

# Eficiência e segurança da suspensão oftálmica de tobramicina-dexametasona (Tobradex®) na prevenção de infecção e redução da inflamação após a cirurgia da catarata

STEWART, R. H., MD (Houston, Texas); FAGADAU, W. R., MD (Dallas, Texas); KLINE, O. R., MD (Philadelphia, Pennsylvania)

## INTRODUÇÃO

A suspensão composta de dexametasona-neomicina-polimixina é uma combinação de um esteróide e antiinfecciosos normalmente comercializada. Cada milímetro contém dexametasona 0,1%, sulfato de neomicina equivalente a 3,5 mg e sulfato de polimixina B, 10.000 unidades. É indicada para uso nas condições inflamatórias oculares que respondem aos esteróides, onde um corticosteróide é indicado, e quando há infecção ou risco de infecção bacteriana ocular.

A suspensão oftálmica, contendo tobramicina e dexametasona, é uma nova combinação apresentada como um antiinfeccioso e esteróide oftálmico. Contém dexametasona 0,1% e tobramicina 0,3%. Nesta nova combinação, o componente esteróide, a dexametasona, é mantida; e a tobramicina substitui os sulfatos de neomicina e polimixina B como componentes antiinfecciosos. O esteróide possui atividade antiinflamatória bem tolerado pelo olho humano<sup>1</sup>. O agente antimicrobiano apresenta amplo espectro e baixo potencial de efeitos colaterais<sup>2</sup>.

A Tobramicina é ativa contra a maioria das cepas bacterianas que infectam o olho. A polimixina B possui um pequeno espectro de atividade e a neomicina em concentração normal não é adequadamente eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* ou *estreptococos*. Cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Proteus* têm igualmente apresentado aumento crescente de resistência à neomicina nos últimos anos.

O presente estudo duplo-cego e randomizado, realizado de novembro de 1984 a maio de 1985, foi estabelecido no sentido de comparar a segurança e a eficácia da suspensão oftálmica de tobramicina-dexametasona, em relação à suspensão oftálmica de dexametasona-neomicina-polimixina na prevenção de infecção pós-operatória, redução da inflamação pós-operatória e outros sinais e sintomas associados à cirurgia de catarata.

## MATERIAL E MÉTODOS

Noventa e dois pacientes candidatos à cirurgia extracapsular de catarata com implante de lente intraocular (LIO) foram aleatoriamente designados a receber dexametasona-neomicina-polimixina ou tobramicina-dexametasona baseado num código gerado por computador. Os pacientes foram instruídos a começar o tratamento em casa três dias antes da

data da cirurgia; deveriam instilar uma gota no olho afetado a cada quatro horas, enquanto acordados.

Antes de participar deste estudo, uma história médica foi obtida e os pacientes foram submetidos a exame ocular que incluía biomicroscopia em lámpada de fenda, tonometria de aplanação de Goldman e medida da acuidade visual. Um documento assinado de consentimento foi obtido de todos os pacientes do estudo.

Um exame pré-operatório semelhante ao exame descrito acima foi conduzido para obter dados basais após a utilização da medicação durante três dias.

Se os resultados estivessem dentro de valores aceitáveis, o paciente era mantido no estudo. Todas as extrações de catarata foram extracapsulares e cada investigador seguiu seu método cirúrgico preferido. Nada foi estipulado quanto ao uso de medicações sistêmicas, sub-conjuntivais ou tópicas, com exceção de que nenhum antibiótico ou esteróide tópico deveria ser usado em conjunto com a medicação em estudo. Outros medicamentos intraoculares (geralmente Miochol<sup>®</sup>) foram utilizados em 46 pacientes. Os investigadores foram instruídos a manter constância dentro de sua série de pacientes. O cirurgião instilava uma gota de medicação em estudo no olho operado imediatamente após a conclusão da cirurgia e antes da colocação do curativo ocular.

Começando na primeira troca de curativo no primeiro dia pós-operatório, duas gotas de cada medicação em estudo eram administradas a cada duas horas durante dois dias, enquanto o paciente estivesse acordado. Começando no terceiro dia pós-operatório, uma gota era administrada no olho quatro vezes ao dia durante uma semana. Ao iniciar o décimo dia pós-operatório, uma gota por dia era administrada durante dez dias.

Exames de seguimento foram realizados nos dias 1º, 4º, 7º, 14º e 21º de pós-operatório. Estes exames eram os mesmos descritos anteriormente, com a exceção de que os investigadores realizaram julgamentos clínicos quanto à resolução da inflamação pós-operatória quando necessário. Os investigadores julgavam se as reações adversas eram relacionadas com as drogas e afastavam do estudo os pacientes com reações adversas, segundo seu critério. Todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de medicação, foram avaliados quanto à segurança. Assim, 85 pacientes (92%) foram avaliados quanto a este critério. Pacientes que receberam medicação, foram submetidos a cirurgia de catarata e retornaram

para, pelo menos, uma visita de seguimento, foram avaliados quanto à eficiência, se não houvessem violado o protocolo.

Dessa maneira, 73 pacientes (79%) foram avaliados quanto à eficiência (Tabela I). Destes 73 pacientes, nem todos retornaram para cada exame de seguimento.

TABELA I  
Características Demográficas dos Pacientes Avaliados

	Tobramicina-Dexametasona*	D-N-P**	Total
Pacientes (Nº)	36	37	73 (100%)
Sexo			
M	14	22	36 (49%)
F	22	15	37 (51%)
Raça			
branca	31	31	62 (85%)
negra	4	5	9 (12%)
"chicano"	1	1	2 (3%)
Cor da Iris			
castanha escura	10	14	24 (33%)
castanha clara	5	6	11 (15%)
verde	4	4	8 (11%)
azul	17	13	30 (41%)
Idade			
Média	69,03	69,89	69,47
Desvio Padrão	10,62	7,94	9,30
Variação	39-84	53-86	39-86

\*Tob-Dex

\*\*Dexametasona-neomicina-polimixina

Todas menos duas cataratas, eram devidas à senilidade, outras duas eram de esclerose nuclear; 49 (67%) eram maduras, 12 (16%) eram imaturas e 12

(16%) subcapsulares. Trinta e dois pacientes (44%) tinham se submetido a cirurgia ocular prévia e 53 (73%) estavam recebendo terapia sistêmica concomitante.

## RESULTADOS

Um paciente que estava recebendo tobramicina-dexametasona apresentava uma córnea anormal com alteração endotelial. Este paciente completou o estudo com "excelente" êxito pós-operatório. Três outros pacientes apresentavam alteração endotelial: um estava recebendo tobramicina-dexametasona e dois estavam recebendo dexametasona-neomicina-polimixina. Dois completaram o estudo com excelentes resultados e um apresentou mau resultado. Dois pacientes tiveram suturas irianas (fio 10-0).

A dificuldade de implantação de cada lente foi avaliada pelos investigadores. A maioria julgou os implantes como de dificuldade média. Os tamanhos das incisões variaram entre 6 a 11 mm, com média de 8,67 para pacientes no grupo tobramicina-dexametasona e 8,27 no grupo dexametasona-neomicina-polimixina. Todas as suturas foram feitas com nylon/perlon/Supramid®, e o número variou de 4 a 13, com 8,61 de média no grupo tobramicina-dexametasona, e de 8,49 no grupo dexametasona-neomicina-polimixina. Os dois grupos de tratamento foram semelhantes quanto ao tamanho da incisão e número de suturas.

TABELA II  
Sintomas oculares

Síntoma	Pacientes (N)	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Diferenças de Tratamentos ?
<b>Desconforto</b>						
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	18 20	16 15	1 2	0 0	nenhuma
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	19 20	7 9	1 0	0 0	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	20 27	25 18	4 9	0 0	0 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	22 25	7 5	1 0	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	30 29	2 4	0 0	0 0	nenhuma
<b>Lacrimejamento</b>						
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	27 31	7 6	1 0	0 0	nenhuma
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	23 24	4 5	0 0	0 0	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	25 25	4 2	0 0	0 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	27 25	3 5	0 0	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	30 29	2 4	0 0	0 0	nenhuma

Sintoma	(N)	Nenhum	Intermitente	Contínuo	Diferenças de tratamentos?
<b>Prurido (coceira)</b>					
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	28 31	6 6	1 0	nenhuma
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	24 21	3 8	9 0	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	24 22	3 5	2 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	27 25	3 5	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	27 28	5 5	0 0	nenhuma
<b>Dor ocular aguda</b>					
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	31 35	3 2	1 0	(*)
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	25 27	1 1	1 1	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	29 27	0 0	0 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	29 30	1 0	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	32 33	0 0	0 0	nenhuma
<b>Fotofobia</b>					
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	33 37	2 0	0 0	nenhuma
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	27 29	0 0	0 0	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	28 26	1 1	0 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	30 30	0 0	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	32 33	0 0	0 0	nenhuma

(\*) Número insuficiente de pacientes com sintomatologia para análise estatística.

Além da extração de catarata, outros procedimentos cirúrgicos foram realizados em 17 (23%) dos pacientes; dois tiveram excisão de pterígio, 14 tiveram iridectomias e um teve ambos, capsulectomia e iridectomia.

Setenta e três pacientes (36 no grupo tobramicina-dexametasona e 37 no grupo dexametasona-neomicina-polimixina) foram examinados quanto à existência de infecção. Nenhuma infecção foi verificada nos dois grupos. A inflamação pós-operatória foi avaliada por vários métodos, incluindo a presença de sintomas nos pacientes, presença pós-operatória de sinais superficiais oculares e lacrimejamento, e julgamento clínico dos médicos.

Sintomas cirurgicamente induzidos incluíram desconforto, lacrimejamento, prurido, dor ocular aguda e fotofobia (Tabela II). Os sintomas relatados

mais frequentemente foram desconforto, lacrimejamento e prurido. Não houve diferença significativa nos sintomas entre os dois grupos de tratamento. Um grau diminuído para desconforto no 7º dia pós-operatório em um paciente tratado com tobramicina-dexametasona foi relatado por um de nós (R.S.).

Diminuição do prurido no dia 14 em um paciente tratado com tobramicina-dexametasona foi igualmente observada (W.F.). Estes achados não foram confirmados por outros investigadores, portanto, os dados combinados não dão suporte à diferença entre os dois tratamentos para estes sintomas. A acuidade visual pós-operatória foi semelhante em ambos os grupos de tratamento.

Sinais cirurgicamente induzidos incluíram hipermíria da conjuntiva palpebral e bulbar, limbo, secreção, exsudação, infiltrado estromal focal, dano na

íris, reação vítreia, doença epitelial e reação aquosa. Os sinais mais frequentemente relatados foram hiperemia da conjuntiva palpebral e bulbar, limbo, doença epitelial e reação aquosa (Tabela III). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento quanto aos sinais presentes após a cirurgia, nem na velocidade de resolução dos mesmos.

Uma diminuição da hiperemia no 14º dia pós-operatório num paciente tratado com tobramicina-dexametasona foi relatada (R.S.); diminuição da reação aquosa nos 14º e 21º dias pós-operatórios foi

igualmente observada num paciente tratado com tobramicina — dexametasona (O.R.K.). Estes achados não foram confirmados por outros autores e assim os dados combinados não marcaram diferenças significantes entre os dois grupos de tratamento para estes sinais.

Avaliação da inflamação pós-operatória é apresentada na Tabela IV. Quando os resultados de todos os investigadores foram combinados, nenhuma diferença entre os dois tratamentos foi observada em qualquer ponto do seguimento.

TABELA III  
Sinais Oculares

Sinal	N	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Diferenças de Tratamentos
<b>Eritema</b>						
Dia 1						
Tob-Dex	35	7	14	11	3	nenhuma
D-N-P	37	7	18	10	2	
Dia 4						
Tob-Dex	27	8	13	6	0	nenhuma
D-N-P	29	8	15	6	0	
Dia 7						
Tob-Dex	29	8	20	1	0	nenhuma
D-N-P	27	11	13	3	0	
Dia 14						
Tob-Dex	30	17	13	0	0	nenhuma
D-N-P	30	15	12	3	0	
Dia 21						
Tob-Dex	32	23	9	0	0	nenhuma
D-N-P	33	23	10	0	0	
<b>Conjuntiva Palpebral</b>						
Dia 1						
Tob-Dex	35	15	16	4	0	nenhuma
D-N-P	37	14	16	6	1	
Dia 4						
Tob-Dex	27	21	6	0	0	nenhuma
D-N-P	29	19	9	0	1	
Dia 7						
Tob-Dex	29	22	6	1	0	nenhuma
D-N-P	27	19	7	1	0	
Dia 14						
Tob-Dex	30	23	7	0	0	nenhuma
D-N-P	30	25	4	1	0	
Dia 21						
Tob-Dex	32	29	3	0	0	nenhuma
D-N-P	33	28	5	0	0	
<b>Conjuntiva bulbar</b>						
Dia 1						
Tob-Dex	35	10	17	8	0	nenhuma
D-N-P	37	10	14	12	1	
Dia 4						
Tob-Dex	27	13	14	0	0	nenhuma
D-N-P	29	14	10	4	1	
Dia 7						
Tob-Dex	29	16	11	2	0	nenhuma
D-N-P	27	14	8	5	0	
Dia 14						
Tob-Dex	39	19	11	0	0	nenhuma
D-N-P	30	18	10	2	0	
Dia 21						
Tob-Dex	32	24	8	0	0	nenhuma
D-N-P	33	21	11	1	0	
<b>Limbo</b>						
Dia 1						
Tob-Dex	35	21	12	1	1	nenhuma
D-N-P	37	17	15	5	0	
Dia 4						
Tob-Dex	27	19	8	0	0	nenhuma
D-N-P	29	19	9	1	0	

Sinal	N	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Diferenças de Tratamentos		
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	25 19	4 8	0 0	0 0	nenhuma		
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	26 24	4 5	0 1	0 0	nenhuma		
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	32 30	0 3	0 0	0 0	nenhuma		
<b>Doença Epitelial</b>								
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	15 13	16 12	4 12	0 0	nenhuma		
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	19 16	8 10	0 3	0 0	nenhuma		
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	25 19	4 7	0 1	0 0	nenhuma		
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	27 23	3 6	0 1	0 0	nenhuma		
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	31 31	1 1	0 1	0 0	nenhuma		
Sinal	N	Superficial	Muito Leve	Leve	Leve Moderado	Moderado	Severo	Diferenças
<b>Lacrimejamento</b>								
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	0 2	11 7	8 8	10 11	3 7	3 2	nenhuma
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	6 5	10 8	4 4	6 10	1 2	0 0	nenhuma
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	9 8	11 13	6 3	2 3	1 0	0 0	nenhuma
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	20 15	8 10	1 1	1 4	0 0	0 0	nenhuma
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	26 23	6 7	0 3	0 0	0 0	0 0	nenhuma

**TABELA IV**  
**Avaliação da Inflamação Pós-Operatória**

	N	Inflamação Pós-operatória		
		Excelente	Satisfatória	Pobre
Dia 1 Tob-Dex D-N-P	35 37	4 (11,4%) 6 (16,2%)	28 (80,0%) 27 (73,0%)	3 ( 8,6%) 4 (10,8%)
Dia 4 Tob-Dex D-N-P	27 29	8 (29,6%) 7 (24,1%)	19 (70,4%) 21 (72,4%)	0 1 ( 3,5%)
Dia 7 Tob-Dex D-N-P	29 27	12 (41,4%) 6 (22,2%)	17 (58,6%) 21 (77,8%)	0 0
Dia 14 Tob-Dex D-N-P	30 30	18 (60,0%) 14 (46,7%)	12 (40,0%) 15 (50,0%)	0 1 ( 3,3%)
Dia 21 Tob-Dex D-N-P	32 33	20 (62,5%) 17 (51,5%)	12 (37,5%) 12 (36,4%)	0 4 (12,1%)

Os pacientes que auto-administraram, pelo menos, uma dose da medicação controle ou de teste foram avaliados quanto à segurança. Um total de 85 pacientes foram avaliados, 43 que receberam tobramicina-dexametasona, e 42 que receberam dexametasona-neomicina-polimixina. Todos os pacientes foram examinados quanto à evidência de efeitos colaterais oculares ou reações adversas.

Um paciente que estava recebendo tobramicina-dexametasona e que apresentou prurido grave no olho operado desligou-se voluntariamente do estudo no primeiro dia pós-operatório. Outro paciente, que estava recebendo tobramicina-dexametasona, foi removido do estudo no 7º dia, porque desenvolveu quemose conjuntival de 3+. Não havia congestão no olho operado. Efeitos colaterais ocorreram em 2,3% dos casos. Nenhuma reação adversa foi relatada entre os 85 pacientes avaliados quanto à segurança.

Complicações cirúrgicas não relacionadas às medicações testadas foram observadas em seis pacientes. Uma bolha de ar na câmara anterior surgiu em um paciente, houve o aparecimento de estrias na membrana de Descemet em três pacientes, desinserção das fibras da zônula em um, e rutura da cápsula posterior em outro. Todas são rotineiramente observadas em pacientes que são submetidos a cirurgia de catarata e nenhuma leva a sequelas oculares. Nenhuma diferença estatisticamente significante foi notada entre os dois grupos de tratamento.

Diferença estatisticamente significante foi observada na pressão intraocular do 1º dia pós-operatório, porém em nenhum outro período. Pacientes tratados com tobramicina-dexametasona apresentaram pressão média de 5 mmHg menor que os pacientes tratados com dexametasona-neomicina-polimixina ( $P=0,03$ ). As respostas da PIO dos dias 1 a 21 estiveram dentro dos valores esperados em ambos os grupos de tratamento.

## DISCUSSÃO

A prevenção da infecção e controle da inflamação pós-operatória são fatores importantes na cirurgia de catarata com implante de lente. Quando estes fatores são satisfatoriamente controlados, a cura é facilitada.

No presente estudo, tobramicina-dexametasona e uma suspensão oftálmica de dexametasona-neomicina-polimixina demonstraram eficácia semelhante quanto à profilaxia da infecção e controle da inflamação pós-operatória. Ambas as drogas demonstraram segurança e eficácia quando utilizadas antes e após a cirurgia ocular, quando as dosagens foram seguidas conforme o regime de tratamento descrito.

É difícil de avaliar a pequena, porém favorável, diferença nas respostas da PIO média de alguns pacientes recebendo tobramicina-dexametasona, em virtude da presença do mesmo esteróide e da mesma concentração em ambas as medicações e porque três a quatro dias de tratamento com um esteróide é um período muito reduzido para uma resposta pressórica esteróide-induzida.

## RESUMO

Um estudo aleatório, duplo-cego, foi conduzido no sentido de determinar a segurança e eficácia da suspensão tobramicina-dexametasona, em comparação à suspensão oftálmica dexametasona-neomicina-sulfato de polimixina B na prevenção de infecção pós-operatória e redução da inflamação pós-operatória associada com a cirurgia da catarata. Oitenta e cinco pacientes foram avaliados quanto à segurança e 73 quanto à eficácia.

Os olhos dos pacientes foram examinados 2 vezes no pré-operatório e nos dias 1, 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório.

Nenhuma infecção ocorreu em todos os grupos tratados. O controle da inflamação pós-operatória foi determinado pelos sinais e sintomas dos pacientes e pelo julgamento clínico dos investigadores. Não houve nenhuma diferença nos sintomas e sinais pós-operatórios, nem na rapidez de resolução dos sinais entre os dois grupos tratados.

Dois pacientes recebendo tobramicina-dexametasona experimentaram efeitos colaterais. As PIOs foram semelhantes em cada grupo, com exceção das PIOs diminuídas observadas no primeiro dia pós-operatório entre alguns pacientes recebendo tobramicina-dexametasona.

Estes resultados mostram que tobramicina-dexametasona e dexametasona-neomicina-sulfato de polimixina B demonstraram eficácia semelhante na prevenção de infecção pós-operatória e controle de inflamação pós-operatória. Ambas as drogas mostraram ser seguras e eficazes quanto administradas antes e após a cirurgia ocular, conforme as dosagens descritas no regime de tratamento.

## SUMMARY

A double-blinded, randomized study was conducted to ascertain the safety and efficacy of tobramycin-dexamethasone ophthalmic suspension relative to dexamethasone-neomycin-polymyxin ophthalmic suspension in the prevention of post-operative infection and reduction of postoperative inflammation associated with cataract surgery. Eighty-five patients were evaluated for safety, and 73 were evaluated for efficacy.

Patients' eyes were examined twice preoperatively and on postoperative days 1, 4, 7, 14 and 21.

No infections occurred in either treatment group. Control of postoperative inflammation was ascertained by the patients' signs and symptoms, and the investigators' clinical judgment. There were no differences in symptoms, no significant differences in postoperative signs, nor in the rate of resolution of the signs, between the two treatment groups. Two patients receiving tobramycin-dexamethasone experienced side effects. The IOPs were similar in each group, with the exception that decreased IOPs were observed on the first postoperative day among some patients receiving tobramycin-dexamethasone.

These results show that tobramycin-dexamethasone and dexamethasone-neomycin-polymyxin demonstrated similar effectiveness with regard to prevention of postoperative infection and control of postoperative inflammation. Both drugs were shown to be safe and effective when given before and after ocular surgery according to the dosages described in the treatment regimen.

## BIBLIOGRAFIA

1. GORDON, D. — Dexamethasone in ophthalmology. Am. J. Ophthalmol. 48: 656-660, (1959).
2. CAGLE, G.; DAVIS, S.; ROSENTHAL, A.; SMITH, J. — Tropical tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infections: Multicenter study. Curr. Eye Res. 1: 523-534, (1981).