

TRATAMENTO DA CONJUNTIVITE BACTERIANA COM FLUOROMETOLONA E NEOMICINA, UMA NOVA COMBINAÇÃO ESTERÓIDE-ANTIBIÓTICA

Estudo duplamente cego, realizado em 201 pacientes

J. STUART CUMMING, *M. D.* *

RESUMO

Foi realizada uma investigação duplamente cega, multi-clínica, abrangendo 201 pacientes com conjuntivite bacteriana, no sentido de comparar Neomicina com uma nova formulação combinando Neomicina e o esteróide tópico Fluorometolona. Os resultados clínicos e as avaliações estatísticas indicaram que a combinação é superior ao antibiótico isolado, no tratamento da conjuntivite bacteriana.

O índice de cura da nova formulação foi significativamente mais elevado (84%) que o obtido com Neomicina (69%). Os pacientes tratados com Fluorometolona-Neomicina tiveram uma recuperação mais rápida que aqueles tratados apenas com o antibiótico. Os índices de cura e os fracassos no grupo tratado com a combinação não puderam ser relacionados com as culturas de sensibilidade bacteriana. Entre os pacientes tratados apenas com Neomicina, 11.3% apresentaram reações de sensibilidade, ao passo que apenas 3.8% dos tratados com o medicamento de combinação demonstraram sinais de hipersensibilidade.

INTRODUÇÃO

A conjuntivite bacteriana é de grande interesse e importância para o oftalmologista devido à sua grande ocorrência e tendência para causar graves e dolorosas complicações secundárias.

A infecção em si pode ser tratada eficazmente com terapêutica antimicrobiana adequada; entretanto, apenas os antibióticos não conseguem deter a reação inflamatória causada freqüentemente pelas toxinas dos microrganismos. Pelo menos dois artigos recentes abordam o componente inflamatório das doenças infecciosas. 1, 2.

As reações alérgicas microbianas tais como ceratite punctata, conjuntivite folicular, ulceração marginal e flictenulas comumente associam-se à conjuntivite bacteriana, particularmente quando o germe invasor é o estafilococo. Portanto, a combinação esteróide-antibiótica está se tornando uma conduta aceita no tratamento da conjuntivite bacteriana. Enquanto o antibiótico elimina o agente infeccioso, o corticosteróide simul-

* 1834, West Lincoln, Anaheim, Califórnia.

taneamente suprime a reação inflamatória, aliviando dessa forma os sintomas agudos e, em alguns casos, evitando dano estrutural aos olhos.

A Neomicina é amplamente usada no tratamento da conjuntivite infecciosa. Possui amplo espectro de atividade e é particularmente eficaz contra os dois germes mais comumente implicados nessa doença - o *Staphylococcus aureus* e o *Diplococcus pneumoniae*. Este agente não é inativado por pus, exsudatos ou produtos do crescimento bacteriano, entretanto, é sabido que causa reações de sensibilidade, em alguns pacientes.

Uma nova droga de combinação, utilizando Sulfato de Neomicina a 0.5% com Fluorometolona, 0.1%* foi lançada para finalidades de pesquisa. Fluorometolona é um corticosteróide tópico com elevado grau de atividade anti-inflamatória mas, ao contrário de outros esteróides potentes, causa pouca ou nenhuma elevação da pressão intra-ocular³. Achou-se que esta combinação, na conjuntivite bacteriana, deve ser capaz de atingir uma melhoria mais rápida, objetiva e subjetiva, que o tratamento com antibiótico apenas e que o componente esteróide poderia reduzir a incidência de reações de sensibilidade à neomicina.

Assim, foi realizado um estudo duplamente cego, em vários centros, para comparar a combinação esteróide-antibiótica com a Neomicina apenas, no tratamento da conjuntivite bacteriana. Os objetivos da experiência foram avaliar os índices de cura, o período médio de cura e a incidência dos efeitos colaterais da Neomicina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Quinze pesquisadores, de vários pontos do país, participaram da experiência, cada um deles tratando de 1 a 29 pacientes.

Um total de 201 pacientes com diagnóstico clínico de conjuntivite bacteriana foi distribuído ao acaso para tratamento com a combinação Fluorometolona-Neomicina ou Neomicina apenas, pelo método duplo cego. Os dois preparados foram fornecidos em suspensão oftálmica estéril e os pacientes instruídos para instilar uma ou duas gotas em cada olho, cada quatro horas.

Cada investigador usou o mesmo protocolo básico. Após um diagnóstico clínico, foi feita uma cultura para determinar o germe patogênico e a sensibilidade à neomicina. Foram realizadas avaliações subjetivas e objetivas em dias alternados, observando-se particularmente os sinais de ceratite punctata.

Em 69 casos os pacientes também foram avaliados quanto a outros sinais de alergia microbiana. O tratamento foi continuado até o paciente ficar curado ou haver permanecido no estudo por dez dias. No caso de

* FML-NEO, Liquifilm, solução oftálmica, Allergan Pharmaceuticals. Irvine, Califórnia, E.U.A.

evidência de inatividade das medicações do teste, ou de ocorrerem efeitos colaterais, os pacientes eram transferidos para a outra droga. Dois a quatro dias após a interrupção das medicações, 42 pacientes foram reexaminados, a fim de determinar se havia qualquer recidiva da doença.

RESULTADOS

O quadro 1 apresenta os resultados do tratamento no décimo dia. A análise estatística de todos os casos tratados revela que a droga de combinação atingiu um índice de cura significativamente mais elevado no tratamento da conjuntivite bacteriana que a Neomicina usada sozinha (valor alfa 0,006). Dos 104 pacientes tratados com a formulação Fluorometolona-Neomicina, 81 (83.51%) estavam clinicamente curados no décimo dia. Em contraste, dos 97 casos tratados com Neomicina apenas, somente 60 (68.97%) ficaram curados no término do estudo. O período médio de cura foi 4.5 dias para a droga de combinação e de 6.5 para a Neomicina .

Cinco pacientes que receberam a droga de combinação e 10 do grupo de Neomicina que deixaram de retornar para as visitas do follow-up estão incluídos no quadro 1 como "eliminados".

As condições de 2 dos 104 pacientes tratados com a droga de combinação eram desconhecidas no décimo dia e, portanto, os resultados desses dois casos não foram incluídos nos cálculos.

Durante todo o período de duração da pesquisa, a medicação combinada curou mais pacientes, mais rapidamente que a Neomicina isolada (ver quadro 2, gráfico 1). No quinto dia, o dia mais importante, a probabilidade estimada de que um paciente selecionado ao acaso, tratado com a medicação Fluorometolona-Neomicina, estaria curado, foi de 57.5%. A probabilidade estimada de cura, no quinto dia, para um paciente do grupo de Neomicina isolada foi de 31.1%.

Efeitos colaterais

A aceitação da nova droga, por parte do paciente, foi excelente e não foram observadas reações adversas de natureza grave, em qualquer dos grupos tratados (ver quadro 3).

O achado mais importante foi a incidência do que foi descrito como sensibilidade à Neomicina, quase três vezes mais elevada quando este agente foi usado como única medicação. Dos 97 pacientes do grupo tratado somente com Neomicina, 11 (11.3%) foram diagnosticados como apresentando sensibilidade à neomicina.

Entre os casos tratados com a combinação Fluorometolona-Neomicina, a sensibilidade à Neomicina foi diagnosticada em 4 de 104 pacientes

(3.8%). Sensibilidade "discutível" foi citada num outro paciente do grupo da combinação, e sensibilidade "possível" em um do grupo de Neomicina isoladamente.

Seria razoável concluir, tendo por base esses Algarismos, que a adição do esteróide, Fluorometolona, à Neomicina reduz significativamente a incidência de reações manifestas de sensibilidade a Neomicina, nos pacientes em tratamento de conjuntivite bacteriana.

Visitas após o tratamento

Devido à teoria de que o uso de esteróides na conjuntivite infecciosa pode causar uma recidiva após a interrupção do medicamento, 42 pacientes retornaram para exame dois a quatro dias após a conclusão do tratamento, sendo 24 do grupo que havia recebido a combinação e 18 Neomicina apenas. Não foram observadas recidivas em qualquer dos pacientes.

Achados alérgicos

De todos os pacientes estudados, 56 (28%) apresentavam ceratite punctata, indicadora de alergia microbiana. É interessante observar que dos 69 pacientes que foram investigados novamente para indicações mais definitivas de alergia bacteriana, mais da metade (55.9%) demonstraram um ou mais sinais dessa condição. Desse grupo, 28 apresentavam conjuntivite folicular, 20 ceratite punctata, 6 ulceração marginal e 1 flictêcula (ver quadro 4).

Esses achados confirmam relatórios de que a alergia microbiana é problema comum na conjuntivite bacteriana, especialmente quando devida ao estafilococo, e proporciona um fundamento para combinar um agente anti-inflamatório com um antimicrobiano no tratamento dessa afecção.

Bacteriologia

Foram realizadas culturas de 189 pacientes (94%) dos pacientes incluídos no estudo; 81 (42.8%) tiveram uma cultura positiva de um ou mais germes patogênicos. Foram isolados 88 germes importantes; destes, o estafilococo foi o principal patogênico, observado em 63 das culturas (ver quadro 5). Cinco dos pacientes tiveram culturas positivas com dois germes patogênicos e uma cultura positiva com três germes patogênicos.

Entre os germes cultivados, apenas dois eram resistentes à Neomicina. Sessenta e oito (97%) dos patogênicos eram sensíveis à Neomicina e em 11 casos não dispúnhamos de dados. Esses Algarismos concordam com os citados em estudos anteriores, de Nicholas⁴ e Suie⁵.

As curas e os fracassos do tratamento, no grupo que recebeu a combinação Fluorometolona-Neomicina, não pareceram estar relacionados aos

resultados do teste de sensibilidade à Neomicina (ver quadro 6). No Grupo que apresentava germes sensíveis à Neomicina houve um índice de cura de 83.3%. No outro grupo, os pacientes com germes resistentes à Neomicina ou com culturas negativas, ou nos quais não foram feitas culturas, o índice de cura foi 84.4%.

COMENTARIO

Os dados demonstram claramente que uma combinação de Fluorometolona e Neomicina, clínica e estatisticamente, é superior à Neomicina isolada no tratamento da conjuntivite bacteriana. No grupo que recebeu a nova formulação tornou-se evidente um índice de cura mais elevado e mais rápido que o observado na população que recebeu apenas o antibiótico. Igualmente, as manifestações de hipersensibilidade à Neomicina foram menos frequentes no grupo que recebeu a combinação que no grupo tratado com a medicação simples. A base dos achados bacteriológicos, parece não haver relação entre os resultados do tratamento e os testes de sensibilidade dos germes patogênicos à Neomicina.

Esses resultados indicam que o tratamento com Fluorometolona-Neomicina é garantido em casos de conjuntivite infecciosa, particularmente quando impossível ou pouco prático realizar culturas e estudos de sensibilidade ao antibiótico.

QUADRO 1 — Comparação de FML-NEO com NEOMICINA, no 10.º Dia

FML-NEO				
N.º de pacientes tratados	Eliminados	Curados	Período médio de cura (dias)	Transferidos ou ainda infectados
104	5	81 (83.51%)	4.5	16 (16.49%)

NEOMICINA

N.º de pacientes tratados	Eliminados	Curados	Período médio de cura (dias)	Transferidos ou ainda infectados
97	10	60 (68.97%)	6.5	27 (31.03%)

QUADRO 2 — Probabilidade relativa de cura em função dos dias de tratamento

Dias	Curados com Fml-Neo % relativa	Curados com Neomicina % relativa	Diferença % relativa
0	0.0	0.0	0.0
1	0.0	0.0	0.0
2	13.46	3.09	10.37
3	20.00	3.75	16.25
4	41.00	20.65	20.35
5	57.53	31.08	26.45
6	68.13	45.45	22.68
7	75.82	55.13	20.69
8	77.55	62.79	14.76
9	81.25	66.67	14.58
10	83.51	68.97	14.54

PROBABILIDADE DE CURA EM FUNÇÃO DOS DIAS DE TRATAMENTO

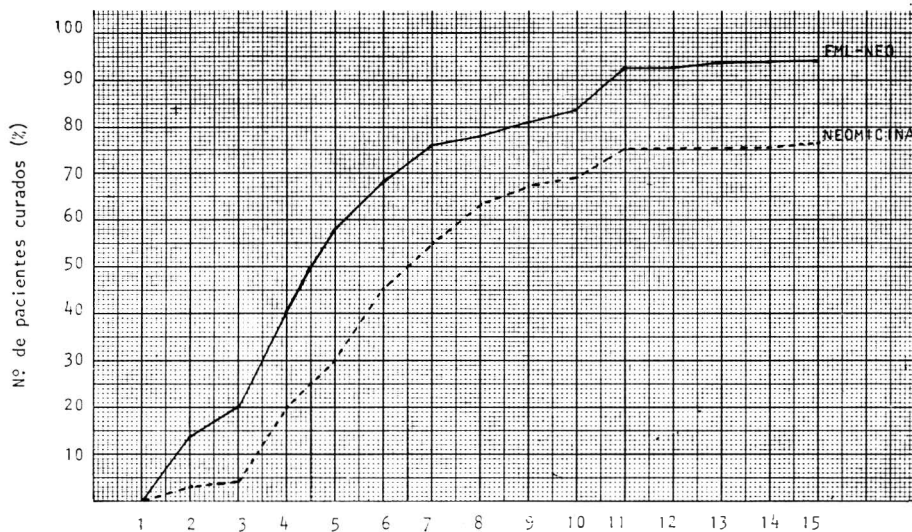


GRÁFICO 1

QUADRO 3 — Incidência de efeitos colaterais

EFEITOS COLATERAIS	FML-NEO			NEOMICINA		
	Tratados (total)	Efeitos Colaterais	%	Tratados (total)	Efeitos Colaterais	%
Sensibilidade à Neomicina ^a	104	4	3.8	97	11	11.3
Queimação		1			1	
Mau sabor		1				
Ardor e visão embaçada		1				
Sensação de areia					1	
“Elevação da pressão” ^b					1	
TOTAL	104	7	6.7	97	14	14.4

^a Um paciente adicional apresentou sensibilidade «discutível» quando tratado com FML-NEO. Outro, apresentou «possível» sensibilidade, quando tratado com Neomicina.

^b Este não é considerado um efeito colateral da Neomicina.

QUADRO 4 — Sinais de Alergia Microbiana

ESTUDO GLOBAL	N.º de pacientes examinados quanto a este sinal	N.º com achados Positivos	%
Ceratite punctata Sub-Estudo de 69 pacientes	201	56	28.0
Conjuntivite folicular	69	28	40.6
Ceratite punctata (Também incluída no estudo global)	69	20	29.0
Ulceração marginal	69	6	8.7
Flictenula	69	1	1.5

QUADRO 5 — Microrganismos significativos

MICROORGANISMO	NÚMERO
Staphylococcus species ^{a, b}	63
Diplococcus pneumoniae	7
Hemophilus species ^c	6
Proteus mirabilis ^b	2
Streptococcus species ^{b, c}	4
Bacilo de Kock-Weeks	1
Herellea grupo ^b	1
Neisseria gonorrhoea (G.C.)	1
Mimeia polymorpha ^b	1
Corynebacterium species ^b	1
Klebsiella species	1
TOTAL	88

^a Um destes germes é classificado nos dados brutos como «Staph. epidermidis», considerado patogênico na população.

^b Alguns dos germes testados normalmente não são considerados patogênicos mas foram incluídos a conselho de um bacteriologista por haverem sido cultivados de um olho clinicamente diagnosticado como apresentando conjuntivite bacteriana: por exemplo, Staph. albus (hemolítico), Alpha Strep — grupo Herellea, Proteus mirabilis, Mimeia polymorpha e Corynebacterium species.

^c Foram incluídos outros germes identificados apenas pela espécie pelas mesmas razões que em b — por exemplo: Hemophilus species, Streptococcus species grupo Herellea e Corynebacterium species.

QUADRO 6 — Testes de sensibilidade e resultados do tratamento com FML-NEO

	TOTAL FML-NEO	GRUPO A *	GRUPO B **
Pacientes tratados	99 ^a	54	45
N.º de curas	83	45	38
Porcentagem de curas	83.8%	83.3%	84.4%
Fracassos	16	9	7
Porcentagem de fracassos	16.2%	16.7%	15.6%

^a Não incluídos 5 pacientes que não retornaram para o follow-up.

* GRUPO A: pacientes com culturas positivas de germes sensíveis à Neomicina.

** GRUPO B: pacientes com culturas negativas (27), sem culturas (16) ou germes insensíveis à Neomicina (2).

BIBLIOGRAFIA

1. GOTTI, D. — «Some Aspects of the Treatment of the Inflammatory Component in Certain Infectious Diseases», in Silvestrini, B., e Tura, S. (eds.): *Inflammation, Aetiopathogenetic, Clinical and Therapeutic Problems*, Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968, págs. 159-167.
2. ARONSON, S., et al — «Corticosteroids in Infectious Ocular Diseases», in Kaufman, H. E. (ed.): *Ocular Anti-inflammatory Therapy*, Springfield: Charles C. Thomas, Publisher, 1970, págs. 14-27.
3. FAIRBAIRN, W. D. e THORSON, J. C. — Fluorometholone, Anti-Inflammatory and Intraocular Pressure Effects. *Arch. Ophthal.* 86:138-141 (agosto) 1971.
4. NICHOLAS, J. P. e GOOLDEN, E. B. — Bacteriologic Culture Results in Conjunctivitis, *Arch. Ophthal.* 75:639-641 (maio) 1966.
5. SUIE, T. — *Microbiology of the eye*, Rochester, Minn.: Amer. Acad. Ophthal. Otolaryn., 1958, pág. 52.

SUMMARY

A multi-clinic, double-blind investigation was conducted in 201 patients with bacterial conjunctivitis to compare neomycin with a new formulation combining neomycin and the topical steroid, fluorometholone. Clinical results and statistical evaluations indicated that the combination is superior to the antibiotic alone in treating bacterial conjunctivitis. The cure rate of the new formulation was significantly higher (84%) than that achieved with neomycin (69%). Patients who were treated with fluorometholone-neomycin achieved a more rapid recovery than those who were treated with the antibiotic only. Cure rates and treatment failures in the combination group could not be correlated with bacteriologic sensitivity cultures. Of the patients treated with neomycin alone, 11.3% had sensitivity reactions, whereas only 3.8% of those treated with the combination drug showed signs of hypersensitivity.