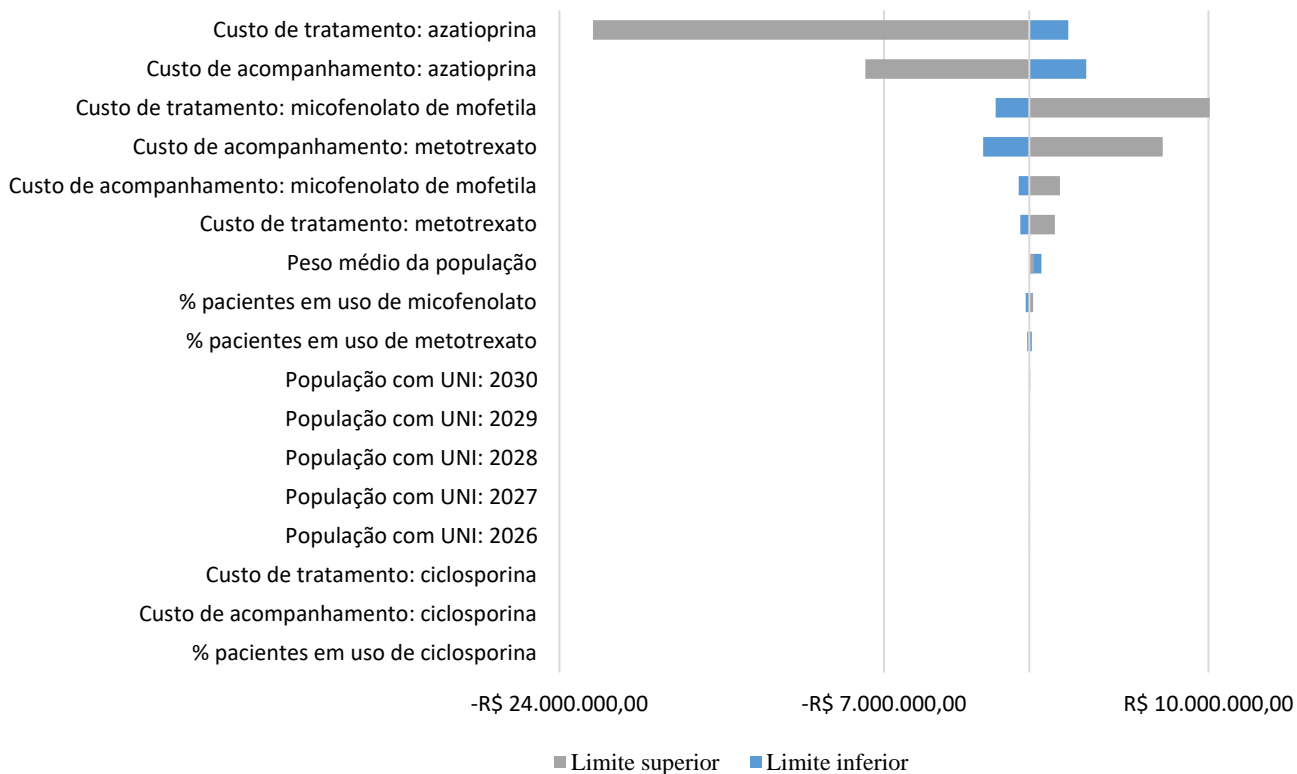


Figura 14. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda aferida.

7.2.6 Considerações

Pelo método de demanda aferida, estima-se que o impacto orçamentário referente à incorporação do MTX e do MMF seja de R\$ 65.215,23 em 2026 e de R\$ 188.142,08 em 2030, com um impacto orçamentário em cinco anos igual a R\$ 617.261,57. A análise de cenários demonstrou um impacto orçamentário em cinco anos de - R\$ 1.572.025,29 com a incorporação do MTX (Cenário 2) e de R\$ 10.162.552,28 para incorporação do MMF (Cenário 3). A grande variação de valores de impacto orçamentário ocorre devido a diferenças de custo de tratamento, que é menor quando considerada apenas a utilização de MTX em comparação ao cenário atual, mas apresenta um custo muito maior com a utilização do MMF em relação a tecnologias já disponíveis no SUS.

Ressalta-se a impossibilidade de cálculo populacional pelo método epidemiológico, em função da falta de dados robustos sobre prevalência de UNI em pacientes brasileiros. Estudos disponíveis na literatura apresentam perspectivas diferentes da brasileira, utilizam métodos de cálculo de prevalência que podem impossibilitar a utilização de dados para população brasileira ou ainda combinam população com uveítes infecciosas e não infecciosas.

O cálculo da população elegível por demanda aferida foi baseado nos dados dos SABELS, que estima o número de usuários de com base na utilização de tecnologias previstas nos PCDTs correspondentes. A publicação relativamente

recente do PCDT de Uveítes Não-Infeciosas, em 2019, e a falta de informações sobre o número de usuários em tratamento com prednisona - único glicocorticoide sistêmico utilizado como primeira linha de tratamento e disponível no componente básico da assistência farmacêutica – são fatores que podem contribuir para uma quantidade estimada de abaixo do esperado, variando entre 3.294 paciente no primeiro, chegando a 4.435 em 2030.

O parâmetro que mais afetou a análise de impacto orçamentário em cinco anos foi o custo de tratamento com a melhor prática clínica. Esses valores dependem majoritariamente de parâmetros como a quantidade utilizada do medicamento ao ano, custos mínimos e máximos de compra e do peso dos pacientes em uso do medicamento.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando como termo para a busca “*methotrexate*”, “*mycophenolate mofetila*” e “*non-infectious uveitis*”. As recomendações identificadas estão apresentadas a seguir:

o **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) – México**

O *Guía de Práctica Clínica* intitulado “*Diagnóstico y Tratamiento de la Iridociclitis Crónica*”, elaborado pela Secretaria de Saúde do México em 2010⁵⁵, recomenda o uso de imunossupressores como tratamento de primeira linha quando há diagnóstico de uma doença sistêmica de base, cujo manejo é mais apropriado em abordagem multidisciplinar. O documento indica que, dentre as opções terapêuticas, devem ser considerados a azatioprina, o metotrexato e o micofenolato de mofetila, todos reconhecidos como parte do arsenal terapêutico quando os esteroides isoladamente não são suficientes.

o **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido**

Dois documentos elaborados pelo NICE^{56, 57} indicam que pacientes com uveíte não infecciosa grave ou crônica, cuja doença não respondeu adequadamente ao tratamento com corticosteroides por quatro semanas, ou para os quais os corticosteroides não são apropriados, podem receber medicamentos imunossupressores sistêmicos, como metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila e azatioprina. O uso desses agentes pode possibilitar a redução da dose de corticosteroides e, conseqüentemente, das complicações associadas, devido ao seu efeito poupador de esteroides. Nos casos em que a resposta aos imunossupressores for inadequada após três meses de tratamento, ou quando não forem tolerados, pode-se considerar o uso de inibidores biológicos do fator de necrose tumoral (TNF-alfa).

Também foram realizadas buscas na AHRQ (Estados Unidos), CDA-AMC (Canadá), IETS (Colômbia), INFARMED (Portugal), PBS (Austrália), SBU (Suécia) e SMC (Escócia). Entretanto, até o presente momento, não foram encontradas informações públicas que indiquem recomendações específicas dessas agências acerca do uso do MTX e MMF para UNI.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de uveítes não infecciosas. A busca foi realizada em 02 de fevereiro de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: CID-10 H30 (Inflamação coriorretiniana); CID-10 H20 (Iridociclite)⁵⁸
- (2) ClinicalTrials: Uveitis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021⁵⁹
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Uveitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))⁶⁰

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de dados de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias^{58,61,62}. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e no CDA (*Canada's Drug Agency*)^{63,64}.

Foram excluídas as tecnologias ciclosporina, dexametasona e outros corticoides e imunossuppressores por se tratar de classes já presentes no PCDT de uveítes não infecciosas vigente, conforme a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 13, de 11 de setembro de 2019⁴¹.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificaram-se sete tecnologias para compor o esquema terapêutico da uveíte não infecciosa (**Quadro 11**).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de uveítes não infecciosas

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
brepocitinib	Inibidor da tirosina quinase Jak1; inibidor	VO	Fase 3 ^a 65 Fase 2 ^b 66	-	-

	da tirosina quinase não receptora TYK2				
baricitinibe (Olumiant®)	Inibidor da tirosina quinase Jak1 e Jak2	VO	Fase 3 ^a 67 Fase 3 ^c 68	-	-
izokibep	Inibidor da interleucina-17A	SC	Fase 2 ^b 69	-	-
dazdotuftide ou TRS01	sem informação	oftálmica	Fase 3 ^b 70	-	-
quecitinib (VVN461)	Inibidor da tirosina quinase Jak1; inibidor da tirosina quinase não receptora TYK2	oftálmica	Fase 3 ^c 71 Fase 2 ^b 72	-	-
minociclina	Inibidor de interleucina	VO	Fase 1 e 2 recrutando ⁷³	-	-
REGN7041	Modulador de CD3	oftálmica	Fase 1 e 2 ^d 74	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2026. **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CDA – Canada’s Drug Agency. ^a Ativo, sem recrutamento; ^b Completo; ^c Ativo, ainda não recrutando e ^d Recrutando.

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

O medicamento brepocitinib está sendo desenvolvido em dois ensaios clínicos com pacientes adultos com uveíte não infecciosa. São eles: NCT06431373, fase 3, ativo sem recrutamento e previsão de conclusão em 2028⁶⁵ e NCT05523765, fase 2, completo em 2024⁶⁶. O medicamento não possui registro para nenhuma condição até o momento.

O medicamento baricitinibe está sendo desenvolvido em dois ensaios clínicos de fase 3 (NCT04088409 e NCT05651880), um para avaliar sua segurança e eficácia em participantes de 2 a menos de 18 anos de idade, com uveíte associada à artrite idiopática juvenil ativa ou uveíte crônica anterior com anticorpos antinucleares positivos. O estudo está ativo, sem recrutamento, com previsão de conclusão em 2028⁶⁷. O segundo estudo tem conclusão prevista para 2029 e tem como objetivo avaliar o baricitinibe em pacientes com uveíte não infecciosa refratária após pelo menos uma linha de tratamento prévia⁶⁸. Não foram identificados registros sanitários para a indicação deste relatório; apenas para outras indicações.

O medicamento izokibep foi desenvolvido em ensaio clínico concluído em 2022 com participantes adultos a partir de 18 anos com uveíte intermediária, posterior e pan-uveíte não infecciosa, com atividade significativa da doença na avaliação inicial, apesar do tratamento com doses estáveis de corticosteroides (≥ 7 a ≤ 40 mg/dia de prednisolona oral ou equivalente)⁶⁹. O medicamento não possui registro para nenhuma condição até o momento.

O medicamento dazdotuftide foi desenvolvido em um ensaio clínico de fase 3 completo em 2023, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do colírio em comparação com um comparador ativo, em pacientes de crianças e adultos até 75 anos com uveíte anterior não infecciosa ativa, com ou sem glaucoma uveítico⁷⁰. Não foram identificados registros sanitários para nenhuma indicação.

O medicamento quecitinib está sendo desenvolvido em dois ensaios clínicos com pacientes com uveíte não infecciosa. O ensaio NCT07136805, fase 3, tem previsão de conclusão em 2027⁷¹ e o ensaio NCT06679153, fase 2, foi concluído em 2024⁷². O medicamento não possui registro para nenhuma condição até o momento.

O medicamento minociclina é um antibiótico da classe das tetraciclinas, sendo estudado em doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias. Um ensaio clínico de fase 1 e 2 está em desenvolvimento com previsão de conclusão em 2026, com pacientes com uveíte autoimune crônica⁷³. Não foram identificados registros sanitários para a indicação deste relatório; apenas para outras indicações.

O medicamento REGN7041 é um anticorpo monoclonal sendo desenvolvido em ensaio clínico de fase 1 e 2 com previsão de finalização em 2028⁷⁴. O medicamento não possui registro para nenhuma condição até o momento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse relatório, os imunossupressores MTX e MMF foram avaliados, ambos com indicação *off-label* para a UNI. Apesar disso, foram descritas diversas diretrizes clínicas que indicam a utilização dos dois medicamentos para essa indicação, além de estudos observacionais que demonstram as suas utilizações na prática clínica^{21, 32, 35}.

Na comparação entre as tecnologias avaliadas (MTX e MMF) em relação os imunossupressores disponíveis no SUS (AZA e CsA), foram identificados três estudos observacionais retrospectivos, que envolveram poucos pacientes e com diferenças importantes nas características entre os grupos expostos aos medicamentos.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para os desfechos resposta terapêutica em três e 12 meses na comparação entre o MTX e a AZA e os resultados foram inconsistentes entre os estudos para o desfecho falha de tratamento. Na comparação do MTX com a CSA, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para o desfecho falha no tratamento. Em relação à segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na comparação do MTX com AZA e MTX com CSA para o desfecho descontinuação por eventos adversos. Na comparação do MMF com o a AZA, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para os desfechos resposta terapêutica em três e 12 meses, melhora da acuidade visual, falha no tratamento e descontinuação por eventos adversos, todos considerados com certeza de evidência muito baixa.

Para todas os desfechos, as evidências baseiam-se em estudos observacionais com alto risco de viés e incerteza substancial. Portanto, não há evidência robusta para confirmar ou refutar a superioridade do MTX em relação à AZA e à CSA e do MMF em relação à AZA.

Na comparação entre as tecnologias avaliadas (MTX *versus* MMF), foram incluídos dois ECRs. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos MTX e o MMF para os desfechos desejáveis (resposta

terapêutica em seis meses, resposta terapêutica em 12 meses, melhora da acuidade visual e melhora na qualidade de vida) e para os desfechos indesejáveis (eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos). A certeza de evidência foi avaliada como muito baixa para o desfecho qualidade de vida e descontinuação por eventos adversos. As demais avaliações variaram entre certeza baixa a moderada.

Por fim, todos os estudos incluíram apenas pacientes adultos. Não foram encontradas, portanto, evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança do MTX e MMF na população de crianças e adolescentes com UNI.

Para as avaliações econômicas, as tecnologias avaliadas foram comparadas à melhor prática clínica (AZA e prednisona). No modelo construído para o MTX, foi encontrado que 48,10% das simulações das RCUI eram custo-efetivas considerando um limiar de custo-efetividade igual a R\$ 40.000 por QALY, sendo que em 33,5% do total de simulações o MTX se mostrou uma tecnologia dominante. No modelo do MMF, foi encontrado que 43,90% das simulações se mostraram custo-efetivas considerando o mesmo limiar, sendo que em 28,3% do total de simulações o MTX se mostrou uma tecnologia dominante. Os modelos têm limitações importantes, principalmente por terem sido baseados em evidências científicas de baixa qualidade. Pelo conjunto dessas evidências, não foi possível demonstrar melhora clínica do paciente ao longo do horizonte temporal escolhido. Além disso, os resultados não podem ser extrapolados para a população de crianças e adolescentes.

Por fim, estimou-se que entre 3.294 e 4.435 pacientes terão indicação para utilizar os imunossupressores avaliados, com um impacto orçamentário de R\$ 617.261,57 ao longo de cinco anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 17/2026 foi aberta de 3/2/2026 a 12/2/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um representante. Assim, não houve participação na ação.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Logo após a apresentação das evidências clínicas e econômicas, os membros do Comitê de Medicamentos contextualizaram a atualização do PCDT de uveítes não infecciosas, salientando que a avaliação de metotrexato e micofenolato visava, entre outros objetivos, reduzir assimetrias de acesso observadas quando o cuidado depende do PCDT vinculado à doença de base, no qual imunossuppressores sintéticos já são contemplados. Com esse entendimento, registrar o metotrexato e, como alternativa, o micofenolato no PCDT específico de uveítes foi apontado como medida de alinhamento à prática clínica e de antecipação de opções orais antes da necessidade de terapias biológicas.

Na sequência do debate, apontou-se a importância de definir, no PCDT, critérios operacionais e mensuráveis para resposta inadequada, intolerância e contraindicação às terapias já ofertadas (corticoides, azatioprina e ciclosporina), contemplando parâmetros clínicos objetivos de atividade inflamatória (por exemplo, quantificação de células na câmara anterior, infiltração vítrea, edema macular e documentação por exames de imagem), além de prazos mínimos de avaliação terapêutica, de modo a orientar o escalonamento para os imunossuppressores em discussão.

Houve convergência em reconhecer o metotrexato como opção preferencial entre os imunossuppressores sintéticos, amplamente utilizado na prática clínica e com papel poupador de corticoide. Em paralelo, parte dos membros defendeu que o micofenolato conste como alternativa quando houver intolerância, contraindicação ou resposta insuficiente ao metotrexato, preservando coerência com outros PCDTs de doenças de base e garantindo opções orais antes da indicação de agentes biológicos. Sinalizou-se que a posição hierárquica e os critérios de uso devem ser detalhados no PCDT para evitar migração precoce a biológicos por ausência de alternativas não biológicas formalizadas

Por outro lado, registraram-se reservas quanto ao micofenolato: incertezas e limitações do corpo de evidências comparativas, ausência de superioridade clínica consistente frente a alternativas já disponíveis no SUS e leitura menos favorável do balanço custo-benefício em relação aos comparadores usuais. Enfatizou-se ainda o uso off label para a indicação em pauta, sugerindo que contribuições da consulta pública possam ajudar a delimitar melhor o papel desse medicamento (por exemplo, em subgrupos ou em casos de intolerância documentada ao metotrexato).

Considerou-se, adicionalmente, a coerência sistêmica: alguns membros defenderam recomendar ambas as tecnologias já nesta fase para espelhar o que ocorre em diretrizes de doenças de base e permitir que a pactuação assistencial e o PCDT definam a sequência (metotrexato como preferência inicial e micofenolato como opção subsequente). Outros ponderaram que, sem ganho clínico claro e à luz das incertezas, a ampliação imediata do escopo com micofenolato não se justificaria nesta etapa, sobretudo diante dos parâmetros econômicos e da existência de alternativas já incorporadas, inclusive biológicas, em linhas subsequentes.

Ao final da discussão, formou-se maioria para encaminhar recomendação preliminar favorável ao metotrexato e desfavorável ao micofenolato para a etapa de consulta pública, com a expectativa de receber contribuições técnicas e de prática clínica que auxiliem a qualificar, no retorno à plenária, a eventual posição do micofenolato no algoritmo terapêutico.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Na 149ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 05 de março de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do metotrexato e desfavorável à incorporação do micofenolato de mofetila para o tratamento das uveítes não infecciosas. Sobre o metotrexato a decisão se baseou na semelhança de efetividade em relação as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS associada a uma redução de custos, com impacto orçamentário indicando economia de recursos em cinco anos. A decisão preliminar pela não incorporação do micofenolato de mofetila foi motivada principalmente pela falta de evidência de eficácia, redução de efetividade e aumento de custo quando comparado as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS.

14. REFERÊNCIAS

1. Reekie IR, Sharma S, Foers A, Sherlock J, Coles MC, Dick ADea. The Cellular Composition of the Uveal Immune Environment. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:721953.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Não Infecciosas [recurso eletrônico] – Brasília; MS.2020:[25 p.]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_uvetes-no-infecciosas_isbn.pdf.
3. Jabs D, Nussenblatt R, Rosenbaum J. Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2025;140(3):509-16.

4. Kim L, Li A, Angeles-Han S, Yeh S, Shantha J. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019;14(4-5):211-8.
5. Wu X, Tao M, Zhu L, Zhang T, Zhang M. Pathogenesis and current therapies for non-infectious uveitis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023;23:1089–1106.
6. Chang M, Shantha J, Fondriest J, Lo M, Angeles-Han S. Uveitis in Children and Adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(4):619-41.
7. Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:673984.
8. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018;26:1, 2-16.
9. Wakefield D, Chang J. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1-13.
10. Duplechain A, Conrady C, Patel Bea. Uveitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540993/>.
11. Ghanma R, Steeples L, Pockar S, Sharma V, Chieng A, Ashworth J. Adalimumab (ADA) in Pediatric Non-infectious Uveitis: An Observational Study. *Cureus*. 2024;16(4):e59019.
12. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metotrexato oral [Bula]. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116370033>].
13. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metotrexato injetável [Bula]. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100330137>].
14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Micofenolato de Mofetila [Bula]. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cellcept>].
15. FDA. Food Drug Administration - Cellcept [Internet] 2025 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=050723>].
16. FDA. Food Drug Administration - Methotrexate [internet] 2025 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=213343>].
17. EMA. European Medicines Agency - Methotrexate [Internet] 2025 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet>].
18. EMA. European Medicines Agency - Cellcept [Internet] 2025 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept>].
19. Quartier P, Saadoun D, Belot A, Errera M-H, Kaplanski G, Trad Gea. French recommendations for the management of non-infectious chronic uveitis. *La Revue de Médecine Interne*. 2023;44(5).
20. Kelly N, Chattopadhyay A, Rathinam S, Gonzales J, Thundikandy R, Kanakath A, et al. FAST Research Group. Health- and Vision-Related Quality of Life in a Randomized Controlled Trial Comparing Methotrexate and Mycophenolate Mofetil for Uveitis. *Ophthalmology*. 2021;128(9):1337-1345.
21. Leclercq M, Sève P, Biard Lea. Methotrexate versus conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of non-anterior sarcoidosis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2025;109:34–40.
22. Niemeyer K, Gonzales J, Rathinam S, Babu M, Thundikandy R, Kanakath A, et al. Quality-of-Life Outcomes From a Randomized Clinical Trial Comparing Antimetabolites for Intermediate, Posterior, and Panuveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;179:10-17.
23. Rathinam S, Babu M, Thundikandy R, Kanakath A, Nardone N, Esterberg E, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1863-70.
24. Rathinam S, Gonzales J, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan S, Vedhanayaki R, et al. FAST Research Group. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(10):936-945.
25. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>].
26. EPO. European Patent Office. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP].
27. WIPO. World Intellectual Property Organization. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>].

28. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Acesso em 23 de fev. de 2026. [Available from: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>.
29. ORANGE BOOK. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
30. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm.
31. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Acesso em 24 de fev. de 2026. [Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm.
32. Waszczyk-Łączak M, Łazicka-Gałecka M, Chomicz L, Mucha K, Pączek L, Szaflik J. The first investigation on differences in the effectiveness of mycophenolate mofetil and azathioprine antimetabolites determined in Polish patients treated for non-infectious uveitis. *Ann Agric Environ Med*. 2020;27(4): 644–649.
33. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos - CMED 2025 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
34. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Painel de Preços. 2025 [Available from: <https://paineldepresos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.
35. Abásolo L, Rosales Z, Díaz-Valle D, Gómez-Gómez A, Peña-Blanco R, Prieto-García Á, et al. Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:1-8.
36. Sriranganathan A, Grad J, Miranda R, Dhillion J, Saleh S, Felfeli T. Humanistic Burden of Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2025.
37. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366: l4898.
38. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355: i4919.
39. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. 2013 [Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
40. EL-Ghobashy N, EL-Garf A, Maged L. Egyptian Consensus Guidance for Treatment of Adults with Non-Infectious Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2025;33(7).
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 11 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes não Infeciosas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde 2019 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcddt-uveites_saes.pdf.
42. Dick A, Rosenbaum J, Steeples L. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018.
43. Silva L, Arantes T, Casaroli-Marano R, Vaz T, Belfort Jr R, Muccioli C. Quality of Life and Psychological Aspects in Patients with Visual Impairment Secondary to Uveitis: A Clinical Study in a Tertiary Care Hospital in Brazil. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2019;27(1).
44. Extrapolação de dados curvas de sobrevida em saúde: uma abordagem metodológica ajuste direto com dados agregados [Internet]. SciELO Preprints. 2022 [Available from: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/5110>.
45. Missaka R, Souto F, Albornoz N, Gaspar Carvalho da Silva F, Lavezzo M, Oyamada M, et al. Self-Reported Quality of Life in Patients with Long-Standing Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2019;0(00): 1–12.
46. Squires H, Poku E, Bermejo I, Cooper K, Stevens J, Hamilton J. A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults. *Health Technol Assess*. 2017;21(68).
47. NICE. Single Technology Appraisal - Fluocinolone acetonide ocular implant for treating recurrent non-infectious uveitis [ID1039] 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta590/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6846161437>.

48. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Tábuas Completas de Mortalidade [Internet] [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>].
49. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. ed. – Brasília; MS, 2014.132 p [Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf].
50. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Azatioprina [Bula]. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=imuran>].
51. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Adalimumabe [Bula]. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198600003>].
52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Projeções da população [Internet] [Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>].
53. SABEIS. Sala Aberta de Inteligência em Saúde [internet] [Available from: <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>].
54. Kramer M, Brichova M, Tugal-Tutkun I, Panchenko M, Gormezano N, Koenigsbauer F, et al. Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Results from the Retrospective, Observational, International EyeCOPE Study. *Ophthalmol Ther.* 2021;10(3):565-580.
55. México. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Iridociclitis Crónica. [internet] 2010 [Available from: <https://cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-532-11/ER.pdf>].
56. NICE. Final scope for the appraisal of fluocinolone acetonide ocular implant for treating recurrent non-infectious uveitis Issue [internet]. . 2018.
57. NICE. Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis 2016 [Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/documents/final-protocol#:~:text=4.3%20Place%20of%20the%20intervention%20in%20the%20treatment%20pathway\(s\)&text=may%20be%20offered.-,People%20with%20severe%20or%20chronic%20non%20infectious%20uveitis%2C%20whose%20disease,underlying%20autoimmune%20or%20inflammatory%20dis ease](https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/documents/final-protocol#:~:text=4.3%20Place%20of%20the%20intervention%20in%20the%20treatment%20pathway(s)&text=may%20be%20offered.-,People%20with%20severe%20or%20chronic%20non%20infectious%20uveitis%2C%20whose%20disease,underlying%20autoimmune%20or%20inflammatory%20dis ease)].
58. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>].
59. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Uveitis&studyComp=2021-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int].
60. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>].
61. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>].
62. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>].
63. Página Inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://www.nice.org.uk>].
64. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://www.cda-amc.ca/>].
65. Clinicaltrials.gov [NCT06431373]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431373>].
66. Clinicaltrials.gov [NCT05523765]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05523765>].
67. Clinicaltrials.gov [NCT04088409]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088409>].
68. Clinicaltrials.gov [NCT05651880]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651880>].
69. Clinicaltrials.gov [NCT04706741]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04706741>].
70. Clinicaltrials.gov [NCT07136805]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136805>].

71. Clinicaltrials.gov [NCT07136805]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136805>].
72. Clinicaltrials.gov [NCT06679153]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679153>].
73. Clinicaltrials.gov [NCT05474729]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05474729>].
74. Clinicaltrials.gov [NCT07218770]. Acessado em fevereiro de 2026. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07218770>].
75. Thorne J, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *AMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237-1245.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics²⁵, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)²⁶, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)²⁷, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)²⁸ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)²⁹, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 24 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["methotrexate"] OR ["\"mycophenolate mofetil\""].
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia e condição clínica, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996³⁰. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei³⁰.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula³¹.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)³⁰.

APÊNDICE 2 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Quadro 2.1. Estratégia de busca de acordo com a base consultada.

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade
Medline (via Pubmed)	<p>#1: "Uveitis"[Mesh] OR "Panuveitis"[Mesh] OR "Uveitis, Intermediate"[Mesh] OR "Uveitis, Posterior"[Mesh] OR (Uveitides) OR (Posterior Uveitis) OR (Intermediate Uveitis) OR (Cyclitis, Chronic) OR (Chronic Cyclitis)</p> <p>#2: "Methotrexate"[Mesh] OR (Amethopterin) OR (Mexate) OR (Methotrexate Hydrate) OR (Hydrate, Methotrexate) OR (Methotrexate Sodium) OR (Sodium, Methotrexate) OR (Methotrexate, Sodium Salt) OR (Methotrexate, Disodium Salt) OR (Methotrexate, (D)-Isomer) OR (Methotrexate, (DL)-Isomer) OR (Methotrexate, Dicesium Salt) OR (Dicesium Salt Methotrexate)</p> <p>#3: "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR (Cellcept) OR (Mycophenolate Mofetil) OR (Mofetil, Mycophenolate) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester) OR (RS 61443) OR (RS-61443) OR (RS61443) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate) OR (Myfortic) OR (Mycophenolate Sodium) OR (Sodium Mycophenolate) OR (Mycophenolate, Sodium)</p> <p>#4: #2 OR #3</p> <p>#5: #1 AND #4</p>	1.167
Embase	<p>#1: 'uveitis'/exp OR 'posterior uveitis'/exp OR 'intermediate uveitis'/exp OR 'chronic uveitis' OR 'immunogenic uveitis' OR 'panuveitis' OR 'suppurative uveitis' OR 'uvea inflammation' OR 'uveal inflammation' OR 'uveal tract inflammation' OR 'uveitis, suppurative' OR 'uveitis' OR 'posterior uveal inflammation' OR 'uveitis, posterior' OR 'posterior uveitis' OR 'pars planitis' OR 'uveitis, intermediate' OR 'intermediate uveitis'</p> <p>#2: 'methotrexate'/exp OR '2 [4 [(2, 4 diamino 6 pteridiny] methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [(2, 4 diamino 6 pteridiny] methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [4 [(2, 4 diamino 6 pteridiny] methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [4 [(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '4 amino 10 methylfolic acid' OR '4 amino 10 methylpteroylglutamic acid' OR '4 amino n10 methylpteroylglutamic acid' OR 'a methopterin' OR 'abitraxate' OR 'abitraxate' OR 'adx 2191' OR 'adx2191' OR 'amethopterin' OR 'amethopterin' OR 'amethopterin' OR 'antifolan' OR 'biotrexate' OR 'brimexate' OR 'canceren' OR 'cl 14377' OR 'cl14377' OR 'emt 25299' OR 'emt25299' OR 'emtexate' OR 'emthexat' OR 'emthexate' OR 'emtrexate' OR 'enthexate' OR 'farmitrexat' OR 'farmitrexate' OR 'farmotrex' OR 'folex' OR 'folex pfs' OR 'ifamet' OR 'imeth' OR 'intradose mtx' OR 'jylamvo' OR 'lantarel' OR 'ledertrexate' OR 'lumexon' OR 'maxtrex' OR 'metatrexan' OR 'metex' OR 'methoblastin' OR 'methohexate' OR 'methotrate' OR 'methotrexat' OR 'methotrexat ebewe' OR 'methotrexate disodium' OR 'methotrexate lpf' OR 'methotrexate preservative free' OR 'methotrexate sodium' OR 'methotrexate sodium preservative free' OR 'methotrexate-lde' OR 'methotrexato' OR 'methotrexate' OR 'methotrexate' OR 'methylaminopterin' OR 'methylaminopterin' OR 'metecil' OR 'metoject' OR 'metoject pen' OR 'metothrexate' OR 'metothrexate sodium' OR 'metotrexat' OR 'metotrexate' OR 'metotrexin' OR 'metrex' OR 'metrotex' OR 'mexate' OR 'mexate-aq' OR 'mexate-aq preserved' OR 'mpi 2505' OR 'mpi 5004' OR 'mpi2505' OR 'mpi5004' OR 'mtx' OR 'n [4 [(2, 4 diamino 6 pteridylmethyl) methylamino] benzoyl]</p>	3.041

	<p>glutamic acid' OR 'neotrexate' OR 'nordimet' OR 'novatrex' OR 'nsc 740' OR 'nsc740' OR 'otrexup' OR 'otrexup pfs' OR 'r 9985' OR 'r9985' OR 'rasuvo' OR 'reditrex' OR 'reumatrex' OR 'rheumatrex' OR 'rheumatrex dose pack' OR 'sodium methotrexate' OR 'texate' OR 'texate-t' OR 'texorate' OR 'tremetex' OR 'trexall' OR 'trexeron' OR 'wr 19039' OR 'wr19039' OR 'xaken' OR 'xatmep' OR 'zexate' OR 'zlatal' OR 'methotrexate'</p> <p>#3: 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolic acid'/exp OR '2 (4 morpholino) ethyl 6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 (4 morpholinyl) ethyl 6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 (4 morpholinyl) ethyl 6 [4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1h 2 (5 benzofuranyl)] 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 (4 morpholyl) ethyl 6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 (4 morpholyl) ethyl 6 [4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1h 2 (5 benzofuranyl)] 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 morpholin 4 ylethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1h 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoate' OR '2 morpholinoethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoate' OR '2 morpholinoethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoic acid 2 (4 morpholinyl) ethyl ester' OR '6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoic acid 2 (4 morpholyl) ethyl ester' OR '6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoic acid 2 (morpholin 4 yl) ethyl ester' OR 'cell cept' OR 'cellcept' OR 'cellmune (mycophenolate mofetil)' OR 'cellsept' OR 'mowel' OR 'munoloc' OR 'myclausen' OR 'mycofit' OR 'mycolat' OR 'mycophenolate mofetil hydrochloride' OR 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester' OR 'mycophenolic acid mofetil' OR 'myfenax' OR 'myhibbin' OR 'r 99' OR 'r99' OR 'ro 1061443' OR 'ro1061443' OR 'rs 61443' OR 'rs 61443 190' OR 'rs61443' OR 'rs61443 190' OR 'trixin' OR 'mycophenolate mofetil' OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid' OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid' OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid' OR 'ceptava' OR 'erl 080' OR 'erl 080a' OR 'erl080' OR 'erl080a' OR 'lilly 68618' OR 'lilly68618' OR 'ly 68618' OR 'ly68618' OR 'marelim' OR 'melbex' OR 'myastad' OR 'mycophenolate' OR 'mycophenolate sodium' OR 'mycophenolic acid disodium salt' OR 'mycophenolic sodium' OR 'myfortic' OR 'nsc 129185' OR 'nsc129185' OR 'sodium mycophenolate' OR 'mycophenolic acid'</p> <p>#4: #2 OR #3</p> <p>#5: #1 AND #4</p>	
<p>LILACS (via BVS)</p>	<p>(mh:"Uveitis" OR mh:"Panuveitis" OR mh:"Uveitis, Posterior" OR mh:"Uveitis, Intermediate" OR (uveíte) OR (uveítis) OR (uveitis) OR (pan-uveíte) OR (panuveítis) OR (panuveitis) OR (panuveíte) OR (uveíte posterior) OR (uveítis posterior) OR (uveitis, posterior) OR (uveíte intermediária) OR (uveítis intermedia) OR (uveitis, intermediate) OR (ciclite crônica) OR mh:c11.941.879* OR mh:c11.941.879.780* OR mh:c11.941.879.780.900* OR mh:c11.941.879.900*) AND ((mh:"Methotrexate" OR (metotrexato) OR (amopterina) OR mh:d03.633.100.733.631.192.500*) OR (mh:"Mycophenolic Acid" OR (ácido micofenólico) OR (ácido micofenólico) OR (mycophenolic acid) OR (micofenolato de mofetil) OR mh:d02.241.081.193.678* OR mh:d10.251.618*))</p>	<p>39</p>
<p>Total</p>		<p>4.251</p>

APÊNDICE 3 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

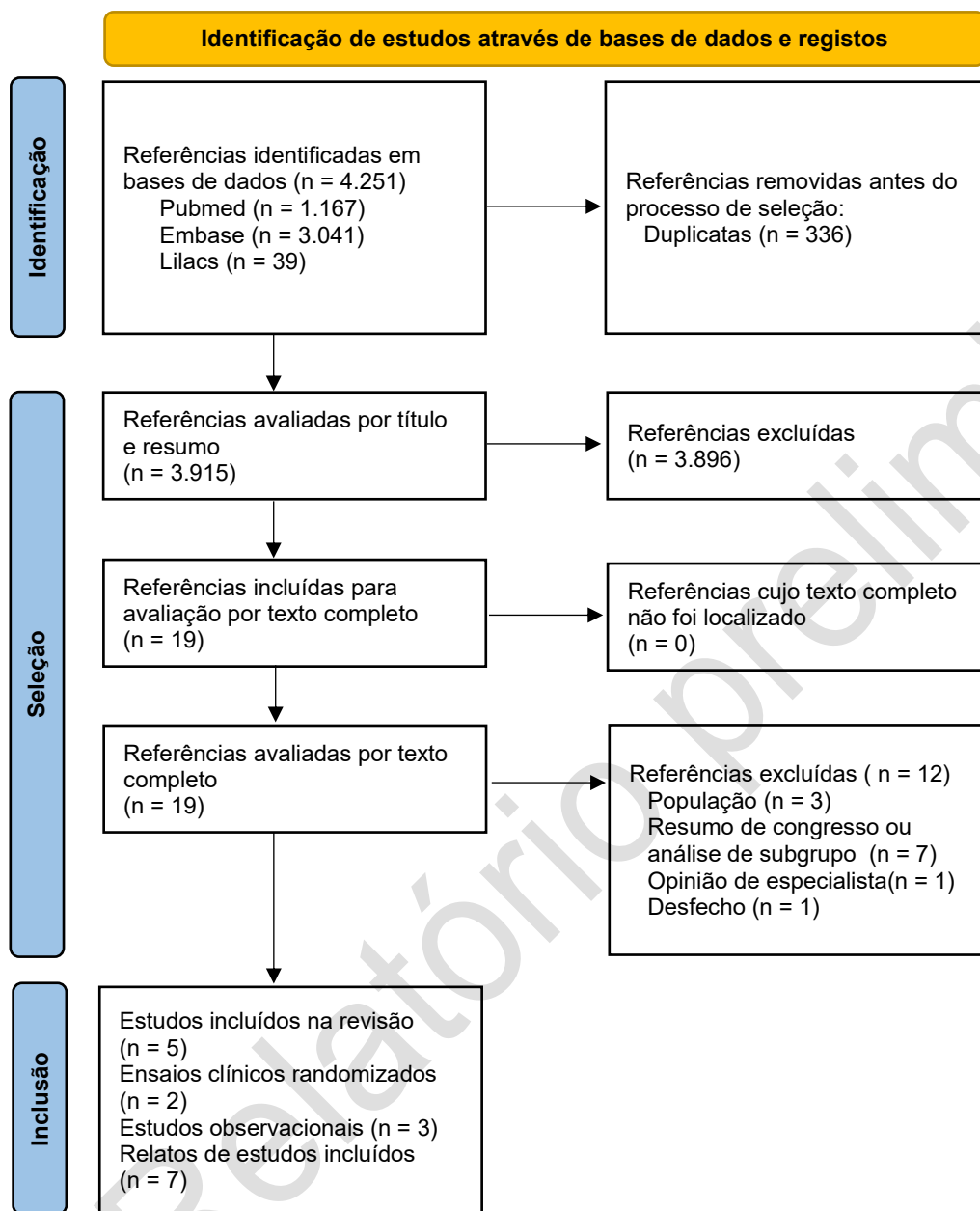


Figura 3.1. Fluxograma da seleção de estudos

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

Quadro 3.1. Estudos excluídos na etapa de elegibilidade por texto completo

Resumo de congresso ou análise de subgrupo de referência incluída
A. Gómez-Gómez, Z. Rosales-Rosado, L. Arietti-López, P. Arriola-Villalobos, C. Lopez-Abad, E. Pato-Cour, L. Rodriguez-Rodriguez. FRI0499 Long Term Survival of Immunosuppressive Therapies in Uveitis Patients. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2016;75(Supp2):619. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.4277
Rosales Z, Rodriguez-Cambron AB, Fontsero O, Leon L, Arriola P, Abasolo L, Martinez C. Adverse events of immunosuppressive therapy in autoimmune uveitis patients. <i>Arthritis Care Res</i> . 2011;63(10).
Acharya NR, Rathinam SR, Thundikandy R, et al. Outcomes in Patients With Vogt-Koyanagi-Harada Disease From the First-Line Antimetabolites for Steroid-Sparing Treatment Uveitis Trial. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2024;267:100-111. doi:10.1016/j.ajo.2024.06.004
Reddy AK, Miller DC, Sura AA, et al. Risk of failing both methotrexate and mycophenolate mofetil from the First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment (FAST) uveitis trial. <i>J Ophthalmic Inflamm Infect</i> . 2023;13(1):29. Published 2023 Jun 9. doi:10.1186/s12348-023-00350-5
Shen E, Rathinam SR, Babu M, et al. Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Subanalysis From a Randomized Clinical Trial of Antimetabolite Therapies. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2016;168:279-286. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.004
Sura AA, Sun Y, Reddy AK, et al. Reduced Dose Methotrexate and Mycophenolate Mofetil in Noninfectious Uveitis: A Sub-Analysis from the First-Line Antimetabolites as Steroid Sparing Therapy (FAST) Trial. <i>Ocul Immunol Inflamm</i> . 2024;32(6):955-960. doi:10.1080/09273948.2023.2165949
Niemeyer KM, Gonzales JA, Rathinam SR, et al. Quality-of-Life Outcomes From a Randomized Clinical Trial Comparing Antimetabolites for Intermediate, Posterior, and Panuveitis. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2017;179:10-17. doi:10.1016/j.ajo.2017.04.003
População
Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. <i>Ophthalmology</i> . 2008;115(10):1826-1832. doi:10.1016/j.optha.2008.04.026
Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Fortuna E, Acevedo S, Foster CS. Induction of durable remission in ocular inflammatory diseases. <i>Eur J Ophthalmol</i> . 2009;19(1):118-123. doi:10.1177/112067210901900117
Marelli L, Romano M, Pontikaki I, et al. Long Term Experience in Patients With JIA-Associated Uveitis in a Large Referral Center. <i>Front Pediatr</i> . 2021;9:682327. Published 2021 Jun 28. doi:10.3389/fped.2021.682327
Opinião de especialista
Jabs DA. Antimetabolite Therapy for Uveitis: Methotrexate or Mycophenolate? <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2019;137(12):1449-1451. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3964
Desfechos
Tsui E, Rathinam SR, Gonzales JA, et al. Outcomes of Uveitic Macular Edema in the First-line Antimetabolites as Steroid-Sparing Treatment Uveitis Trial. <i>Ophthalmology</i> . 2022;129(6):661-667. doi:10.1016/j.optha.2022.02.002

Fonte: Elaboração pelo Instituto Vértice.

Quadro 3.2. Definições de respostas terapêuticas descritas nos estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Autor, ano	Definições de resposta terapêutica utilizadas nos estudos
Leclercq (2025) ²¹	Resposta completa: resolução total do edema macular e/ou das lesões de vasculite retiniana e/ou das lesões inflamatórias coroidais, sem inflamação intraocular (células na câmara anterior e opacidade vítrea $\leq 0,5+$). Resposta parcial: melhora do edema macular e/ou das lesões de vasculite retiniana, sem resolução completa, e/ou inflamação intraocular não controlada (células na câmara anterior ¹¹ e opacidade vítrea ¹² $\geq 0,5+$). Pacientes com múltiplas lesões inflamatórias, como edema macular, lesões de vasculite retiniana ou lesões inflamatórias coroidais, que apresentaram resolução completa de um parâmetro, mas persistência de lesões em outros parâmetros sem agravamento, também foram considerados respondedores parciais.
Waszczyk-Łączak (2020) ³²	Doença inativa com uma dose de prednisona ≤ 10 mg/dia (ou equivalente de outro corticosteroide, por exemplo, metilprednisolona). A ausência de atividade da uveíte, registrada em pelo menos duas consultas agendadas com intervalo mínimo de 28 dias, foi considerada como sucesso terapêutico.
Rathinam (2014) ²³	Alcançar o controle da inflamação poupador de corticosteroides em ambos os olhos nas visitas de 5 e 6 meses. Isso foi definido pelos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> (i) Células na câmara anterior $\leq 0,5+$, células vítreas $\leq 0,5+$, turvação vítrea $\leq 0,5+$ e ausência de lesões ativas na retina ou coróide; (ii) Uso diário de até 10 mg de prednisona oral e até 2 gotas de acetato de prednisolona 1% (ou equivalente) por dia; (iii) Ausência de declaração de falha do tratamento devido à intolerabilidade ou questões de segurança.
Rathinam (2019) ²⁴	A obtenção de controle da inflamação poupador de corticosteroides em ambos os olhos (ou em um único olho, caso o outro não pudesse ser avaliado na linha de base) na visita do mês 6, definido pelos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> (i) Células na câmara anterior $\leq 0,5+$ segundo os critérios SUN,16 turvação vítrea $\leq 0,5+$ segundo a escala clínica NEI,16 e ausência de lesões ativas na retina ou coróide; (ii) Uso diário de no máximo 7,5 mg de prednisona oral e até 2 gotas de acetato de prednisolona 1% (ou equivalente) por dia; (iii) Ausência de declaração de falha do tratamento devido à intolerabilidade ou questões de segurança. A mesma definição de resposta terapêutica foi aplicada aos desfechos de 12 meses.

Quadro 3.3. Definições de acuidade visual e avaliação nos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor, ano	Definições de melhora na acuidade visual
Leclercq (2025) ²¹	Os autores definiram baixa acuidade visual foi definida como uma acuidade visual em pelo menos um olho de ≥ 1 logMAR (logaritmo do menor ângulo de resolução).
Waszczyk-Łączak (2020) ³²	A acuidade visual corrigida para o melhor olho (<i>best-corrected visual acuity – BCVA</i>) foi medida com a tabela de Snellen e convertida em logMAR usando uma fórmula padrão. Devido às limitações dessa tabela, assumimos que valores de logMAR de 1,9 correspondiam à contagem de dedos, 2,2 a movimentos de mão, 2,7 a percepção luminosa e 3,0 a ausência de percepção luminosa. Foram criados três grupos de pacientes para comparar as alterações na acuidade visual. No grupo A, registramos os valores mais baixos de acuidade visual $\geq 1,0$; no grupo B, valores intermediários; e no grupo C, $\leq 0,3$.
Rathinam (2014) ²³	A melhor acuidade visual corrigida com óculos foi avaliada utilizando a tabela de optótipos em formato de “E” de logMAR (<i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>), a 4 metros de distância. Acuidades piores que 1,6 logMAR (equivalente a 20/800) foram registradas como contagem de dedos (1,7), movimento de mãos (1,8), percepção luminosa (1,9) e ausência de percepção luminosa (2,0).
Rathinam 2019 ²⁴	A melhor acuidade visual corrigida com óculos foi avaliada utilizando a tabela de letras ETDRS ou a tabela de optótipos em formato de “E” (<i>tumbling E</i>), ambas no sistema logMAR (<i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>), a 4 metros de distância.

Quadro 3.4. Definições de falha terapêutica descritas nos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor, ano	Definições de falha terapêutica utilizadas nos estudos
Leclercq (2025) ²¹	Recaída segundo o aumento da espessura macular e/ou o surgimento de novas lesões de vasculite retiniana e/ou o surgimento de novas lesões inflamatórias coroidais e/ou um aumento do grau de haze vítreo em pelo menos um olho.
Abáloso (2016) ³⁵	Ineficácia segundo critérios do oftalmologista/reumatologista (a impressão do médico de que o tratamento atual não conseguiu melhorar a inflamação ou de que ocorreram recaídas apesar da terapia).
Rathinam (2014) ²³	Falta de eficácia como quando pelo menos um dos critérios a seguir não fosse obtida o controle da inflamação poupador de corticosteroides em ambos os olhos nas visitas de 5 e 6 meses. Isso foi definido pelos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> (i) Células na câmara anterior $\leq 0,5+$, células vítreas $\leq 0,5+$, turvação vítrea $\leq 0,5+$ e ausência de lesões ativas na retina ou coróide; (ii) Uso diário de até 10 mg de prednisona oral e até 2 gotas de acetato de prednisolona 1% (ou equivalente) por dia; (iii) Ausência de declaração de falha do tratamento devido à intolerabilidade ou questões de segurança.
Rathinam (2019) ²⁴	A falha do tratamento devido à eficácia foi declarada se algum dos critérios 1 ou 2, descritos abaixo, não fosse atendido aos 6 meses ou se fosse declarada antes, caso o paciente apresentasse inflamação persistente em piora . A falha do tratamento também poderia ser declarada devido à segurança (por exemplo, se o paciente apresentasse um resultado laboratorial anormal que atingisse o limiar de evento adverso grave) ou intolerabilidade (por exemplo, se o paciente não pudesse ou não quisesse continuar a medicação devido a efeitos adversos) aos 6 meses. A mesma definição de sucesso do tratamento foi aplicada aos desfechos de 12 meses. Os critérios estão descritos a seguir: <ul style="list-style-type: none"> (i) Células na câmara anterior $\leq 0,5+$ segundo os critérios SUN,16 turvação vítrea $\leq 0,5+$ segundo a escala clínica NEI,16 e ausência de lesões ativas na retina ou coróide; (ii) Uso diário de no máximo 7,5 mg de prednisona oral e até 2 gotas de acetato de prednisolona 1% (ou equivalente) por dia; (iii) Ausência de declaração de falha do tratamento devido à intolerabilidade ou questões de segurança.

Quadro 3.5. Descrição das escalas de qualidade de vida

Autor, ano	Escalas de qualidade de vida utilizadas nos estudos
Rathinam (2014) ²³ / Niemeyer (2017) ²²	O <i>Indian Vision Function Questionnaire</i> (IND-VFQ) contém 33 questões divididas em três escalas: escala de funcionamento geral (21 questões, cada uma com cinco opções de resposta), escala de impacto psicossocial (cinco questões, cada uma com quatro opções de resposta) e escala de sintomas visuais (sete questões, cada uma com quatro opções de resposta). Para cada escala, foi criado um escore resumido somando as respostas dentro da escala, dividindo pelo escore máximo possível e multiplicando por 100, de modo a obter uma escala de 0 (pior) a 100 (melhor). Um escore composto geral em uma escala de 0–100 foi calculado como a média dos escores das três categorias.
Rathinam (2019) ²⁴ / Kelly (2021) ²⁰	O <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i> (NEI-VFQ) é um questionário validado de qualidade de vida relacionada à visão (VRQoL), que avalia o funcionamento e o bem-estar nos aspectos físicos, mentais e sociais da vida do paciente, sendo desenvolvido especificamente para uso em estudos sobre visão. O NEI-VFQ contém 25 questões, avaliadas em uma escala do tipo Likert, que mensura o grau de gravidade dos sintomas visuais ou da dificuldade em tarefas relacionadas à visão (por exemplo, dirigir, ler um jornal). As respostas podem ser utilizadas para calcular uma subescala de saúde geral, assim como 12 subescalas de VRQoL. Um escore composto geral, em uma escala de 0 (pior) a 100 (melhor), é calculado como a média não ponderada dos

	<p>escores das 12 categorias. Embora o NEI-VFQ não tenha sido desenvolvido especificamente para pacientes com uveíte, ele tem sido frequentemente utilizado nesse grupo, e uma diferença de 4 a 6 pontos é considerada clinicamente significativa na escala.</p> <p>O estudo também aplicou o <i>Indian Vision Function Questionnaire</i> (IND-VFQ), mas apenas para pacientes indianos.</p>
--	--

Relatório preliminar

APÊNDICE 4 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Quadro 4.1. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: RESPOSTA AO TRATAMENTO						
Rathinam (2014) ²³	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R. A alocação foi conduzida por um indivíduo não envolvido no estudo. Observou-se um pequeno desequilíbrio basal, com maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX.	Baixo risco Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o princípio de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os pacientes randomizados.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Os autores realizaram uma análise de sensibilidade por imputação múltipla (análise por intenção de tratar - ITT) e relataram claramente os motivos para as exclusões.	Baixo risco Foram utilizados critérios objetivos e validados (SUN) para definir o desfecho. Os avaliadores estavam cegos.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT01232920). Todos os desfechos pré-especificados foram reportados. Não há indícios de relato seletivo.	Baixo risco
Rathinam (2019) ²⁴	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.	Baixo risco Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o ITT, incluindo todos os pacientes randomizados.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Os autores realizaram uma análise de sensibilidade por imputação múltipla (ITT) e relataram claramente os motivos para as exclusões.	Baixo risco Foram utilizados critérios objetivos e validados (SUN e NEI scale) para definir o desfecho. Os avaliadores estavam cegos.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT01829295). Todos os desfechos pré-especificados foram reportados. Não há indícios de relato seletivo.	Baixo risco
DESFECHO: MELHORIA DA ACUIDADE VISUAL						

Rathinam (2014) ²³	<p>Algumas preocupações</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R. A alocação foi conduzida por um indivíduo não envolvido no estudo. Foi identificado um desequilíbrio basal relevante: maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX, formas estas associadas a maior risco de perda visual.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o ITT, incluindo todos os pacientes randomizados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foi avaliado ao nível do olho (“eye-level analysis”), sendo considerado apenas olhos com uveítes no início do estudo. As perdas foram equilibradas entre os grupos. Motivos para exclusões foram claramente relatados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e validados (LogMar “E” padronizado a quatro metros) para definir o desfecho. Os avaliadores estavam cegos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01232920). O desfecho de acuidade visual foi registrado como desfecho secundário. Não há indícios de relato seletivo.</p>	<p>Algumas preocupações</p>
Rathinam (2019) ²⁴	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o ITT, incluindo todos os pacientes randomizados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foi avaliado ao nível do olho (“eye-level analysis”), sendo considerado apenas olhos com uveítes no início do estudo. As perdas foram equilibradas entre os grupos. Motivos para exclusões foram claramente relatados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e validados (ETDRS letter ou tumbling “E” padronizados a 4 metros) para definir o desfecho. Os avaliadores estavam cegos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01829295). O desfecho de acuidade visual foi registrado como desfecho secundário. Não há indícios de relato seletivo.</p>	<p>Baixo risco</p>
DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA						
Kelly (2021) ²⁰	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada (por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada por computador/software R). A alocação foi ocultada via REDCap. As características demográficas, clínicas e laboratoriais foram balanceadas entre os grupos no baseline e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado, indicando randomização eficaz.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o ITT, incluindo todos os pacientes randomizados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Houve perdas semelhantes entre os grupos. Os autores realizaram uma análise de sensibilidade por imputação múltipla (ITT) e relataram claramente os motivos para as exclusões.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foram utilizadas escalas validadas (NEI-VFQ, IND-VFQ, SF-36v2). Apesar dos questionários terem sido aplicados por pesquisadores não cegos, os desfechos de qualidade de vida são autorrelatados e menos suscetíveis a viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01829295). O desfecho foi definido previamente como parte da análise secundária. Não há indícios de relato seletivo.</p>	<p>Baixo risco</p>

Niemeyer (2017) ²²	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada (por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada por computador/software R). A alocação foi feita por indivíduo não envolvido no estudo. Há um pequeno desequilíbrio basal (maior proporção de pacientes com uveíte posterior/pan-uveíte no grupo MTX).</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. A adesão ao tratamento foi semelhante entre os grupos. Todas as análises principais seguiram o ITT, incluindo todos os pacientes randomizados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Houve perdas semelhantes entre os grupos. Os autores realizaram uma análise de sensibilidade por imputação múltipla (ITT) e relataram claramente os motivos para as exclusões.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Foram utilizadas escalas validadas (IND-VFQ e SF-36v2). Apesar dos questionários terem sido aplicados por pesquisadores não cegos, os desfechos de qualidade de vida são autorrelatados e menos suscetíveis a viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01232920). O desfecho foi definido previamente como parte da análise secundária. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Baixo risco
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GERAIS						
Rathinam (2014) ²³	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R. A alocação foi conduzida por um indivíduo não envolvido no estudo. Observou-se um pequeno desequilíbrio basal, com maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados. O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas leves, aumentando o risco de viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Relatos de eventos adversos foram coletados em cada acompanhamento. Foi apresentado tabela detalhada dos eventos adversos gerais para ambos os grupos.</p>	<p>Alto risco</p> <p>O fato de os pacientes e coordenadores conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas leves, aumentando o risco de viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01232920). O desfecho de eventos adversos foi registrado como desfecho secundário. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Alto risco
Rathinam (2019) ²⁴	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados. O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas leves, aumentando o risco de viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Relatos de eventos adversos foram coletados em cada acompanhamento. Foi apresentado tabela detalhada dos eventos adversos gerais para ambos os grupos.</p>	<p>Alto risco</p> <p>O fato de os pacientes e coordenadores conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas leves, aumentando o risco de viés de aferição.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01829295). O desfecho de eventos adversos foi registrado como desfecho secundário. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Alto risco
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES						

Rathinam (2014) ²³	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R. A alocação foi conduzida por um indivíduo não envolvido no estudo. Observou-se um pequeno desequilíbrio basal, com maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados para a intervenção, apenas os avaliadores do desfecho permaneceram cegos. Eventos adversos graves são definidos de acordo com critérios objetivos, portanto necessitam de avaliação médica e não dependem de autorrelato.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Não houve dados faltantes para este desfecho. Os eventos adversos graves foram rigorosamente monitorados. .</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Eventos adversos graves são objetivos, facilmente verificáveis e não dependem do relato do paciente.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01232920). Eventos adversos graves estavam pré-especificados como desfecho de segurança. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Baixo risco
Rathinam (2019) ²⁴	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados, apenas os avaliadores do desfecho estavam cegos. Eventos adversos graves são definidos de acordo com critérios objetivos, necessitam de avaliação médica e não dependem de autorrelato.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Não houve dados faltantes para este desfecho. Os eventos adversos graves foram rigorosamente monitorados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Eventos adversos graves são objetivos, facilmente verificáveis e não dependem do relato do paciente.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01829295). Eventos adversos graves estavam pré-especificados como desfecho de segurança. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Baixo risco
DESFECHO: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS GRAVES						
Rathinam (2014) ²³	<p>Baixo risco</p> <p>A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R. A alocação foi conduzida por um indivíduo não envolvido no estudo. Observou-se um pequeno desequilíbrio basal, com maior proporção de pacientes com uveíte posterior e panuveíte no grupo MTX.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados. O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas de intolerabilidade (subjetivos).</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Descontinuação por eventos adversos graves (intolerabilidade e segurança) foram reportados para todos os pacientes.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>. O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas de intolerabilidade (subjetivos).</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Protocolo registrado (NCT01232920). Descontinuação por eventos adversos graves (intolerabilidade e segurança) fazem parte do desfecho primário de sucesso e falha de tratamento. Não há indícios de relato seletivo.</p>	Algumas preocupações

Rathinam (2019) ²⁴	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.	Algumas preocupações Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados. O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas de intolerabilidade (subjativos).	Baixo risco Descontinuação por eventos adversos graves (intolerabilidade e segurança) foram reportados para todos os pacientes.	Algumas preocupações O fato de os pacientes conhecerem a intervenção pode ter influenciado em autorrelatos de sintomas de intolerabilidade (subjativos).	Baixo risco Protocolo registrado (NCT01829295). Descontinuação por eventos adversos graves (intolerabilidade e segurança) fazem parte do desfecho primário de sucesso e falha de tratamento. Não há indícios de relato seletivo.	Algumas preocupações
DESFECHO: MORTALIDADE						
Rathinam (2019) ²⁴	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada. Realizada por blocos, em proporção 1:1 com sequência gerada pelo software R e alocação oculta por meio da plataforma REDCap. As características basais dos grupos foram balanceadas, sem desequilíbrios significativos, o que indica uma randomização eficaz.	Baixo risco Pacientes e coordenadores do estudo não foram mascarados, apenas os avaliadores do desfecho estavam cegos. Mortalidade necessita de avaliação médica e não depende de autorrelato.	Baixo risco Não houve dados faltantes para este desfecho. Óbitos foram rigorosamente monitorados.	Baixo risco Mortalidade é um desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do relato do paciente.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT01829295). Mortalidade faz parte do desfecho de eventos adversos graves. Não há indícios de relato seletivo.	Baixo risco

Quadro 4.2. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliados pela ferramenta Robins-I.

Estudo (ano)	Domínio							Avaliação Geral
	D1: Viés devido a confundimento	D2: Viés na classificação das intervenções	D3: Viés na seleção de participantes para o estudo/análise	D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	D5: Viés devido à falta de dados	D6: Viés na mensuração do desfecho	D7: Viés na seleção do resultado relatado	
DESFECHO: RESPOSTA AO TRATAMENTO								

<p>Leclercq (2025)²¹</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline. Não houve análise para balanceamento de fatores de confusão ou controle explícito de variáveis pós-intervenção que poderiam enviesar os resultados. O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Sério</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. Contudo, essa alocação foi baseada exclusivamente em critérios clínicos, o que a torna potencialmente influenciada pelo julgamento prognóstico dos médicos, caracterizando um risco de viés de indicação.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido influenciada por eventos ou medições posteriores ao início do acompanhamento, o qual, aparentemente, começou antes da intervenção. A seleção dos pacientes também não utilizou características de pós-intervenção. Contudo, tratando-se de um estudo retrospectivo, ele não esclarece se havia critérios de exclusão pré-definidos, nem evidencia a ocorrência de exclusões relevantes por inadequação à definição da intervenção após o início do estudo.</p>	<p>Baixo</p> <p>A taxa de adesão à intervenção foi considerada adequada.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou escalas padronizadas, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>
<p>Waszczyk-Łączak (2020)³²</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline (ex.: duração da doença, tipo de uveíte e presença de catarata). O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Crítico</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. No entanto, essa alocação foi determinada individualmente por critérios clínicos, possivelmente influenciada por julgamentos prognósticos, o que introduz um risco de viés de indicação. Adicionalmente, nove participantes trocaram de fármaco (MMF → AZA) antes do ponto definido para análise, sendo incluídos tardiamente no grupo comparador. Essa troca de grupos pode ter favorecido a resposta da intervenção.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido baseada em eventos ou medições pós-intervenção, uma vez que o acompanhamento aparentemente se iniciou antes desta. No entanto, apesar da exclusão de pacientes com seguimento inferior a 3 meses, o estudo não aplicou métodos estatísticos robustos para corrigir o viés de seleção, nem realizou análises de sensibilidade.</p>	<p>Sério</p> <p>Houve a migração de nove pacientes do grupo MMF para AZA (≈ 39% do grupo AZA). Não foram realizadas análises estatísticas para correção desse viés.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou exames clínicos padronizados, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>
<p>DESFECHO: MELHORIA DA ACUIDADE VISUAL</p>								

<p>Waszczyk-Łączak (2020)³²</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline (ex.: duração da doença, tipo de veíte e presença de catarata). O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Crítico</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. No entanto, essa alocação foi determinada individualmente por critérios clínicos, possivelmente influenciada por julgamentos prognósticos, o que introduz um risco de viés de indicação. Adicionalmente, nove participantes trocaram de fármaco (MMF → AZA) antes do ponto definido para análise, sendo incluídos tardiamente no grupo comparador. Essa troca de grupos pode ter favorecido a resposta da intervenção.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido baseada em eventos ou medições pós-intervenção, uma vez que o acompanhamento aparentemente se iniciou antes desta. No entanto, apesar da exclusão de pacientes com seguimento inferior a 3 meses, o estudo não aplicou métodos estatísticos robustos para corrigir o viés de seleção, nem realizou análises de sensibilidade.</p>	<p>Sério</p> <p>Houve a migração de nove pacientes do grupo MMF para AZA (≈ 39% do grupo AZA). Não foram realizadas análises estatísticas para correção desse viés.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Baixo</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou escalas padronizadas, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>
<p>DESFECHO: FALHA NO TRATAMENTO</p>								
<p>Leclerq (2025)²¹</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline. Não houve análise para balanceamento de fatores de confusão ou controle explícito de variáveis pós-intervenção que poderiam enviesar os resultados. O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Sério</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. Contudo, essa alocação foi baseada exclusivamente em critérios clínicos, o que a torna potencialmente influenciada pelo julgamento prognóstico dos médicos, caracterizando um risco de viés de indicação.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido influenciada por eventos ou medições posteriores ao início do acompanhamento, o qual, aparentemente, começou antes da intervenção. A seleção dos pacientes também não utilizou características de pós-intervenção. Contudo, tratando-se de um estudo retrospectivo, ele não esclarece se havia critérios de exclusão pré-definidos, nem evidencia a ocorrência de exclusões relevantes por inadequação à definição da intervenção após o início do estudo.</p>	<p>Baixo</p> <p>A taxa de adesão à intervenção foi considerada adequada.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou escalas padronizadas, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>

<p>Abáloso (2016)³⁵</p>	<p>Moderado</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado apresenta diferenças basais (como duração da doença e tipo de uveíte) que podem enviesar os resultados. Apesar do ajuste para alguns confundidores por análise multivariada, a possibilidade de confusão residual por indicação permanece, o que – agravado pelo escasso detalhamento das variáveis – limita a robustez das conclusões.</p>	<p>Sério</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. Contudo, essa alocação foi baseada exclusivamente em critérios clínicos, o que a torna potencialmente influenciada pelo julgamento prognóstico dos médicos, caracterizando um risco de viés de indicação.</p>	<p>Moderado</p> <p>A alocação dos grupos neste estudo retrospectivo aparenta não ter sido influenciada por eventos pós-intervenção, uma vez que o acompanhamento parece ter se iniciado precocemente. Ademais, não há evidências de que tenham ocorrido exclusões relevantes de participantes por inadequação à intervenção após o início do estudo.</p>	<p>Baixo</p> <p>A taxa de adesão à intervenção foi considerada adequada.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os autores utilizaram métodos estatísticos para lidar com os dados faltantes.</p>	<p>Moderada</p> <p>Critérios subjetivos foram utilizados, e a decisão de parar por ineficácia – embora sendo um objeto de estudo – pode ter sido registrada de forma heterogênea e potencialmente influenciada pelo conhecimento do tratamento, uma vez que as medidas adotadas eram apenas semi-objetivas.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Sério</p>
------------------------------------	--	--	---	---	--	--	--	---------------------

DESFECHO: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS GRAVES

<p>Leclerq (2015)²¹</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline. Não houve análise para balanceamento de fatores de confusão ou controle explícito de variáveis pós-intervenção que poderiam enviesar os resultados. O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Sério</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. Contudo, essa alocação foi baseada exclusivamente em critérios clínicos, o que a torna potencialmente influenciada pelo julgamento prognóstico dos médicos, caracterizando um risco de viés de indicação.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido influenciada por eventos ou medições posteriores ao início do acompanhamento, o qual, aparentemente, começou antes da intervenção. A seleção dos pacientes também não utilizou características de pós-intervenção. Contudo, tratando-se de um estudo retrospectivo, ele não esclarece se havia critérios de exclusão pré-definidos, nem evidencia a ocorrência de exclusões relevantes por inadequação à definição da intervenção após o início do estudo.</p>	<p>Baixo</p> <p>A taxa de adesão à intervenção foi considerada adequada.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou exames clínicos padronizados, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>
------------------------------------	---	--	--	---	---	---	--	-----------------------

<p>Waszczyk-Łączak (2020)³²</p>	<p>Crítico</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado, com grupos não comparáveis no baseline (ex.: duração da doença, tipo de uveíte e presença de catarata). O ajuste estatístico foi limitado, sem controle adequado para fatores de confusão clínicos relevantes.</p>	<p>Crítico</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. No entanto, essa alocação foi determinada individualmente por critérios clínicos, possivelmente influenciada por julgamentos prognósticos, o que introduz um risco de viés de indicação. Adicionalmente, nove participantes trocaram de fármaco (MMF → AZA) antes do ponto definido para análise, sendo incluídos tardiamente no grupo comparador. Essa troca de grupos pode ter favorecido a resposta da intervenção.</p>	<p>Moderado</p> <p>A designação dos grupos parece não ter sido baseada em eventos ou medições pós-intervenção, uma vez que o acompanhamento aparentemente se iniciou antes desta. No entanto, apesar da exclusão de pacientes com seguimento inferior a 3 meses, o estudo não aplicou métodos estatísticos robustos para corrigir o viés de seleção, nem realizou análises de sensibilidade.</p>	<p>Sério</p> <p>Houve a migração de nove pacientes do grupo MMF para AZA (≈ 39% do grupo AZA). Não foram realizadas análises estatísticas para correção desse viés.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os dados do estudo são suficientes para a avaliação dos desfechos.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou exames clínicos padronizados, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou definição de subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Crítico</p>
<p>Abáloso (2016)³⁵</p>	<p>Moderado</p> <p>Estudo retrospectivo não randomizado apresenta diferenças basais (como duração da doença e tipo de uveíte) que podem enviesar os resultados. Apesar do ajuste para alguns confundidores por análise multivariada, a possibilidade de confusão residual por indicação permanece, o que – agravado pelo escasso detalhamento das variáveis – limita a robustez das conclusões.</p>	<p>Sério</p> <p>Definiu a alocação dos grupos no início da intervenção. Contudo, essa alocação foi baseada exclusivamente em critérios clínicos, o que a torna potencialmente influenciada pelo julgamento prognóstico dos médicos, caracterizando um risco de viés de indicação.</p>	<p>Moderado</p> <p>A alocação dos grupos neste estudo retrospectivo aparenta não ter sido influenciada por eventos pós-intervenção, uma vez que o acompanhamento parece ter se iniciado precocemente. Ademais, não há evidências de que tenham ocorrido exclusões relevantes de participantes por inadequação à intervenção após o início do estudo.</p>	<p>Baixo</p> <p>A taxa de adesão à intervenção foi considerada adequada.</p>	<p>Baixo</p> <p>Os autores utilizaram métodos estatísticos para lidar com os dados faltantes.</p>	<p>Moderado</p> <p>Foram utilizados critérios objetivos e/ou exames clínicos padronizados, que reduzem as diferenças de aferição entre grupos. Embora o conhecimento do tratamento possa influenciar julgamentos marginais, as medidas são semi-objetivas e não parecem influenciar os resultados, mesmo na ausência de cegamento.</p>	<p>Baixo</p> <p>A ausência de um protocolo analítico público é uma limitação. Apesar disso, a análise relatada não apresenta indícios de práticas que elevem o risco de viés de seleção de resultados, como múltiplas análises de dados ou subgrupos de forma não padronizada.</p>	<p>Sério</p>

Relatório preliminar

APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

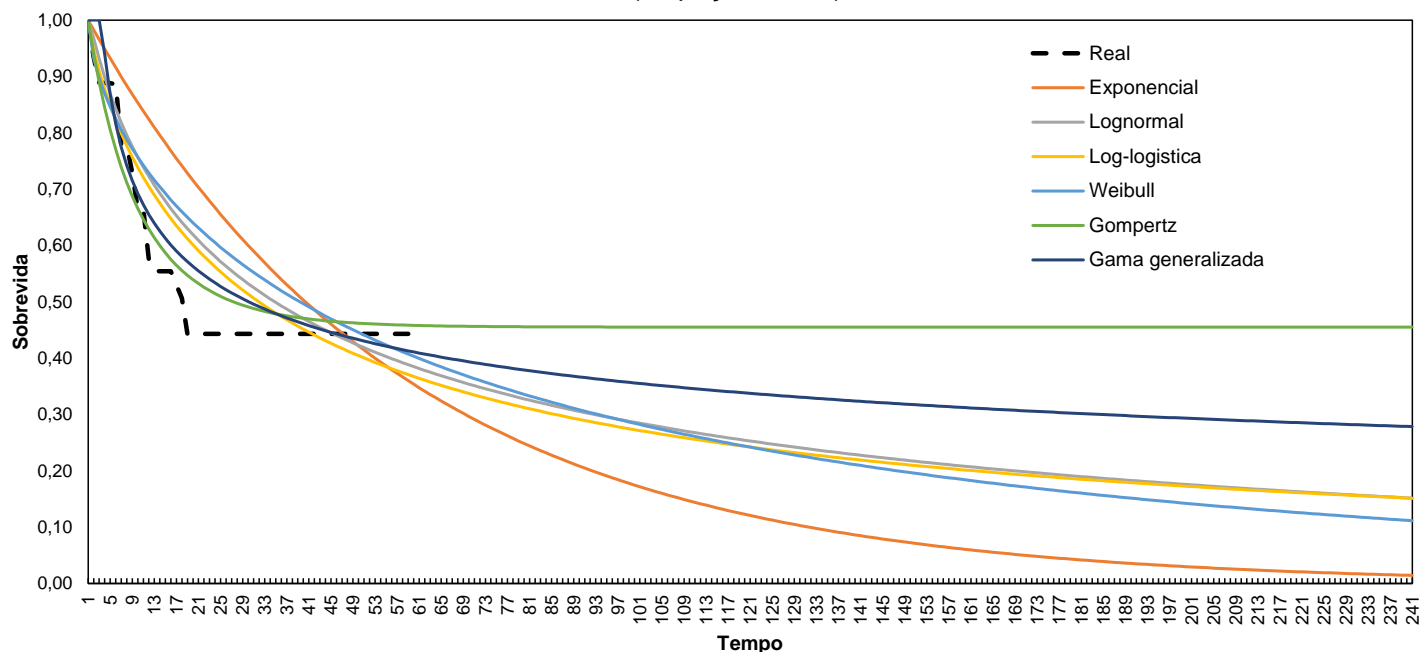


Figura 5.1. Extrapolação de curva de sobrevida livre de eventos (relapso e/ou eventos adversos graves) – braço melhor prática clínica (azatioprina)

Tabela 5.1. Estatísticas AIB/BIC para verificação de ajuste de curva – braço melhor prática clínica (azatioprina)

Modelo	AIC	BIC
Exponencial	52,39299	52,59021
Weibull	52,68226	53,07671
Loglogistic	51,66177	52,05622
Gompertz	48,97664	49,37109
Lognormal	51,16563	51,56008
Gengamma	49,17157	49,76325

Extrapolação com curvas de sobrevivência (Inspeção visual)

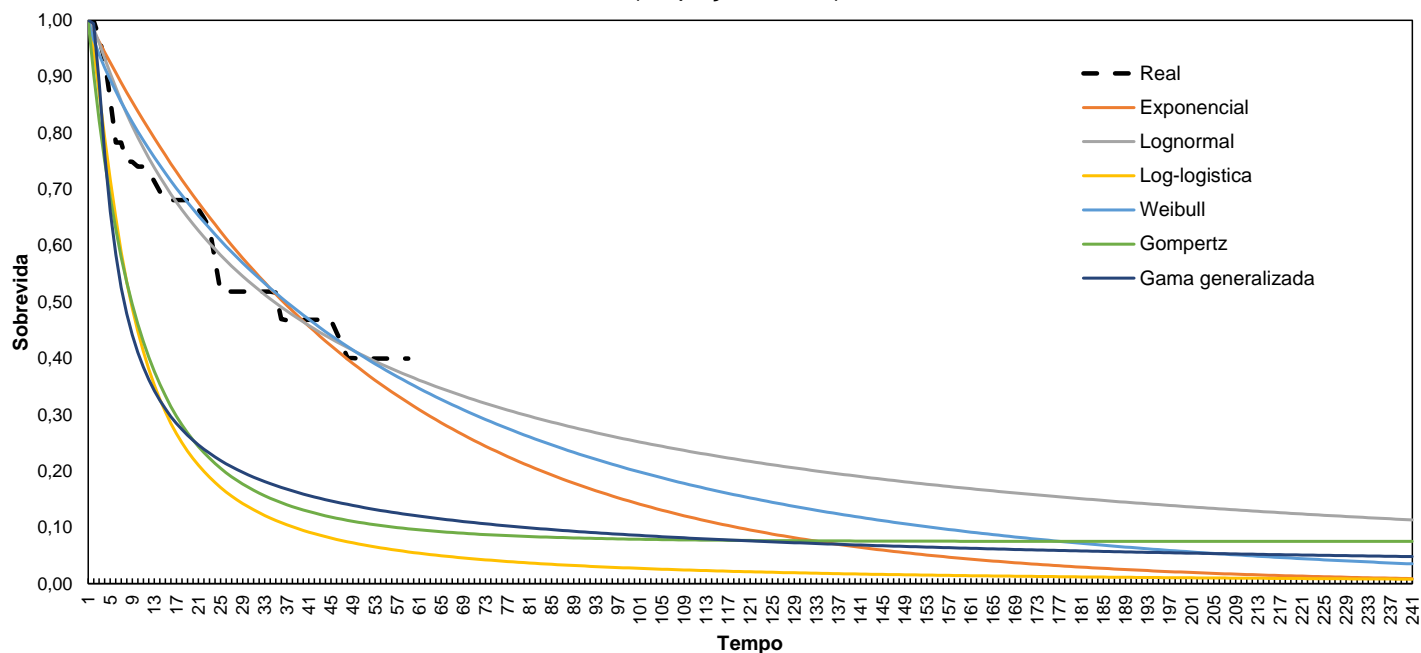


Figura 5.2. Extrapolação de curva de sobrevivência livre de eventos (relapso e/ou eventos adversos graves) – braço metotrexato

Tabela 5.2. Estatísticas AIB/BIC para verificação de ajuste de curva – braço metotrexato

Modelo	AIC	BIC
Exponencial	159,8673	161,3639
Weibull	161,0378	164,0308
Loglogistic	89,23508	90,78025
Gompertz	90,1369	91,68208
Lognormal	158,4103	161,4033
Gengamma	89,06144	91,3792

Extrapolação com curvas de sobrevida (Inspeção visual)

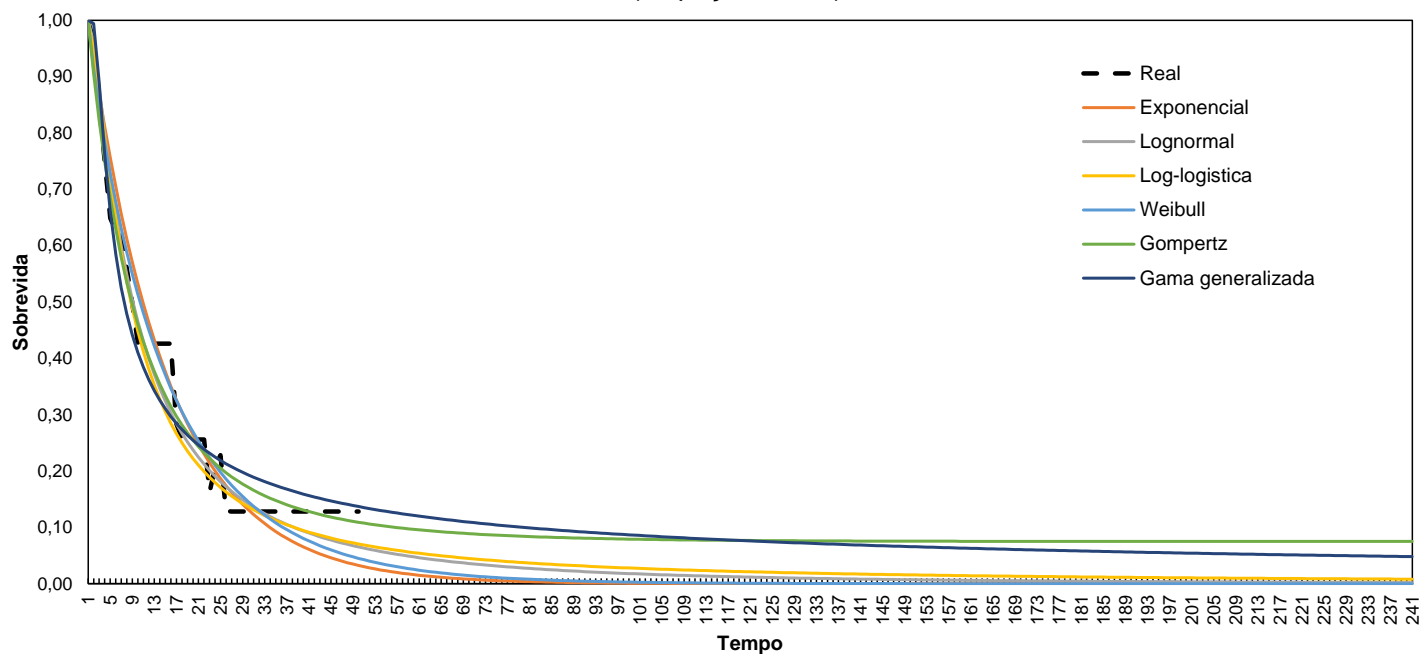


Figura 5.3. Extrapolação de curva de sobrevida livre de eventos (relapso e/ou eventos adversos graves) – braço micofenolato de mofetila

Tabela 5.3. Estatísticas AIB/BIC para verificação de ajuste de curva – braço micofenolato de mofetila

Modelo	AIC	BIC
Exponencial	89,84555	90,61814
Weibull	91,64506	93,19024
Loglogistic	89,23508	90,78025
Gompertz	90,1369	91,68208
Lognormal	88,66662	90,2118
Gengamma	89,06144	91,3792

Relatório preliminar

Tabela 5.4. Dados utilizados pró-custeio por estado

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Estado: em tratamento								
Braço: metotrexato + prednisona								
Metotrexato comprimido de 2,5 mg	100%	364	260	520	R\$ 349,44	R\$ 150,80	R\$ 910,00	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Prednisona comprimido de 5 mg	48,70%	1643	1095	2190	R\$ 79,99	R\$ 21,33	R\$ 1.759,77	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Painel de Preços em Saúde.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30,0%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Pontencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
TOTAL					R\$ 1.700,19	R\$ 482,30	R\$ 5.195,14	
Braço: micofenolato + prednisona								
Micofenolato de mofetila comprimido de 500 mg	100%	1825	1460	2190	R\$ 4.361,75	R\$ 1.124,20	R\$ 21.681,00	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Prednisona comprimido de 5 mg	48,70%	1643	1095	2190	R\$ 79,99	R\$ 21,33	R\$ 1.759,77	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Painel de Preços em Saúde.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30,0%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Pontencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
TOTAL					R\$ 5.712,50	R\$ 1.455,70	R\$ 25.966,14	
Braço: azatioprina + prednisona								
Azatioprina comprimido de 50 mg	100%	1095	730	1460	R\$ 886,95	R\$ 189,80	R\$ 8.701,60	Bula. Pannel de Preços em Saúde.
Prednisona comprimido de 5 mg	96,70%	1643	1095	2190	R\$ 158,83	R\$ 42,35	R\$ 3.494,25	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Pannel de Preços em Saúde.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30,0%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Pontencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
TOTAL					R\$ 2.316,54	R\$ 542,32	R\$ 14.721,22	
Estado: falha de tratamento								
Adalimumabe solução injetável 40 mg	100%	27	18	53	R\$ 14.931,00	R\$ 7.128,00	R\$ 141.110,38	Bula. Pannel de Preços em Saúde.
Prednisona comprimido de 5 mg	48,70%	1643	1095	2190	R\$ 79,99	R\$ 21,33	R\$ 1.759,77	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Pannel de Preços em Saúde.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30,0%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Pontencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
TOTAL					R\$ 16.281,75	R\$ 7.459,50	R\$ 145.395,52	

Tabela 5.5. Dados utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de custo-utilidade

Descrição do parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Idade inicial da coorte	28,3	57,3	Silva et al. (2017) ⁴³
Peso médio da população adulta	33,4	74,6	IBGE ⁵²
Custo azatioprina: controle da doença	R\$ 542,32	R\$ 14.721,22	Detalhado em tabela acima.
Custo metotrexato: controle da doença	R\$ 482,30	R\$ 5.195,14	Detalhado em tabela acima.
Custo micofenolato: controle da doença	R\$ 1.455,70	R\$ 25.966,14	Detalhado em tabela acima.
Custo estado: falha de controle	R\$ 7.459,50	R\$ 145.395,52	Detalhado em tabela acima.
Utilidade: em tratamento	0,53368	0,935531	Missake et al. (2019) ⁴⁵ . Squires et al. (2017) ⁴⁶ .
Utilidade: falha no tratamento	0,500834	0,883696	Silva et al. (2017) ⁴³ . Squires et al. (2017) ⁴⁶ .

APÊNDICE 6 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 6.1. Regressão linear para cálculo da projeção de população no impacto orçamentário por demanda aferida

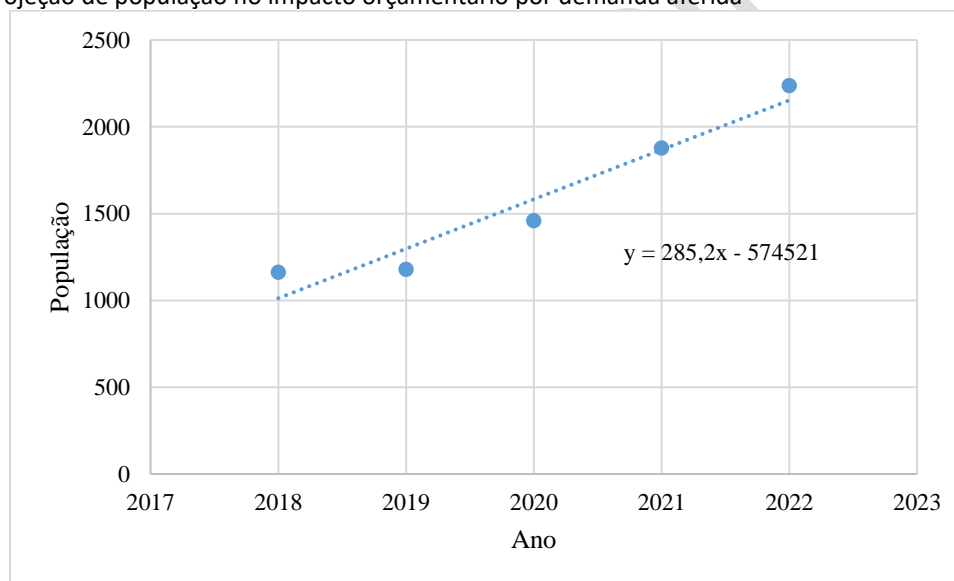


Tabela 6.2. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mín)	Custo anual (máx)	Fonte
Custo de tratamento								
Metotrexato comprimido de 2,5 mg	364	260	520	R\$ 349,44	R\$ 150,80	R\$ 910,00	364	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Micofenolato de mofetila comprimido de 500 mg	1825	1460	2190	R\$ 4.361,75	R\$ 1.124,20	R\$ 21.681,00	1825	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Azatioprina comprimido de 50 mg	1095	730	1460	R\$ 886,95	R\$ 189,80	R\$ 8.701,60	1095	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Ciclosporina cápsula de 25 mg	2555	1095	4380	R\$ 2.989,35	R\$ 459,90	R\$ 10.161,60	2555	Quartier, 2023 ¹⁹ . Bula. Painel de Preços em Saúde.
Custo de acompanhamento: azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetila								
Prednisona comprimido de 5 mg	49%	1642,5	1095	2190	R\$ 79,99	R\$ 21,33	R\$ 1.759,77	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Painel de Preços em Saúde.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Potencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mín)	Custo anual (máx)	Fonte
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
					R\$ 1.350,75	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	
Custo de acompanhamento: ciclosporina								
Prednisona comprimido de 5 mg	49%	1642,5	1095	2190	R\$ 45,59	R\$ 16,00	R\$ 1.055,86	Bula. Kramer, 2021 ⁵⁴ . Painel de Preços em Saúde.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	30%	1,8	1	10	R\$ 5,94	R\$ 3,30	R\$ 33,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	15,2	2	50	R\$ 152,00	R\$ 20,00	R\$ 500,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Pontencial de acuidade visual (02.11.06.015-1)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Mapeamento de retina (02.11.06.012-7)	100%	12	2	24	R\$ 290,88	R\$ 48,48	R\$ 581,76	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Retinografia fluorescente binocular (02.11.06.018-6)	100%	3	1	4	R\$ 192,00	R\$ 64,00	R\$ 256,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tomografia de Coerência Óptica (02.11.06.028-3)	100%	6	2	12	R\$ 288,00	R\$ 96,00	R\$ 576,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular) (02.05.02.008-9)	50%	2	1	3	R\$ 24,20	R\$ 12,10	R\$ 36,30	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Campimetria computadorizada ou manual com gráfico (02.11.06.003-8)	50%	2	1	3	R\$ 40,00	R\$ 20,00	R\$ 60,00	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Tonometria (02.11.06.025-9)	100%	12	2	24	R\$ 40,44	R\$ 6,74	R\$ 80,88	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Biomicroscopia de fundo (02.11.06.002-0)	100%	12	2	24	R\$ 148,08	R\$ 24,68	R\$ 296,16	Silva, 2017 ⁴³ . PCDT de Uveítes Não-Infecciosas ⁴¹ . SIGTAP.

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mín)	Custo anual (máx)	Fonte
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	1	3	R\$ 24,66	R\$ 4,11	R\$ 12,33	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	1	3	R\$ 12,06	R\$ 2,01	R\$ 6,03	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Aferição de pressão arterial (03.01.10.003-9)	100%	6	1	3	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de creatinina (02.02.01.031-7)	100%	12	8	20	R\$ 22,20	R\$ 14,80	R\$ 37,00	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de ureia (02.02.01.069-4)	100%	12	8	20	R\$ 22,20	R\$ 14,80	R\$ 37,00	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de sódio (02.02.01.063-5)	100%	3	1	6	R\$ 5,55	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de potássio (02.02.01.060-0)	100%	3	1	6	R\$ 5,55	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de ácido úrico (02.02.01.012-0)	100%	3	1	6	R\$ 5,55	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de triglicerídeos (02.02.01.067-8)	100%	3	1	6	R\$ 10,53	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de colesterol total (02.02.01.029-5)	100%	3	1	6	R\$ 5,55	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de colesterol HDL (02.02.01.027-9)	100%	3	1	6	R\$ 10,53	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
Dosagem de glicose (02.02.01.047-3)	100%	3	1	6	R\$ 5,55	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Uveítes Não-Infeciosas ⁴¹ . SIGTAP.
					R\$ 1.409,56	R\$ 372,04	R\$ 3.752,85	

Tabela 6.3. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda aferida

Descrição do parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
População com UNI: 2026	3.294	2.965	SABEIS
População com UNI: 2027	3.579	3.221	SABEIS
População com UNI: 2028	3.865	3.478	SABEIS
População com UNI: 2029	4.150	3.735	SABEIS
População com UNI: 2030	4.435	3.992	SABEIS
% pacientes em uso de metotrexato	21,8%	19,6%	Kramer, 2021 ⁵⁴
% pacientes em uso de micofenolato	5,0%	4,5%	Kramer, 2021 ⁵⁴
% pacientes em uso de ciclosporina	24,6%	22,1%	Kramer, 2021 ⁵⁴
Peso médio da população	57,87	33,4	IBGE
Custo de tratamento: azatioprina	R\$ 189,80	R\$ 8.701,60	Descrito na tabela acima.
Custo de tratamento: ciclosporina	R\$ 459,90	R\$ 10.161,60	Descrito na tabela acima.
Custo de tratamento: metotrexato	R\$ 150,80	R\$ 910,00	Descrito na tabela acima.
Custo de tratamento: micofenolato de mofetila	R\$ 1.124,20	R\$ 21.681,00	Descrito na tabela acima.
Custo de acompanhamento: azatioprina	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima.
Custo de acompanhamento: ciclosporina	R\$ 372,04	R\$ 3.752,85	Descrito na tabela acima.
Custo de acompanhamento: metotrexato	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima.
Custo de acompanhamento: micofenolato de mofetila	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima.

Tabela 6.4. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário por demanda epidemiológica

Descrição do parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
% pacientes com uveítes não-infecciosas	0,118%	0,124%	Thorne, 2016 ⁷⁵
% pacientes em terapia medicamentosa	55,2%	73,6%	Silva, 2017 ⁴³
% pacientes que utiliza imunossuppressores	6,3%	61,3%	Silva, 2017 ⁴³
% pacientes em uso de metotrexato	19,6%	24,0%	Kramer, 2021 ⁵⁴
% pacientes em uso de micofenolato	4,5%	5,5%	Kramer, 2021 ⁵⁴
% pacientes em uso de ciclosporina	22,1%	27,1%	Kramer, 2021 ⁵⁴
Peso médio da população	33,4	74,6	IBGE
Custo de tratamento: azatioprina	R\$ 189,80	R\$ 8.701,60	Descrito na tabela acima
Custo de tratamento: ciclosporina	R\$ 459,90	R\$ 10.161,60	Descrito na tabela acima
Custo de tratamento: metotrexato	R\$ 150,80	R\$ 910,00	Descrito na tabela acima
Custo de tratamento: micofenolato de mofetila	R\$ 1.124,20	R\$ 21.681,00	Descrito na tabela acima
Custo de acompanhamento: azatioprina	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima
Custo de acompanhamento: ciclosporina	R\$ 372,04	R\$ 3.752,85	Descrito na tabela acima
Custo de acompanhamento: metotrexato	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima
Custo de acompanhamento: micofenolato de mofetila	R\$ 331,50	R\$ 4.285,14	Descrito na tabela acima



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DO LADO DO POVO BRASILEIRO

DISQUE SAÚDE **136**