

*UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO*

*CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE*

*MESTRADO EM CIRURGIA*

*DISSERTAÇÃO MESTRADO*



NELISE DE PAIVA LUCENA

**SEGURANÇA DO MOXIFLOXACINO INTRACAMERAL APÓS CIRURGIA DE  
CATARATA:  
UM ESTUDO PROSPECTIVO**

RECIFE – PE

2017

NELISE DE PAIVA LUCENA

**SEGURANÇA DO MOXIFLOXACINO INTRACAMERAL APÓS CIRURGIA DE  
CATARATA:  
UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Dissertação do projeto de pesquisa  
apresentado para conclusão do  
Mestrado em Ciências da Saúde,  
Departamento de Cirurgia, da  
Universidade Federal de Pernambuco.

**Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira**

RECIFE – PE

2017

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4-1895

L935s Lucena, Nelise de Paiva.  
Segurança no moxifloxacino intracamerar após cirurgia de catarata: um estudo prospectivo / Nelise de Paiva Lucena. – Recife: o autor, 2017.  
69 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.  
Inclui referências e anexos.

1. Facemulsificação. 2. Endoftalmite. 3. Segurança. 4. Antibioticoprofilaxia. 5. fluoroquinolona. I. Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018-10)

NELISE DE PAIVA LUCENA

**SEGURANÇA DO MOXIFLOXACINO INTRACAMERAL APÓS  
CIRURGIA DE CATARATA:  
UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Dissertação do projeto de pesquisa apresentado para conclusão do Mestrado em Ciências da Saúde, Departamento de Cirurgia, da Universidade Federal de Pernambuco.

**Aprovado em: 18/12/2017**

Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira(presidente)

Instituição: CCS/UFPE

Assinatura:\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Thiago Freire Pinto Bezerra

Instituição: CCS/UFPE

Assinatura:\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Tiago Eugênio Faria e Arantes

Instituição: Fundação Altino Ventura

Assinatura:\_\_\_\_\_

RECIFE – PE

2017

*Dedico aos meus pais, fontes de amor e  
inspiração e ao meu marido,  
companheiro de vida e meu grande  
apoiador. Vocês são estímulo para que  
eu sempre busque novos horizontes.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao finalizar essa etapa tão importante, fica o real reconhecimento de que a caminhada jamais seria possível sozinha. Assim, os agradecimentos são inúmeros e as palavras para expressá-los insuficientes...

Agradeço à Deus, autor e mantenedor da minha vida, todo cuidado e orientação durante essa trajetória. À Ele toda honra e glória por essa vitória!

Agradeço aos meus amados pais. Ao meu pai Enio, que partiu de nós tão precocemente, mas nos deixou o legado de um homem honrado que sempre buscou o melhor para seus filhos, que incentivava o aprimoramento nos estudos e a busca constante na conquista de novos desafios. À minha mãe Germania, tão amorosa, forte e guerreira, exemplo de minha vida, agradeço pela presença sempre constante e pelo amor e apoio incondicionais. Vocês são minha maior fonte de inspiração!

Ao meu amado marido Nathan, companheiro na vida e na profissão, meu grande incentivador, aquele que comigo divide as pedras da caminhada e as estrelas das conquistas, muito obrigada pela paciência e por ser sempre meu ponto de equilíbrio.

Aos meus irmãos, Débora e Pablo, obrigada pela torcida e por se fazerem presentes, embora estejamos fisicamente afastados em alguns momentos.

Aos meus professores, amigos e familiares, agradeço a confiança e o carinho.

Ao meu querido professor e orientador, Dr. Rodrigo Lira, minha eterna gratidão por ter trilhado comigo essa jornada, por acreditar em mim, pela dedicação do seu valioso tempo ao ensino, por toda paciência e apoio. Seu exemplo de integridade e competência são espelhos para mim!

*“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.*

*Roger Von Oech*

## RESUMO

Estudar a segurança do uso do moxifloxacino intracamerar após 5 semanas da cirurgia de catarata. Foi incluída uma amostra prospectiva consecutiva de 1016 cirurgias de catarata. Os critérios de inclusão foram: pacientes com indicação de cirurgia de catarata,  $\geq 55$  anos e sem história de alergia a quinolonas. Foram excluídos pacientes abaixo de 55 anos de anos, alérgicos a fluoroquinolonas ou que tenham qualquer outra doença ocular que não a catarata. Os pacientes foram preparados para cirurgia com agente antisséptico tópico, a solução de iodopovidine a 5%. A técnica operatória foi a facoemulsificação com implante de lente intra-ocular. Uma seringa de 0,3 ml foi parcialmente preenchida com moxifloxacino. Os pacientes receberam 150  $\mu\text{g}$  / 0,03 mL de moxifloxacino através da incisão cirúrgica, no final da cirurgia. No pós-operatório, foi prescrito: (1) Moxifloxacino 0,5% 5 vezes por dia durante 1 semana e (2) acetato de prednisolona 1% 5 vezes ao dia durante 1 semana, seguido de 4 vezes ao dia durante 1 semana e, posteriormente, 2 vezes ao dia por 3 semanas. O desfecho primário foi a incidência de endoftalmite aguda. Os pacientes com dor, hipópio, reação de câmara anterior, vitreíte ou baixa acuidade visual, atribuídas à infecção receberam diagnóstico de endoftalmite bacteriana presumida. Os desfechos secundários, avaliados após 5 semanas, foram a alteração na contagem das células endoteliais da córnea (CCE), acuidade visual corrigida para distância (AVCD) e a pressão intraocular (PIO). As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon de amostras relacionadas. O valor de P foi bicaudal para PIO e unicaudal para acuidade visual e contagem de células endoteliais da córnea. O significado estatístico foi estabelecido no nível de 0,05. A idade média foi de 67, desvio padrão de 5 anos (intervalo entre 58 a 81 anos). 56,2% eram do sexo feminino. Não houve nenhum caso de endoftalmite. A AVCD média pré-operatória foi  $\approx 0,25$  e o pós-operatória foi de  $\approx 0,80$ . A mudança média na CCE foi de -10,3%. Não houve diferença de PIO. Não foram observados eventos adversos relacionados ao estudo.

Conclusão: Os resultados sugerem que o moxifloxacino é uma opção segura para o uso intracamerar após a cirurgia de catarata.

**Palavras-chaves:** Facoemulsificação. Endoftalmite. Segurança. Antibioticoprofilaxia. Fluoroquinolona.

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study was to determine the safety of moxifloxacin for five weeks after cataract surgery.

**Methods:** A prospective consecutive sample of 1,016 cataract surgeries was considered. The inclusion criteria were patients with indication for cataract surgery, at least 55 years of age, and no history of allergy to quinolones. Patients were prepared for surgery using a 5% diluted povidone solution as a topical antiseptic agent. The operative technique was phacoemulsification with intraocular lens implantation. A 0.3-mL syringe was partially filled with MFLX. The patients received 150 µg/0.03 mL of moxifloxacin through the surgical incision at the end of the surgery. Postoperatively, patients were prescribed: (1) Moxifloxacin 0.5% eyedrops 5 times daily for 1 week, and (2) 1% prednisolone acetate eyedrops 5 times daily for 1 week, followed by 4 times daily for 1 week and, subsequently, 2 times daily for 3 weeks. The primary outcome was incidence of acute endophthalmitis. Patients presenting with pain, hypopyon, a cloudy anterior chamber, vitreitis, or loss of vision attributed to infection were given a diagnosis of presumed bacterial endophthalmitis. The secondary outcomes were mean changes from baseline to 5 postoperative weeks in corneal endothelial cell density (CECD), corrected distance visual acuity (CDVA) and intraocular pressure (IOP). Continuous variables were compared using the Wilcoxon Signed Rank test. The *p* value was two-tailed in the case of IOP and was one-tailed in the cases of visual acuity and CECD. Statistical significance was set at 0.05.

**Results:** The mean age was 67±5 years (with a range from 58 to 81 years), and 56.2% of the patients were female. There were no cases of endophthalmitis. The average preoperative CDVA was ≈0.25, and the postoperative mean CDVA was ≈0.80. The mean change in CECD was -10.3%. There was almost no difference in IOP. No study-related adverse events were observed.

**Conclusion:** The results suggest moxifloxacin is a safe option for intracameral use after cataract surgery.

**Keywords:** Phacoemulsification. Endophthalmitis. Safety. Antibiotic prophylaxis. Fluoroquinolone.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Estrutura Molecular do Moxifloxacino.....	38
<b>Figura 2:</b> Gráfico representando a CCE (cel/mm) no pré e pós-operatório.....	55
<b>Figura 3:</b> Gráfico representando a AVCD (ETDRS lettersScore).....	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Mudança a linha de base no pós-operatório (5 semanas) em pacientes que fizeram uso do Moxifloxacino intracameral após cirurgia de catarata.....	54
--	----

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

<b>AVCD</b>	Acuidade Visual Corrigida para distância
<b>CCE</b>	Contagem de Células endoteliais da córnea
<b>CIM90</b>	Concentrao inibitória mínima
<b>CPM</b>	Concentrao de preveno de mutante
<b>EMCS</b>	Edema Macular Clinicamente Significante
<b>ESCRS</b>	Sociedade Européia de Catarata e Cirurgia Refrativa
<b>EVS</b>	Estudo da vitrectomia na endoftalmite
<b>HOCV</b>	Vasculite hemorrágica oclusiva da retina
<b>IC</b>	Intracameral
<b>LIO</b>	Lente Intraocular
<b>MFLX</b>	Moxifloxacino
<b>MRSA</b>	<i>Estafilococcus aureus resistentes a meticilina</i>
<b>MRSE</b>	<i>Streptococcus Epidermidis resistentes a meticilina</i>
<b>PCR</b>	Reao em cadeia de polimerase
<b>PIO</b>	Pressão Intraocular
<b>PVPI</b>	Iodopovidona
<b>TASS</b>	Síndrome Tóxica do Segmento Anterior
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre esclarecido

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 CATARATA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA .....	17
2.2 ENDOFTALMITE: A MAIS TEMIDA COMPLICAÇÃO PÓS FACECTOMIA.....	18
2.3 ENDOFTALMITE: MEDIDAS PROFILÁTICAS .....	27
2.4 ENDOFTALMITE: ANTIBIÓTICOS INTRACAMERAIS .....	31
<b>2.5 MOXIFLOXACINO</b> .....	<b>38</b>
<b>3 OBJETIVO:</b> .....	<b>47</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	48
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	48
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>48</b>
4.1 MATERIAIS .....	49
4.2 MÉTODOS .....	49
4.2.1 Local do estudo: .....	49
4.2.2 Tipo de estudo:.....	49
4.2.3 População do estudo:.....	49
4.2.4 Procedimentos técnicos: .....	50
4.2.5 Variáveis analisadas: .....	51
4.2.6 Tamanho da amostra: .....	52
4.2.7 Análise estatística:.....	52
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>56</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>60</b>
<b>ANEXO - Parecer consubstanciado do CEP</b> .....	<b>67</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A catarata relacionada à idade é uma das principais causas de deficiência visual em todo o mundo <sup>(1)</sup>, representando quase metade (47,8% ou 17,7 milhões) de todas as causas de cegueira<sup>(2-4)</sup>. Com o envelhecimento da população, tem ocorrido um crescente aumento da prevalência de catarata, estima-se uma duplicação do número de pessoas com idade superior a 65 anos até 2020 <sup>(5)</sup> e em 2050, as projeções apontam para um contingente de mais de dois bilhões de idosos, o que constituirá 22% da população<sup>(6)</sup>. Assim, o volume de cirurgias de catarata vem aumentando dramaticamente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, sendo a facectomia um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados no mundo <sup>(1)</sup>.

Apesar da cirurgia de catarata ser considerada um procedimento seguro e resultar normalmente em um desfecho visual favorável, ela não é isenta de complicações<sup>(7)</sup>. Pode ocorrer edema de córnea, dobras na membrana de Descemet, ruptura de cápsula posterior, perda vítrea e endoftalmite<sup>(8)</sup>. A complicação mais temida é a endoftalmite pós-operatória, por resultar na maioria das vezes em resultados visuais muito pobres <sup>(7)</sup> e o tratamento ser bastante desgastante, necessitando frequentemente de cirurgia adicional e até hospitalização, o que leva a sofrimento e perda de qualidade de vida do paciente<sup>(9)</sup>.

A endoftalmite pós-operatória é uma afecção inflamatória do olho, presumidamente infecciosa causada por agentes microbianos, bactérias ou fungos. Ela pode se apresentar de forma aguda e virulenta ou ter uma apresentação tardia, mais crônica<sup>(10)</sup>.

As principais bactérias identificadas na endoftalmite pós-operatória aguda em países ocidentais incluem: Entre os Gram – positivos, encontramos o *Staphylococcus coagulase-negativa* (*S. epidermidis*), seguido pelo *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus β-hemolítico*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus alfa-hemolítico*, incluindo *S. mitis* e o *S. salivarius*; dentre os gram-negativos ganham destaque *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, além dos fungos (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*). O espectro varia em casos de endoftalmite crônica, sendo o *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*, *S. epidermidis* e fungos os agentes mais comumente isolados<sup>(10,11)</sup>.

Por ser uma complicação de graves consequências, vários esforços têm sido feitos para evitá-la. Até recentemente, apenas uma intervenção, a aplicação pré-operatória de uma solução de

iodopovidine a 5% no saco conjuntival, tinha provado benefício clínico como profilaxia para a endoftalmite pós operatória<sup>(12)</sup>.

Atualmente, um amplo espectro de estudos tem mostrado que a via de administração de antibióticos pode ser crítica na determinação da eficácia na profilaxia da endoftalmite<sup>(13)</sup>. Iniciou-se então o uso do antibióticos intracamerais. Houve vários estudos com o uso da vancomicina, mas não houve nenhuma prova forte de que a vancomicina previne a endoftalmite<sup>(14)</sup>. Além disso, Axer-Siegel e colaboradores mostraram que a vancomicina aumentou o risco de edema macular cistóide clinicamente significativo (EMCS) após a cirurgia de catarata<sup>(15)</sup>. Além disso, devido à sua potência, a vancomicina geralmente deve ficar reservada para o tratamento de infecções que não são eficientemente tratáveis por outras drogas<sup>(15)</sup>. Foram levantadas questões sobre o surgimento de enterococos resistentes a vancomicina, um aumento da resistência intermediária à vancomicina em *estafilococos coagulase-negativo* (SCN) e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSE)<sup>(11)</sup>. Essas questões e a falta de provas científicas da eficácia da vancomicina fizeram com que ela fosse desencorajada na profilaxia da endoftalmite. Recentemente, em 3 de outubro de 2017, o FDA emitiu uma nota alertando sobre não usar vancomicina para prevenção de endoftalmite após cirurgias de catarata. Na semana anterior eles adicionaram a bula da vancomicina o risco de desenvolvimento de grave vasculite hemorrágica oclusiva da retina (HOCV), que pode levar a cegueira<sup>(16,17)</sup>.

Um estudo de referência, realizado pela Sociedade Europeia dos Cirurgiões de Catarata e Cirurgia Refrativa (ESCRS), prospectivo, controlado por placebo teve o objetivo de avaliar a efeito profilático da cefuroxima intracameral na incidência de endoftalmite pós-operatória. Observou-se que o risco de endoftalmite em pacientes que receberam injeção intracameral de cefuroxima na conclusão da cirurgia de catarata foi 5 vezes menor do que os que não receberam. O achado foi reafirmado por vários outros estudos<sup>(18)</sup>.

No entanto, apesar dos promissores resultados na redução das taxas de endoftalmite o uso da cefuroxima intracameral apresenta limitações pois, na maioria dos locais, está disponível apenas numa preparação sistêmica que precisa ser reconstituída com solução salina antes de ser injetada no olho<sup>(19)</sup>. A reconstituição do fármaco pode aumentar o risco da Síndrome Tóxica do Segmento Anterior (TASS) e pode causar importante dano endotelial se ocorrer inadvertidamente um erro de diluição e uma concentração inadequada do medicamento for injetada no olho<sup>(20)</sup>.

Diante das referidas limitações, o moxifloxacino (MFLX) surge como uma alternativa eficaz e segura para uso intracameral, apresentando ainda um amplo espectro de ação contra Gram +, Gram -, microrganismos atípicos e anaeróbios<sup>(21)</sup>. Moxifloxacino é uma fluoroquinolona sintética de quarta geração com peso molecular de aproximadamente 437.9 Dáltons. A solução oftálmica (Vigamox, Alcon®) é isotônica, livre de conservantes e formulada em pH 6.8, com uma osmolaridade de aproximadamente 290 mOsm/kg, ambos os valores dentro do intervalo compatível para seres humanos (pH 6.5 a 8.5 e osmolaridade de 200 a 400 mOsm/kg). Outra importante vantagem é que a solução já vem comercialmente pronta para uso oftalmológico não necessitando de nenhuma preparação adicional para uso intracameral, reduzindo o risco de TASS<sup>(22,23)</sup>.

O moxifloxacino possui um efeito bactericida rápido, bem como uma estrutura molecular única que o confere baixa suscetibilidade ao desenvolvimento de resistências nas bactérias implicadas na endoftalmite. Os níveis de moxifloxacino no humor aquoso excedem a concentração inibitória mínima (CIM90) para as bactérias comumente isoladas na endoftalmite pós-operatória e também a concentração de prevenção de mutante (CPM), tipicamente 8-10 vezes superior a CIM90 para as fluoroquinolonas<sup>(24)</sup>.

Regimes terapêuticos usuais do moxifloxacino, como uma gota administrada quatro vezes ao dia, mesmo com uma dose adicional, produz níveis terapêuticos da droga de até 1.9 mg/ml no humor aquoso, valor superior ao CIM90 contra a maioria dos patógenos oculares; no entanto, estes níveis podem não atingir o CPM, aumentando as chances de indução de resistência<sup>(23,25,26)</sup>.

No entanto, uma única dose de cloridrato de moxifloxacino a 0,5% quando injetada diretamente na câmara anterior excede em aproximadamente 100-500 vezes a concentração obtida com o tratamento tópico. Altos níveis da droga, além de aumentarem seu efeito bactericida, inibem o desenvolvimento de resistência bacteriana, o que tem tornado a injeção intracameral uma via de administração de drogas bastante promissora na oftalmologia<sup>(23,24,26)</sup>.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CATARATA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que existem cerca de 314 milhões de pessoas com deficiência visual em todo mundo, dos quais 269 milhões têm baixa visão e 45 milhões são cegos<sup>(2,4)</sup>. Esse número alarmante de pessoas com deficiência visual, representa riscos a saúde física e mental do indivíduo, com aumento das chances de lesões corporais involuntárias, retraimento social, depressão e até um aumento da mortalidade, além de também causar um enorme fardo social e econômico a sociedade<sup>(27)</sup>.

O número de indivíduos com deficiência visual e cegueira tem aumentado nos EUA e ao redor do mundo devido ao envelhecimento da população, como mostram os atuais dados demográficos<sup>(27)</sup>. A catarata relacionada a idade constitui a principal causa de cegueira e é responsável por 39,1% dos casos de cegueira (quando incluídos erros refracionais) e 47,8% da cegueira (excluindo erros de refração). Globalmente, é responsável por um contingente de 17,7 milhões de cegos<sup>(2-4)</sup>. No entanto, a distribuição desse problema é grosseiramente desigual entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em países desenvolvidos, os casos de cegueira relacionados a catarata correspondem a apenas 5%, mas nos países em desenvolvimento é responsável por cerca de 50% das causas de cegueira<sup>(4,28)</sup>.

Com esse envelhecimento da população, a catarata tem ocorrido com crescente prevalência, estima-se uma duplicação do número de pessoas com idade superior a 65 anos até 2020 e em 2050, as projeções apontam para um contingente de mais de dois bilhões de idosos, o que constituirá 22% da população. Assim, o volume de cirurgias de catarata vem aumentando dramaticamente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento<sup>(6)</sup>.

A facectomia é uma das intervenções com melhor custo-benefício, sendo um dos procedimentos eletivos mais realizados em muitos países ocidentalizados<sup>(7)</sup>. A técnica cirúrgica evoluiu ao longo do tempo, da extração da catarata intracapsular à moderna cirurgia de facoemulsificação. O uso da técnica intracapsular diminuiu com o advento da extração extracapsular da catarata com posterior cirurgia que possibilitava o implante da lente intraocular. Essa evolução permitiu várias vantagens aos pacientes com melhores resultados visuais e também da qualidade de vida<sup>(4)</sup>. Nas últimas 4 décadas a cirurgia de catarata foi submetida a um refinamento técnico marcável, com grandes avanços, cuidados pós-operatórios mais simplificados e rápida recuperação visual. No final da década de 1980,

iniciou-se o aprimoramento da atual arte da cirurgia de facoemulsificação. A incisão auto selante em córnea clara foi introduzida pela primeira vez por I. Howard Fine, MD em 1992, desde então aumenta-se a popularidade da incisão auto selante em córnea clara, sobre as incisões com túnel escleral. Assim, hoje temos notável melhora nos instrumentais utilizados, diminuição do tempo cirúrgico, facoemulsificação com pequenas incisões, sem suturas, menor indução de astigmatismo e o implante de lentes dobráveis que favoreceram o refinamento da técnica cirúrgica<sup>(1)</sup>.

No entanto, apesar da cirurgia de catarata ser considerada um procedimento seguro e resultar normalmente em um desfecho visual favorável, ela não é isenta de complicações<sup>(7)</sup>. Pode ocorrer edema de córnea, dobras na membrana de Descemet, ruptura de cápsula posterior, perda vítrea e endoftalmite<sup>(8)</sup>.

## 2.2 ENDOFTALMITE: A MAIS TEMIDA COMPLICAÇÃO PÓS FACECTOMIA

A complicação mais temida é a endoftalmite pós-operatória, por resultar na maioria das vezes em resultados visuais muito pobres e o tratamento ser bastante desgastante, necessitando frequentemente de cirurgia adicional e até hospitalização, o que leva a sofrimento e perda de qualidade de vida do paciente, além de seu tratamento ser bastante oneroso para o sistema de saúde<sup>(7,9)</sup>.

Dados do estudo multicêntrico da Sociedade Europeia de Catarata e Cirurgia refrativa (ESCRS), mostraram que 17% do pacientes que apresentaram endoftalmite tiveram acuidade visual pior ou igual a 20/200 e 48,3% tiveram acuidade final pior ou igual a 20/40<sup>(29)</sup>.

A endoftalmite exógena, pós-operatória é uma afecção inflamatória do olho, presumidamente infecciosa, causada por agentes microbianos, bactérias ou fungos. Ela pode se apresentar de forma aguda e virulenta, manifestando-se até 6 semanas do procedimento cirúrgico, dita endoftalmite aguda, ou ter uma apresentação tardia, mais crônica, com sinais e sintomas aparecendo após 6 semanas. Existe ainda a endoftalmite que pode surgir de fontes endógenas e a infecção acomete secundariamente o olho e também endoftalmite pós cirurgias glaucomatosas, mas essas condições envolvem um espectro de bactérias, apresentações clínicas e diretrizes de manejo substancialmente diferentes da endoftalmite após a cirurgia de catarata<sup>(10)</sup>.

A gravidade e o curso clínico da endoftalmite pós-operatória está relacionada à virulência do inóculo, bem como ao tempo para o diagnóstico e ao estado imune do paciente. O processo infeccioso passa por uma incubação inicial, fase que pode ser clinicamente indetectável durando uma média de 16-18 horas, durante o qual aumenta a proliferação das bactérias e ocorre a quebra da barreira aquosa; seguido de exsudação de fibrina e infiltração celular por granulócitos neutrofílicos<sup>(1)</sup>. A fase de incubação varia com o microrganismo infectante e com outros fatores como a produção de toxinas sendo, por exemplo, de 10 min para o *S. aureus* e *Ps. Aeruginosa* e até 5 horas para o *Propionibacterium spp.* Para o microrganismo mais comum, o *S. epidermidis*, o período de incubação pode durar até 3 dias, antes que a infiltração atinja seu pico. Após a fase de incubação, ocorre a fase de aceleração e, finalmente, uma fase destrutiva da infecção se desenvolve. A fase de aceleração segue a infecção primária do segmento posterior e leva à inflamação da câmara anterior e a uma resposta imune com macrófagos e linfócitos que se infiltram na cavidade vítrea em cerca de 7 dias<sup>(1)</sup>. Nos 3 dias após a infecção intraocular, anticorpos específicos podem ser detectados; estes ajudam a eliminar o agente causador através da opsonização e fagocitose dentro de 10 dias. Consequentemente, os resultados laboratoriais podem ter resultado negativo, mesmo que uma grave inflamação e infecção esteja ocorrendo dentro do olho. Os mediadores inflamatórios, especialmente as citocinas, recrutam ainda mais leucócitos, o que pode aumentar os efeitos destrutivos com lesão da retina e proliferação vitreorretiniana<sup>(1)</sup>.

Com relação ao quadro clínico, a endoftalmite na sua forma aguda é marcada por intensa inflamação intraocular, maior que o esperado para uma evolução pós-operatória típica. Pacientes com endoftalmite pós-operatória aguda tipicamente apresentam, até dentro de 2 semanas após cirurgia, dor progressiva, redução da acuidade visual e intensa fotossensibilidade. Os achados ao exame físico da endoftalmite aguda não são sutis, apresentam edema palpebral, injeção conjuntival, quemose, reação de câmara anterior, com inflamação que varia de celularidade excessiva, até presença de hipópio. A presença de células vítreas é característica. A baixa da visão na endoftalmite aguda está associada ao edema de córnea, inflamação da câmara anterior e posterior, vasculite retiniana, hemorragia e inflamação. Infecções mais graves estão correlacionadas com perda do reflexo vermelho e acuidade visual menor que movimento de mãos. Pacientes que apresentam inflamação do segmento anterior agudo e sem vitreíte, especialmente nas primeiras 12 a 48 horas após a

cirurgia, pode ter o diagnóstico mais provável de TASS (Síndrome Tóxica do Segmento Anterior) do que a endoftalmite<sup>(30,31)</sup>.

A endoftalmite crônica pode ter atraso no diagnóstico porque os sintomas são mais sutis.

Os pacientes podem relatar dor leve e fotossensibilidade que podem ser mascarados pelo uso de corticosteróides pós-operatórios. Ao exame oftalmológico, esses pacientes podem ter apenas reação na câmara anterior e vítreas leves e raramente também poderão apresentar precipitados ceráticos. Uma placa branca fibrosa na superfície posterior da lente configura a apresentação clássica nos casos de endoftalmite por *P. acnes*, e inflamação resistente de início recente após capsulotomia com laser de neodímio: ítrio-alumínio-garnet (ND: YAG) pode sugerir a infecção, presumivelmente devida à liberação dos organismos de baixa virulência previamente sequestrados dentro do humor vítreo<sup>(30,31)</sup>.

Os guidelines do ESCRS para prevenção e tratamento de endoftalmite após cirurgia de catarata afirmam que os microrganismos infectantes no pós-operatório de catarata que podem causar a endoftalmite, podem ser originários do ambiente, dos instrumentais cirúrgicos e também podem ser específicos do paciente, dentre outros meios. Eles detalham ainda que a etiologia de microrganismos que infectam o olho durante a cirurgia de catarata incluem os seguintes<sup>(10)</sup>:

- A própria flora da superfície ocular do paciente. A maioria dos contaminantes durante e mesmo depois da cirurgia podem ser isolados na própria flora da superfície ocular do paciente. A autoadministração dos antibióticos tópicos no pós-operatório precoce e os hábitos pessoais do paciente também desempenham um papel durante este período crítico de cicatrização de feridas<sup>(10)</sup>.
- Infecção decorrente dos instrumentais cirúrgicos, tubulação de ar ou o próprio ambiente cirúrgico. Medidas necessárias para assegurar a esterilidade da sala cirúrgica, fluxo de ar e dos instrumentais devem rigorosamente fiscalizados<sup>(10)</sup>.
- Complicações cirúrgicas. As complicações cirúrgicas são um fator de risco conhecido para a endoftalmite. Embora o olho esteja protegido em algum grau por barreiras oculares que conferem um "privilegio imunológico", se comprometida (por exemplo, por um defeito capsular intraoperatório com perda vítreo) o risco de endoftalmite pode aumentar até 10 vezes ou mais<sup>(10)</sup>.
- Cicatrização de feridas pobre ou retardada. Cicatrização tardia das feridas operatórias

aumenta o risco de infecção. As incisões da córnea podem permitir a entrada de fluido de superfície ocular mesmo após hidroselagem. Um fluxo de líquido da superfície ocular pode ocorrer no pós-operatório, permitindo acesso da flora da superfície a parte interna do olho<sup>(10)</sup>.

- Pacientes que apresentam pré-operatório com blefarites e inflamação ou infecção das pálpebras constituem risco aumentado para endoftalmite. Vale a pena mencionar que os pacientes atópicos e aqueles com rosácea tem alteração da flora conjuntival e das pálpebras, com maior preponderância de *Staphylococcus aureus*. Esses pacientes devem ser submetidos a tratamento para a blefarite antes cirurgia de catarata com terapia antibiótica adequada<sup>(10)</sup>.

O risco de endoftalmite é maior em pacientes idosos<sup>(32)</sup>, em pacientes com deiscência das incisões<sup>(14)</sup>, após ruptura posterior da cápsula posterior e em pacientes que utilizam imunossupressores<sup>(33)</sup>.

As taxas de incidência da endoftalmite tem flutuado nos últimos 50 anos, juntamente com os avanços nas técnicas cirúrgicas, da facectomia intracapsular sem sutura, facectomia intracapsular com sutura, facectomia extracapsular com implante de LIO e suturas, a facoemulsificação, inicialmente com aumento de incisão para acomodar lentes intraoculares rígidas, depois da facoemulsificação com lentes intraoculares de pequena incisão. A melhoria do equipamentos cirúrgicos como os microscópios e facoemulsificadores também contribuíram substancialmente para a melhoria na qualidade geral do procedimento cirúrgico<sup>(10)</sup>.

No início do século XX, a incidência da endoftalmite após a cirurgia de catarata foi bastante alta, aproximadamente 10%. O advento da extração extracapsular de catarata usando uma incisão escleral ou limbar, juntamente com melhorias da higiene, reduziu esta taxa de infecção (1970-1990) para aproximadamente 0,12% na Europa e 0,072% nos Estados Unidos. Na década entre 1990 e 2000, relatou-se que as taxas de endoftalmite variaram muito, aumentando de fato após a introdução da facoemulsificação e das incisões em córnea clara, com alguns estudos retrospectivos mostrando taxas de relatório entre 0,3 a 0,5%<sup>(10,34)</sup>.

Sendo assim, além dos fatores já descritos, a técnica de facoemulsificação com incisão em córnea clara é historicamente associada ao aumento na incidência de endoftalmite devido a alterações pós-operatórias na pressão intraocular que podem gerar sucção e subsequente influxo de fluidos e partículas extraoculares para o interior da câmara anterior<sup>(1,10)</sup>. Ocorreu

um aumento estatisticamente significativo do risco de endoftalmite associado as incisões em córnea clara, bem marcante entre 1992 a 2003, quando comparadas com outros tipos de incisão. Taban et al. em 2005, mostraram em uma grande metanálise que a incidência de endoftalmite após a cirurgia de catarata estava em declínio desde o início dos anos 1960 até 1992, quando a incisão em córnea clara foi introduzida, momento em que estatisticamente houve um significativo aumento nessa incidência, sendo observadas elevadas taxas da infecção quando comparadas às taxas encontradas com as incisões em túnel escleral (0,189% *versus* 0,074%)<sup>(1,10)</sup>.

Teorias para explicar o aparecimento mais frequente dessa temida complicação são centradas na estabilidade da ferida cirúrgica porque a integridade é considerada um fator crítico. Demonstrou-se que o período de cicatrização é mais prolongado nas incisões em córnea clara que nas incisões limbares e em túnel escleral. Além disso, problemas com as incisões em córnea clara podem não ser prontamente aparentes no intraoperatório. A integridade da ferida pode variar em função da pressão intraocular e já é sabido que a pressão intraocular pode variar no pós-operatório. O paciente pode espremer as pálpebras ou mesmo o piscar normal de forma inconsciente, já tendo sido demonstrado que isso pode causar amplas variações de PIO em humanos e animais<sup>(1,35)</sup>.

Para incisões limbares e esclerais, a cicatrização ativa da ferida começa dentro de 48 horas da cirurgia. A fase inicial é caracterizada pelo crescimento de tecido vascular episcleral. Nas semanas subsequentes, este tecido preenche toda a incisão, criando um tampão fibrovascular. Após 2 anos ocorre remodelação, resultando na reorientação das fibras de colágeno presentes na cicatriz; estas tornar-se-ão paralelas ao colágeno escleral existente. Concorrentemente, a vascularização e a celularidade diminuem<sup>(1,35)</sup>.

A cicatrização das incisões corneanas, por sua vez, ocorre por meio do crescimento interno de ceratócitos que inicialmente estarão orientados paralelamente à incisão e, portanto, perpendiculares às lamelas do estroma corneano. Em comparação ao processo de cicatrização das incisões limbares e esclerais, a cicatrização corneana é muito mais lenta e produz uma incisão mais frágil, e, por isso, mais susceptível à deiscência<sup>(1,35)</sup>. Essas descobertas, embora fortes, ainda não são conclusivas, mas podem e devem justificar o uso de suturas caso haja qualquer dúvida sobre a auto selagem da incisão corneana<sup>(36)</sup>.

As conclusões apontam agora para que, na realidade, as taxas de endoftalmite variam entre as regiões do mundo, centros cirúrgicos e populações. Elas apresentam diferenças globais marcantes, variando substancialmente entre os diferentes continentes, entre os países vizinhos

e até dentro do próprio país<sup>(7)</sup>. A média das taxas de endoftalmite relatadas na África e América do Sul é de 1 para 315-368 cirurgias, respectivamente (0,32% na África do Sul segundo van der Merwe et al., 2012<sup>(37)</sup> e 0,30% no Brasil, segundo Melo et al., 2010<sup>(38)</sup>). Os níveis dentro da Europa também tem grande variação, até níveis tão baixos como 0,3 para 1000 cirurgias na Suécia<sup>(7,34)</sup> até 7 para cada 1000 cirurgias na França<sup>(7,39)</sup>.

As principais bactérias identificadas na endoftalmite pós-operatória aguda em países ocidentais incluem: Bactérias Gram - positivas, descritas com uma frequência variável em diversas séries. O resultado visual pode ser especialmente pobre com infecções por cepas virulentas de estreptococos que exsudam exotoxinas e bactérias Gram-negativos, tais como as *Pseudomonas aeruginosa*, embora esta última ocorra menos frequentemente nos países ocidentais<sup>(10)</sup>. De forma mais detalhada, segundo o EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study), 94,2% dos casos de endoftalmite com cultura positiva envolvem bactérias Gram-positivas; 70% dos gram-positivos isolados foram *Staphylococcus coagulase-negativa* (*S. epidermidis*), 9,9% foram *S. aureus*, 9,0% foram o grupo dos *Streptococcus*, 2,2% correspondia aos *Enterococcus* e 3,0% eram outras espécies Gram-positivas. As espécies Gram-negativas estavam envolvidas em 5,9% de todos os casos<sup>(40)</sup>.

Ratificando essas informações, os Guideline da ESCRS 2013, mostraram que os microrganismos mais comumente implicados na endoftalmite pós-catarata são: Entre os Gram-positivos, em 33-77% dos casos, encontramos o *Staphylococcus coagulase-negativa* (*S. epidermidis*), seguido pelo *Staphylococcus aureus* com cerca de 10-21% e com 9-19% temos o *Streptococcus β-hemolítico*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus alfa-hemolítico*, incluindo *S. mitis* e o *S. salivarius*; dentre os gram-negativos ganham destaque *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, com uma prevalência entre 6-22%, além dos fungos (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*), que atingem até 8% dos casos. O espectro varia em casos de endoftalmite crônica, sendo o *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*, *S. epidermidis* e fungos os agentes mais comumente isolados<sup>(10)</sup>.

No entanto, a etiologia da endoftalmite no pós-operatório pode variar nas mais diversas regiões do mundo. Por exemplo, em países como a Índia e a China, a porcentagem de Gram-negativos e fungos são relativamente mais altas do que na Europa. Uma pesquisa da Índia informou que as bactérias Gram-positivas representaram apenas 53% das bactérias implicadas na endoftalmite pós operatória; 26% eram gram-negativos e 17% foram fungos (30). Além disso, na Europa, uma maior taxa de infecções estreptocócicas é relatada em comparação com os EUA<sup>(10)</sup>.

Vale ainda a discussão sobre a questão da infecção potencial por *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) e *Streptococcus Epidermidis* resistentes a meticilina (MRSE), que vem ganhando atenção à medida que mais dessas cepas resistentes aparecem e são isoladas em casos de Endoftalmite por todo o mundo. Em 2010, Major et al. do Bascom Palmer Eye Institute, EUA, informaram que o MRSA foi recuperado em 41% de 32 casos de endoftalmite causados por *Staphylococcus aureus* (após várias cirurgias oculares) em uma série retrospectiva datada de 1º de janeiro de 1995 até 1º de janeiro de 2008<sup>(10)</sup>.

Os relatórios dos guidelines da ESCRS 2013 enfatizam ainda a necessidade da compreensão da susceptibilidade local. As medidas na Europa para conter infecção por MRSA incluem triagem para pacientes de risco, como pacientes internados e aqueles em cuidados crônicos, embora a maioria dos pacientes ambulatoriais não sejam regularmente submetidos à triagem para MRSA. A droga atual de escolha para tratamento de infecção por MRSA /MRSE é a vancomicina, mas seu uso profilático é desencorajado, sendo a vancomicina reservada apenas para tratamento. No entanto, onde um paciente é conhecido por transportar MRSA e requer cirurgia de catarata, a vancomicina intracameral é usada em alguns centros e parece justificado nesta circunstância. Embora nem a cefuroxima nem as fluoroquinolonas sejam indicadas para tratamento de MRSA / MRSE, existe a possibilidade de que altas concentrações aplicadas possam exercer um efeito contra cepas não classificadas como suscetíveis por laboratório, embora não exista tal orientação. É importante lembrar ainda que a antissepsia pré-operatória da superfície ocular com iodopovidona (Pvpi) ou clorexidina, são elementos essenciais da profilaxia. Embora não pareçam exibir atividade contra MRSA / MRSE<sup>(10)</sup>.

O diagnóstico diferencial dessa inflamação aguda tão grave, a endoftalmite, no período pós-operatório imediato inclui a TASS, trauma cirúrgico, presença de fragmentos de núcleo e córtex cristalino no vítreo e síndromes uveíticas. O diagnóstico diferencial da endoftalmite crônica inclui a endoftalmite endógena e a síndrome mascarada. Embora a distinção clínica entre essas condições possa ser difícil, a infecção deve ser sempre descartada pelo alto risco de perda de visão severa<sup>(30)</sup>.

Idealmente, o tratamento da endoftalmite pós-operatória aguda deve ser imediata e adaptada para a sensibilidade antibióticas específicas do organismo. No entanto, embora os sintomas e achados clínicos possam ser correlacionados com a gravidade da infecção, eles não permitem que se diferencie entre os diversos agentes infecciosos possíveis. Por isso, os antibióticos de amplo espectro devem ser usados, de forma a cobrir uma ampla gama de possíveis

microrganismos, sem aguardar o tempo para que os resultados das culturas de materiais vítreos estejam prontos<sup>(30)</sup>.

Conforme estabelecido pelo EVS<sup>(40)</sup>, o tratamento inicial da endoftalmite aguda pós operatória consiste em dois passos: Coleta de material para cultura e administração de antibióticos. O vítreo é o material preferido para ser coletado, em comparação com o humor aquoso, porque estudos mostram que a chance de crescimento de microrganismos em cultura é duas vezes maior no vítreo (54,9% versus 22,5%)<sup>(30,41)</sup>. Se a técnica para a biópsia é a vitrectomia com duas ou três portas, a linha de infusão deve ser anexada a um filtro e este após deve ser mandado para cultura. Os meios de culturas incluem Ágar chocolate e Sabour e o tioglicolato líquido. A coloração pelo Gram pode ajudar a identificar uma infecção e classificar o microrganismo, mas a coloração para Gram negativos tem mostrados resultados de cultura pobres<sup>(11,30)</sup>.

O estudo do EVS, realizado nos Estados Unidos de 1990 a 1995, liderados por Bernard Doft MD, com o apoio do National Eye Institute (NEI) teve como objetivo: investigar o papel da vitrectomia via pars plana no combate as bactérias envolvidas na endoftalmite pós-operatórias; determinar o papel da injeção intravenosa de antibióticos e determinar quais fatores, além do tratamento, poderiam prever os resultados após endoftalmite pós operatória bacteriana<sup>(10)</sup>.

O estudo distribuiu aleatoriamente pacientes que desenvolveram endoftalmite aguda após cirurgia de catarata, em um dos 4 grupos de tratamento, para avaliar o papel da vitrectomia e antibióticos intravenosos, da seguinte forma<sup>(10,40)</sup>:

- 1) Vitrectomia + antibiótico intravenoso
- 2) Vitrectomia, sem antibióticos intravenosos
- 3) Biopsia + antibiótico intravenoso
- 4) Biopsia, sem antibiótico intravenoso

Os resultados mostraram que a acuidade visual 9 meses após a vitrectomia foram os seguintes: pacientes com acuidade de movimentos de mãos ou melhor, não apresentaram nenhum benefício da vitrectomia imediata. No entanto, os pacientes que apresentaram acuidade visual apenas de percepção de luz, tiveram benefício substancial da vitrectomia imediata, com uma chance de 3 vezes maior de alcançar a visão 20/40 ou melhor, chance de duas vezes de atingir visão de 20/100 ou melhor e diminuiu pela metade a chance de perda

visual severa<sup>(10,40)</sup>.

Os antibiótico intravenosos, não mostraram diferença estatisticamente significativa na acuidade visual final entre os pacientes que receberam antibióticos sistêmicos ou não<sup>(10,40)</sup>.

O estudo concluiu que os pacientes que apresentaram acuidade visual de movimento de mãos ou melhor, podem ser tratados com biópsia mais antibiótico intravítreo, enquanto os pacientes que apresentam visão de percepção de luz devem ser considerados para vitrectomia posterior via pars plana imediata. Uma situação especial, são os pacientes diabéticos, que independentemente da acuidade visual da apresentação, têm maior probabilidade de atingir uma acuidade 20/40 com vitrectomia (57%) do que com uma simples biópsia (40%)<sup>(40)</sup>.

O estudo EVS é apresentado aqui para uma perspectiva histórica (mas pode não refletir a prática clínica atual). O EVS excluiu os casos mais graves (aqueles sem percepção luminosa ou com transparência considerada insuficiente para realizar uma vitrectomia segura). Dos 855 pacientes com endoftalmite em 6 semanas, 510 preencheram os critérios de elegibilidade e, finalmente, 420 foram elencados no estudo. Isso pode ter deslocado os resultados para uma situação mais favorável<sup>(10)</sup>.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma poderosa ferramenta diagnóstica que pode aumentar a chance de detecção de bactérias, vírus ou fungos no humor aquoso ou vítreo, sendo equivalente para detecção nas duas amostras, tanto de humor aquoso quanto vítreo. Assim, permite que o diagnóstico possa ser feito de forma mais fácil e segura com aspiração do humor aquoso. Ao contrário das culturas microbianas, que podem ser falsamente negativas em um grande número de casos, uma PCR negativa efetivamente exclui uma infecção microbiana com alto grau de sensibilidade e especificidade<sup>(30,42)</sup>.

Embora normalmente realizada de forma adjunta, as rotas de administração de antibióticos tópicos e subconjuntivais, não apresentam nenhuma evidência bem estabelecida. Antibióticos intravenosos também não mostraram alterar a acuidade visual final. A entrega de antibióticos é eficaz quando feita de forma intravítrea, tratando a endoftalmite<sup>(30,40)</sup>.

Ainda segundo o estudo EVS, dentro da primeira semana após o tratamento, procedimentos adicionais foram necessários em 10,5% dos pacientes; a maioria (38 de 44) foi devido a piora da inflamação. A taxa de cultura repetitiva positiva em pacientes que realizaram apenas a biópsia vítrea e usaram antibióticos intravítreos foi de 71%. Em contraste, foi 13% em pacientes que tiveram uma vitrectomia inicial<sup>(40)</sup>. A vitrectomia parece assim melhorar o efeito dos antibióticos, uma vez que promove a limpeza dos conteúdos intraoculares<sup>(40)</sup>. Em

até 1 ano, 26,9% dos pacientes necessitaram de tratamento adicional para opacificação de cápsula posterior, endoftalmite, glaucoma ou descolamento de retina<sup>(40)</sup>.

### 2.3 ENDOFTALMITE: MEDIDAS PROFILÁTICAS

Embora a cirurgia de catarata se classifique entre os mais frequentes procedimentos cirúrgicos realizados em todo o mundo, dados para definir as medidas profiláticas mais efetivas foram quase impossível de serem gerados, dada a baixa incidência de endoftalmite e o grande número de pacientes necessários para a realização de ensaios clínicos com poder estatístico<sup>(10)</sup>. A realização dos estudos também se torna complicado porque muitos casos de endoftalmite são presumidas, pois apresentam cultura negativa. Resultados de cultura no estudo EVS, que analisou 420 pacientes com endoftalmite após cirurgias de catarata, mostrou que 69% dos casos de endoftalmite tiveram crescimento bacteriano confirmado, 18% não apresentaram crescimento bacteriano e 13% apresentaram crescimento duvidoso<sup>(40)</sup>. Além disso, há ainda os casos de inflamação estéril aguda pós-operatória, tais como aqueles que ocorrem na Síndrome Tóxica do Segmento Anterior (TASS), que pode ser confundida com endoftalmite no pós-operatório<sup>(30)</sup>. Apesar da dificuldade, a busca pela prevenção da endoftalmite é um constante objetivo de cada cirurgião oftalmológico. Sem saber exatamente quando e como intervir com medidas profiláticas efetivas, praticamente todo cirurgião hoje segue um padrão de cuidados que envolve antissepsia e antibióticos<sup>(10,40)</sup>.

Assim, pela endoftalmite ser uma complicação de tão graves consequências, vários esforços têm sido feitos para evitá-la. Até recentemente, apenas uma intervenção, a aplicação pré-operatória de uma solução de iodopovidona, tinha provado benefício clínico como profilaxia para a endoftalmite após a cirurgia de catarata<sup>(12)</sup>. Hoje, as medidas profiláticas incluem não apenas iodopovidona, mas também terapêutica com antibiótico tópico por uma média de sete dias após a cirurgia. Apesar dos resultados de estudos clínicos não terem firmado um efeito protetor definitivo dos antibióticos tópicos pós-operatórios na profilaxia da endoftalmite, as mais recentes pesquisas da Sociedade Americana de Catarata e Cirurgia Refrativa (ASCRS) e da Sociedade Europeia de Catarata e Cirurgias Refrativas (ESCRS) indicam que quase todos os cirurgiões prescrevem antibióticos tópicos após a cirurgia de catarata. No entanto, o uso de antibióticos tópicos profiláticos estão sujeitos a não aderência, podendo aumentar o risco de resistência bacteriana<sup>(19)(20)</sup>.

Detalhando as medidas profiláticas, a desinfecção das mãos com iodopovidona a 10% em detergente continua a ser o composto de escolha para a antissepsia eficaz da pele. *In vitro* e *in*

*vivo*, os estudos mostram taxas de eliminação bacteriana consistentes com mais de 99,99%<sup>(30,43)</sup>. No caso de alergia ao iodo, o gluconato de clorexidina a 0,05% é um antimicrobiano isento de iodo e tem se mostrado tão eficaz quanto a iodopovidona<sup>(30,44)</sup>.

A lavagem de mãos correta e completa, seguida do uso de luvas e roupas estéreis durante a cirurgia, são práticas padrões. No entanto, houve uma discussão considerável sobre o uso de máscaras cirúrgicas. Evidências epidemiológicas sugerindo a teoria da infecção por gotículas surgiu na década de 1920 quando *streptococos B-hemolíticos* foram isolados das feridas dos pacientes e encontrado idênticas cepas na orofaringe de equipes cirúrgicas e obstétricas. Durante um estudo em que placas de cultura foram colocadas no campo operacional, o uso de máscaras cirúrgicas mostrou reduzir significativamente a contagem das bactérias<sup>(45)</sup>. No entanto, outros estudos mostraram que o uso de máscaras faciais não produz redução nas bactérias no ar do centro cirúrgico e nenhuma redução nas taxas de infecção da ferida nas cirurgias<sup>(33)</sup>. Outras razões para não usar máscaras faciais incluem: aumentam a condensação no funcionamento dos microscópios que podem prejudicar a visão do cirurgião e prejudicam a comunicação. No entanto, um recente estudo mostrou que o uso de máscaras faciais pelo cirurgião e pela enfermagem reduziu significativamente o risco de endoftalmite ( $p < 0,001$ )<sup>(33)</sup>. Assim, com base na evidência disponível, parece que o uso de máscaras faciais é útil na prevenção da contaminação de pacientes por microrganismos da flora comensal da orofaringe da equipe operacional. Em conclusão, dado as consequências devastadoras da endoftalmite, o uso das máscaras faciais são recomendadas<sup>(46,47)</sup>.

A antisepsia do sítio cirúrgico segue padrões de prática quase universais para prevenção de endoftalmite no pós-operatório que inclui a preparação estéril do local cirúrgico<sup>(30)</sup>. A sala cirúrgica deve ser equipada com sistemas de controle de qualidade. Garantia de qualidade no fluxo de ar e nas superfícies devem ser realizados em intervalos regulares<sup>(47)</sup>.

Os sistemas de fluxo de ar devem ser equipados com filtros adequados e passar por uma manutenção regular. Os canais operacionais devem estar sob pressão positiva, com as portas fechadas, exceto em momentos de transportes. No entanto, apesar de serem medidas de bom tom, não há diretrizes ou dados atuais disponíveis descrevendo que os sistemas de fluxo de ar bem regulados previnem a endoftalmite pós-operatória após a facoemulsificação<sup>(47)</sup>.

Todos os instrumentos cirúrgicos devem ser estéreis e limitados a apenas um uso, quando exigido pelo fabricante. Uso único de tubulação e outros equipamentos que se tornam úmidos durante o funcionamento deve ser o procedimento preferível. Garrafas de solução, tais como solução de salina, nunca devem ser mantidas ou usada por mais de um procedimento<sup>(47,48)</sup>. A

*Pseudomonas aeruginosa* pode facilmente contaminar áreas intactas úmidas e levam a endoftalmites devastadoras. Em uma revisão da literatura, Pathengay e associados relatou que as causas mais comuns de endoftalmite foram soluções contaminadas (37%) e contaminação das máquinas de facoemulsificação (22,2%), seguidas da contaminação dos sistemas de ventilação (11,1%), esterilização defeituosa (11,1%) e outros. As bactérias Gram-negativas superam em número as bactérias Gram-positivas como patógenos nesses casos com a *Ps. Aeruginosa* representando 51,8% das bactérias gram negativas isoladas<sup>(47,48)</sup>.

Mais do que qualquer outra forma de antissepsia pré-operatória, a literatura apoia o papel essencial da Iodopovidona (Pvpi) para preparação da superfície ocular antes da cirurgia de catarata<sup>(10,12,30)</sup>. Pvpi tópico em saco conjuntival, como uma forma de profilaxia para a cirurgia de catarata tornou-se um padrão de cuidados, uma prática de comprovada eficácia na redução da carga bacteriana. O estudo europeu mostra que 99,5% dos cirurgiões estavam usando iodopovidona em saco conjuntival como profilaxia<sup>(49)</sup>. Assim, já foi comprovado que embora as bactérias possam ganhar acesso intraocular durante a cirurgia, o uso da solução de iodopovidona 5%, cerca de três minutos antes da cirurgia, previne efetivamente a contaminação intracameraral durante o facoemulsificação. Uma avaliação baseada em evidências mostrou que a profilaxia da endoftalmite no pré-operatório de cirurgia de catarata com Pvpi recebeu a classificação mais alta. Dados iniciais mostraram que cerca de 90% da flora da superfície ocular foram reduzidos com o uso de Pvpi e a literatura continua a apoiar o uso do Pvpi como evidência primária de intervenção pré-operatória. Baseado na redução da endoftalmite no pós-operatório, essa foi a única medida que ganhou grau B (significando medida moderadamente importante para o resultado clínico). É importante ressaltar ainda que o Pvpi não deve ser usado ou injetado no interior do olho devido ao alto risco de toxicidade corneana por dano endotelial<sup>(10,12,30)</sup>.

Além da profilaxia tópica com iodopovidona pré-operatória para antissepsia, a profilaxia antibiótica tópica Peri operatória é muito comum nos EUA<sup>(30)</sup>. No entanto, há controvérsias quanto à sua eficácia. A prática de profilaxia antibiótica após a cirurgia de catarata em uma pesquisa de membros da ASCRS (50) mostra que 97% dos cirurgiões prescrevem antibióticos pós-operatórios durante uma a várias semanas. A partir de uma visão geral dos padrões de práticas atuais em nove países europeus, a profilaxia de endoftalmite na cirurgia de catarata demonstra que a maioria dos cirurgiões usam antibióticos tópicos pré e / ou pós-operatórios<sup>(51)</sup>. O relatório de 2013 Sueco, feito por Friling et al. examinou o valor dos antibióticos tópicos adicionados em um subconjunto de pacientes e concluiu que o uso de gotas tópicas no

pré-operatório e / ou pós-operatório não tinham benefício comprovado sobre o uso do Pvpí pré-operatório e também sobre o uso da cefuroxima intracamerar (antibiótico injetado no final da cirurgia). Dos 85% dos pacientes que receberam apenas cefuroxima (sem adição de antibióticos tópicos), a taxa de endoftalmite pós-operatória foi 0,025%. No estudo citado, os pesquisadores adicionaram antibióticos imediatamente (em uma hora) pré-operatório ou pós-operatório com instilações simples ou repetidas. Nos 10% desses casos onde apenas antibióticos pré-operatórios foram adicionados, a taxa de endoftalmite foi de 0,017%. No grupo que recebeu antibióticos pós-operatórios complementares, a taxa foi de 0,019%; o grupo que recebeu as gotas de complemento pré e pós-operatório, a taxa foi maior, 0,041% (e superior ao grupo recebendo antibiótico intracamerar sem gotas tópicas complementares). Nenhuma dessas taxas foi estatisticamente significativa comparado com o grupo de injeção intracamerar (e sem gotas de antibiótico)<sup>(34)</sup>. Aumentando a frequência ou a duração das gotas de antibiótico no pré-operatório foram investigadas por He et al. (2009), que não encontrou maior redução da flora conjuntival quando uma gota de fluoroquinolona de quarta geração foi administrado por 3 dias vs. 1 dia<sup>(52)</sup>. Moss et al. (2009) também não encontraram diferença na redução da flora bacteriana conjuntival após uso do Pvpí quando uma quarta geração de fluoroquinolona foi adicionada durante 3 dias; 4% dos olhos (Pvpí) e 8% dos olhos (gatifloxacino + Pvpí), nos dois grupos as culturas ainda permaneceram positivas. Esses relatórios ressaltam que não foi estabelecido nenhum benefício claro para a administração de antibióticos no pré e pós operatório, que a erradicação bacteriana na superfície ocular não é alcançada e que com o uso de gotas tópicas, a resistência bacteriana pode ser induzida<sup>(10,53)</sup>. Atualmente, a escolha do uso dos antibióticos tópicos no pós-operatório está na decisão do cirurgião que pode avaliar melhor o ambiente pós-operatório, se houve complicações e outros fatores de risco relacionados ao paciente ou ao procedimento. Usa-se bastante hoje as gotas de fluoroquinolona que são preferidos devido ao seu espectro relativamente amplo, capacidade de penetrar o epitélio da córnea em algum grau e disponibilidade comercial. Infelizmente, a taxa de resistência a esses agentes é consistente. É improvável que adicionais ensaios clínicos serão realizados para avaliar a eficácia dessa profilaxia. Os praticantes precisam contar com as evidências atuais para tomar decisões informadas em relação às escolhas de profilaxia. Assim, mesmo sem evidências significativas disponíveis, entende-se que há um benefício provável e perfil de risco baixo, recomendando assim o uso de antibióticos tópicos pós-operatórios por pelo menos 2 semanas, segundo a revisão publicada em 2017<sup>(47)</sup>. No entanto, o tempo ideal, frequência dos antibióticos tópicos profiláticos e a sua real eficácia tem sido objeto de debate. Muitos cirurgiões começam a administrar fluoroquinolonas no dia da

cirurgia. No entanto, com base na farmacocinética destas drogas, alguns advogam começar 1 a 3 dias antes da cirurgia referindo que pode ser vantajoso, pois há evidências de que a instilação frequente de fluoroquinolonas imediatamente antes da cirurgia pode aumentar a concentração de droga na câmara anterior e diminuir a carga bacteriana. O tempo para descontinuar o uso do antibióticos tópicos profiláticos também não tem consenso, geralmente seria usado por uma semana após a cirurgia, embora algumas literaturas sugiram que o tempo médio de apresentação é 9,3 dias após a cirurgia de catarata <sup>(30)</sup>.

## 2.4 ENDOFTALMITE: ANTIBIÓTICOS INTRACAMERAIS

Múltiplos estudos sugerem que a via de administração de antibióticos é crítica na determinação da eficácia <sup>(13)</sup>. Segundo Javitt et al., considerando que cerca de 3 milhões de cirurgias de catarata são realizadas anualmente nos EUA, o uso intracameral de antibióticos no final da cirurgia teria um potencial de salvar anualmente cerca de 2 mil destes olhos dos impactos negativos da endoftalmite <sup>(54)</sup>. Dos vários métodos de profilaxia antibiótica, a evidência mais sólida apoia o uso de antibiótico direto intracameral na conclusão da cirurgia. Várias vantagens foram atribuídas ao uso das injeções intracamerais em comparação ao uso dos antibióticos tópicos tradicionais. Os antibióticos intracamerais, alcançam níveis de drogas intraoculares acima da concentração inibitória mínima (CIM90) contra os patógenos da flora conjuntival. Isso tem se mostrado de primordial importância para diminuir a resistência bacteriana. Assim, as injeções de antibióticos diretamente na câmara anterior fornecem altos níveis iniciais da droga, imediatamente após a injeção. Estes níveis de humor aquoso devem ser suficientes para erradicar a maioria das bactérias que possam existir intracameral no final da cirurgia de cataratas e nas primeiras horas do pós-operatório. Outra questão relevante é a necessidade de garantir níveis intraoculares de antibióticos após a injeção; estes níveis estão diretamente relacionados à meia-vida do antibiótico e ao volume e concentração injetadas no humor aquoso <sup>(55)</sup>. Não há evidências fortes e nem consenso sobre qual medicação é superior. Assim, a decisão sobre qual antibiótico intracameral usar é deixada ao cirurgião e pode ser baseada em vários fatores <sup>(56)</sup>. Estudos mostram que, a meia-vida, por exemplo, da cefuroxima foi relatada como sendo aproximadamente 1 a 2 horas, com níveis de fármaco acima do MIC por pelo menos 4 horas <sup>(55,57)</sup>. Por outro lado, a meia-vida da vancomicina estimou-se variar de 2 a 3 horas. Com base nessas observações, os níveis de vancomicina no humor aquoso devem exceder o CIM90 para a maioria microrganismos comuns por um período mais longo do que cefuroxima. Apesar disso, foi relatado que a vancomicina exige um longo tempo de contato para alcançar seu efeito bactericida, dificultando as comparações. Estudos in vitro relataram

que a vancomicina foi bacteriostática durante as primeiras 6 horas e tornou-se bactericida somente após 8 horas, uma descoberta que é consistente com seu mecanismo de ação que bloqueia a síntese da parede celular<sup>(55,58)</sup>.

Dois grandes estudos retrospectivos sugeriram que as injeções de gentamicina e vancomicina foram eficazes na prevenção da endoftalmite após cirurgias de catarata<sup>(59,60)</sup>. Peyman et al.<sup>(60)</sup>, no Sul da África, de 1961-1975, fizeram o primeiro estudo com antibióticos intracameriais, usando a gentamicina (50 µg) no final da cirurgia de catarata, mostrando uma redução das taxas de endoftalmite de 3,6% para 0,37% em 1626 casos. Em 1990, Gimbel et al.<sup>(59)</sup> relataram a segurança e eficácia do uso da gentamicina e vancomicina usadas intracameriais. Eles relataram infecção zero em 4500 casos, sem efeitos adversos significantes. Em apenas um estudo observou-se que, apenas uma injeção intravítrea de vancomicina, 1 mg, alcançou uma concentração aquosa de fármaco que foi 4 vezes a CIM para a maioria das bactérias gram positivas implicadas na endoftalmite, por mais de 24 horas<sup>(61)</sup>. A Vancomicina é uma das alternativas mais utilizadas para cefuroxima. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição de síntese bacteriana da parede celular, bloqueando os peptidoglicanos, sendo assim quase 100% efetiva contra organismos gram - positivos envolvidos no endoftalmite<sup>(55)</sup>.

Um estudo retrospectivo australiano, publicado em 2016, com 14805 pacientes, em uma revisão de 14 anos, encontrou uma redução impressionante nas taxas de endoftalmite pós-operatória de (0,43% a 0,049%) quando a vancomicina intracameral foi introduzida<sup>(62)</sup>. A Vancomicina demonstrou persistir na câmara anterior em um nível bactericida por mais de 32 horas após a injeção<sup>(63)</sup>. Estudos in vitro mostram que é mais eficaz do que as fluoroquinolonas de quarta geração contra estafilococos coagulase negativas, que são as bactérias mais isoladas nas amostras de endoftalmite. Além disso, a vancomicina é altamente eficaz contra todas as outras bactérias Gram-positivas, como as cepas de *Streptococcus* e *Staphylococcus*, além das cepas resistentes (MRSA). No entanto, é ineficaz contra bactérias Gram-negativas<sup>(64)</sup>.

No entanto, os dados quanto a eficácia da vancomicina intracameral como medida profilática são conflitantes. Uma metanálise de antibióticos intracameriais usados como profilaxia após cirurgias de catarata, baseado em estudos não randomizados, descobriram que o risco de endoftalmite foi significativamente menor em pacientes tratados com cefazolina, cefuroxima e moxifloxacino intracameral, enquanto que nenhum efeito significativo foi encontrado para a vancomicina intracameral. O risco relativo (RR) de endoftalmite foi reduzido para 0,10 (0,06-0,17) em pacientes que receberam cefazolina, 0,09 (0,05-0,15) em pacientes que receberam

cefuroxima, 0,22 (0,10-0,50) em pacientes que receberam moxifloxacino e 0,30 (0,02-3,90) em pacientes que receberam vancomicina<sup>(7,64)</sup>. Assim, a qualidade de evidência do uso de vancomicina foi baixa ou muito baixa, mas esses resultados devem ser interpretados com cautela<sup>(7,64)</sup>.

A vancomicina intracamerar mostrou aumentar o risco de edema macular cistóide após a cirurgia de catarata e historicamente deve ser reservada para infecções graves e resistentes sendo considerada agente de primeira linha no tratamento da endoftalmite<sup>(15)</sup>. Isso levanta questões sobre sua adequação como um agente profilático na era em que se tem aumentado a resistência aos antibióticos. Isso, juntamente com a falta de evidências definitivas para a sua eficácia na redução da endoftalmite pós-operatória, levaram aos Centros de Controle de Doenças dos EUA, a desencorajarem o uso rotineiro da vancomicina como profilaxia após cirurgia oftálmica<sup>(64,65)</sup>.

Mais recentemente, uma associação emergente entre vancomicina com hemorragia oclusiva e vasculite da retina (HORV) deverá desencorajar ainda mais o seu uso rotineiro em cirurgias oftalmológicas. O mecanismo da HORV é incerto, mas suspeita-se ser uma reação de hipersensibilidade tipo 3, análogo a uma variante oftalmológica de vasculite leucocitoclástica induzida por vancomicina. HORV pode ocorrer na primeira exposição a vancomicina (não requer sensibilização anterior) e o teste de sensibilidade cutânea a vancomicina cutânea é normal. Ele apresenta-se como uma difusa vasculite retiniana oclusiva, apresentando-se 1-14 dias no pós-operatório, associada a vitreíte mínima e uveíte anterior. Isso pode ajudar a distingui-la da endoftalmite infecciosa. Os resultados visuais são tipicamente fracos e os episódios são frequentemente seguidos por neovascularização rápida da íris e ângulo. É suspeito que existem variantes leves do HORV e que a condição seja insuficientemente reconhecida. A evidência sobre a sua eficácia é disputada, mas teoricamente e anedoticamente, parece ser altamente eficaz. As preocupações emergentes sobre o HORV provavelmente impedirão seu uso rotineiro, mas para o paciente com anafilaxia documentada a penicilina submetida a cirurgia de catarata unilateral, a vancomicina intracamerar representa uma opção forte. Se a vancomicina é administrada, é prudente adiar a cirurgia no outro olho por pelo menos duas semanas para garantir que o paciente seja monitorizado para aparecimento do HORV<sup>(16,17)</sup>.

Um estudo retrospectivo de 2002 avaliou a injeção intracamerar de cefuroxima em mais de 32 000 casos na Suécia que relataram uma taxa de endoftalmite de 0,06%, que foi significativamente inferior quando comparada com as taxas já publicadas<sup>(57)</sup>. Quatro estudos

retrospectivos europeus adicionais apresentaram taxas de endoftalmite estatisticamente mais baixas, comparando o uso de cefuroxima intracameral ou cefazolina intracameral com nenhum antibiótico. Ocorreu a redução de aproximadamente 10 vezes na prevalência da endoftalmite em 3 desses estudos <sup>(30,66-69)</sup>.

Um outro estudo prospectivo não aleatorizado de 3 anos com mais de 225 000 cirurgias na Suécia encontrou uma menor taxa de endoftalmite usando a cefuroxima intracameral em comparação com o uso de antibióticos tópicos sozinhos <sup>(70)</sup>.

Cefuroxima é uma cefalosporina de segunda geração que oferece atividade bactericida dependente da concentração. Semelhante a outros antibióticos beta-lactâmicos, ele inibe a síntese da parede celular. A atividade bactericida da cefuroxima é dependente da concentração e ocorre em concentrações que são 4 a 5 vezes maiores do que as concentrações inibitórias mínimas (MIC). É um antibiótico de amplo espectro que abrange a maioria dos organismos gram-positivos e gram-negativos comumente associados à endoftalmite infecciosa pós-operatória, com exceção do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). As cefalosporinas são divididas em 4 gerações. Em geral, as cefalosporinas de primeira geração têm uma melhor atividade contra bactérias gram positivas do que contra gram-negativos. Em contraste, as cefalosporinas de terceira e quarta geração possuem melhor atividade gram-negativa do que a atividade gram-positiva. As gerações anteriores são frequentemente usadas para infecções adquiridas pela comunidade ou não complicadas, enquanto as gerações posteriores são usadas para infecções adquiridas no hospital ou complicadas <sup>(56)</sup>.

Para testar a hipótese da eficácia da cefuroxima na prevenção da endoftalmite de uma maneira científica, a Sociedade Europeia de Catarata e Cirurgia Refrativa (ESCRS) montou um grande ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com o objetivo de avaliar de forma prospectiva e aleatorizada o benefício da injeção intracameral de cefuroxima na prevenção de endoftalmite. Os resultados foram publicados em 2007 e demonstraram inequivocamente um benefício clínico da intervenção. Embora o estudo tenha sido projetado para a avaliar 35 000 casos, ele foi interrompido depois que apenas metade desse número foi avaliado. Naquele momento do monitoramento de dados o comitê informou que não seria ético realizar a profilaxia intracameral com cefuroxima em apenas 2 grupos, já que os resultados de ambos os grupos estavam sendo por demais discrepantes <sup>(71)</sup>. Esse estudo foi um marco, e acabou sendo realizado com 16 603 pacientes, em 23 centros europeus fornecendo o suporte mais forte para a eficiência da profilaxia antibiótica intracameral. O estudo da ESCRS observou o efeito de duas medidas profiláticas: (1) A cefuroxima injetada na câmara anterior (1mg em 0,1 ml) no

final da cirurgia e (2) uma gota de levofloxacina 0,5% administrada 1 h antes da cirurgia, uma gota 30 min antes da cirurgia e três gotas em intervalos de 5 minutos começando imediatamente após a cirurgia. O estudo ESCRS conseguiu delinear o efeito profilático de quatro intervenções. Os grupos de estudo incluíram: Apenas placebo (Grupo A); Injeção intracameral de cefuroxima e gotas de placebo (Grupo B); Levofloxacina tópica sem injeção (Grupo C); antibióticos tópicos e intracamerais (Grupo D). Todos os quatro grupos de estudo receberam pré-operatório padrão com antissepsia com pvpí, bem como a levofloxacina tópica quatro vezes por dia no pós-operatório durante 6 dias. O Grupo A recebeu apenas estes básicos tratamentos e foi considerado o controle. O objetivo do estudo foi avaliar a presença de endoftalmite infecciosa, seja comprovada ou presumida. As amostras foram retiradas para teste de laboratório a partir da câmara anterior e da cavidade vítrea, para coloração para o Gram, cultura e PCR (reação em cadeia da polimerase). Se algum dos três testes laboratoriais foram positivos, o paciente foi considerado com endoftalmite infecciosa comprovada. O estudo ESCRS descobriu que o risco endoftalmite pós-operatória foi significativamente reduzida por uma injeção intracameral de 1 mg cefuroxima no final da cirurgia ( $p= 0,001$  para endoftalmite presumida e  $p= 0,005$  para endoftalmite comprovada). As taxas de endoftalmite com comprovação de cultura foram 0,050% e 0,025% nos 2 grupos que receberam a profilaxia intracameral com cefuroxima em comparação com 0,226% e 0,176% nos 2 grupos que não recebem a profilaxia. Em geral, a cefuroxima intracameral injetada de forma direta, resultou em uma queda de 5.86 vezes (95% intervalo de confiança [IC], 1.72-20.0) na redução do risco de endoftalmite pós operatória, com cultura positiva<sup>(18,30,47)</sup>.

Entre os quatro grupos de estudo da ESCRS, a menor taxa de incidência foi observada no Grupo D, onde ambas a cefuroxima intracameral e levofloxacina tópica foram utilizadas. Essa taxa foi 0,049% para endoftalmite presumida e 0,025% para endoftalmite comprovada. Cinco casos de endoftalmite ocorreram em grupos tratados com cefuroxima no estudo ESCRS. Estes incluíram casos em que foram isolados estafilococos coagulase-negativos (CNS) classificados como resistente à cefuroxima. Não ocorreram casos de endoftalmite com MRSA no estudo ESCRS. Há provas razoáveis para afirmarmos que o padrão ouro para profilaxia antibiótica intracameral após cirurgia de catarata é a cefuroxima que deve ser injetada no final do procedimento<sup>(18,47)</sup>.

A cefuroxima intracameral pode ser usada a menos que haja suspeita / evidência de alergia a cefalosporinas; aí moxifloxacino intracameral ou vancomicina são justificáveis como opção. Nos EUA, houve menor aceitação do uso intracameral da cefuroxima. Isso se deve em parte à

falta de disponibilidade da aprovação do FDA para ser usada na oftalmologia. No entanto, existem preocupações legítimas sobre a toxicidade no erro de diluição quando a cefuroxima é preparada por métodos diferentes da preparação comercial. Na grande maioria dos centros cirúrgicos onde a cefuroxima intracameral é utilizada, a preparação da injeção é realizada manualmente no dia da cirurgia. Este processo de várias etapas tem a probabilidade de erros de diluição e violações de esterilidade que poderia afetar a qualidade e segurança da medicação<sup>(47)</sup>.

Os potenciais erros de diluição na preparação da cefuroxima, com a injeção de elevadas doses e o risco de TASS, causou resistência de múltiplos cirurgiões na adoção do uso regular de cefuroxima intracameral após cirurgia de catarata. Esta questão foi resolvida de forma significativa na Europa com a aprovação de Aprokam (Thea Farmacêutica) como uma preparação oftalmológica licenciada para uso intracameral. Este produto comercial de uso único é aprovado para a profilaxia de endoftalmite em vários países europeus, mas não nos EUA, onde o uso de qualquer antibiótico intracameral é off-label. Este produto contém cefuroxima 50 mg em pó, que necessita apenas de uma reconstituição em um único passo com 5 ml solução salina (0,9%). Ele é um frasco de uso único e 0,1 ml desta solução contém 1 mg de cefuroxima. Aprokam foi aprovado para uso em mais de 20 países europeus, sem eventos notificados reportados em mais de 1,3 milhão de doses<sup>(47)</sup>.

O antibiótico intracameral ideal também seria dependente do espectro de microbiologia local. Em países como a Índia e a China, onde a endoftalmite bacteriana Gram-negativa é mais comum do que a Europa, o uso intracameral do moxifloxacino é amplamente válido. No entanto, a taxa crescente de resistência às fluoroquinolonas e a necessidade de usar uma preparação para o uso intracameral tornam esta opção menos atraente, particularmente na Europa, com a disponibilidade de preparações oftalmológicas licenciadas de cefuroxima. Uma forte recomendação do padrão de prática da Academia Americana de cirurgiões de catarata é que em olho adulto a dosagem e a via ideal dos antibióticos devem ser consideradas para atingir uma alta concentração intraocular imediatamente após a cirurgia. Uso rotineiro da injeção intracameral de antibióticos no final da cirurgia e um antibiótico tópico no saco conjuntivo no final da cirurgia (o mesmo que será usado no pós-operatório) é, portanto, recomendado fortemente<sup>(47)</sup>.

Posteriormente, um hospital universitário de olhos na Espanha relatou uma diminuição significativa de endoftalmite no pós-operatório após a adoção rotineira da profilaxia com cefuroxima intracameral, com base nos resultados do estudo da ESCRS. Eles mostraram

redução das taxas de endoftalmite de 0,59% para 0,039% (5/12 868 casos), após a adição de cefuroxima intracameral<sup>(30,69)</sup>.

Além dos mercados europeus onde Aprokam é aprovado, a falta de uma solução comercialmente disponível e aprovada para profilaxia intracameral continua levantando questões importantes para os cirurgiões e seus pacientes. Toxicidade endotelial corneana e a síndrome tóxica do segmento anterior (TASS) são preocupações potenciais após a injeção intracameral de qualquer droga. Toxicidade pode resultar não apenas da própria droga, mas também dos conservantes e pH ou osmolaridade anormais da medicação quando diluída<sup>(56,72)</sup>.

A síndrome tóxica do segmento anterior é uma reação pós-operatória que pode acometer o segmento anterior. Uma causa frequente é a toxicidade de medicamentos ou soluções injetadas na câmara anterior durante a cirurgia. Os antibióticos de uso sistêmico, como a cefuroxima, que precisam ser usados na câmara anterior, devem ser misturados, diluídos e preparados para administração intracameral. Essas formulações devem ser estéreis e sem preservação e deve seguir a concentração e a dose preconizada. Os erros de diluição são mais prováveis quando são necessárias várias etapas para preparar o antibiótico em uma solução de uso oftalmológico<sup>(56,72)</sup>.

A TASS é uma inflamação estéril do segmento anterior que pode ocorrer após qualquer cirurgia do segmento anterior. O processo tipicamente tem início entre 12 e 48 horas após a cirurgia de catarata/segmento anterior, é limitada ao segmento anterior do olho e usualmente melhora após tratamento com corticosteroides. O principal diagnóstico diferencial é a endoftalmite pós-operatória<sup>(31,35)</sup>.

Sua etiologia é vasta e qualquer substância usada durante ou imediatamente após uma cirurgia de catarata e que tenha acesso ao segmento anterior pode causar TASS. Todas as soluções oftálmicas que contêm conservantes ou agentes de estabilização de qualquer espécie podem ser tóxicas ao endotélio corneano. Anestésicos intracamerais são frequentemente utilizados em cirurgia de catarata e anestésicos sem conservantes numa dose apropriada não têm se mostrado tóxicos ao endotélio corneano; no entanto, doses de lidocaína sem conservantes numa concentração igual ou superior a 2%, causam opacificação e afinamento corneano significativos no pós-operatório. Os antibióticos, por sua vez, são uma fonte adicional de toxicidade quando utilizados em soluções de irrigação ou injetados no segmento anterior do olho ao final da cirurgia<sup>(31,35)</sup>.

Há relatos de inflamação tanto no segmento anterior quanto no posterior em um grupo de

pacientes que, por causa do erro de diluição, inadvertidamente receberam uma dose elevada de cefuroxima intracamerar na conclusão da cirurgia de catarata<sup>(73)</sup>. Além disso, ocorreu iridociclite, alteração na tomografia de coerência óptica que mostrou edema macular extenso associado a um grande desprendimento seroso de retina. Felizmente, os pacientes neste estudo finalmente se recuperaram satisfatoriamente da visão com resolução de seu edema macular. Lá tem um relato de caso de infarto macular e edema macular cistóide após uma inadvertida injeção intracamerar de aproximadamente 62,5 mg de cefuroxima<sup>(74)</sup> e 4 casos relatados de hemorragia e infarto da retina causado por overdose inadvertida de cefuroxima em casos de cirurgia de catarata complicada<sup>(75)</sup>. Mesmo quando a cefuroxima é misturada de acordo com um protocolo relativamente rigoroso, é difícil preparar uma diluição consistente para injeção intracamerar. Um estudo avaliou cuidadosamente a mistura de uma solução usando cloreto de potássio como substituto da cefuroxima e descobriu que a dose média após a diluição variou de 0,62 a 7,25 mg, mesmo quando um protocolo adequado foi seguido<sup>(56,76)</sup>.

Diante das referidas limitações, o moxifloxacino surge como uma alternativa eficaz e segura para uso intracamerar.

## 2.5 MOXIFLOXACINO

VIGAMOX® (solução oftálmica de cloridrato de moxifloxacino) 0,5% é uma solução estéril para uso oftalmológico. O cloridrato de moxifloxacino é uma solução antibacteriana e tem a seguinte fórmula química.

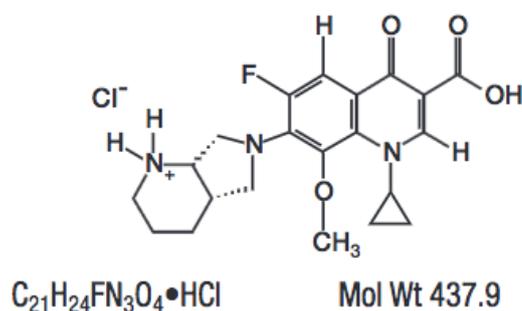


Figura 1: Estrutura molecular do moxifloxacino

Ele é uma fluoroquinolona sintética de quarta geração com peso molecular de aproximadamente 437.9 Dáltons. A solução oftálmica (Vigamox, Alcon) é isotônica, livre de conservantes e formulada em pH 6.8, com uma osmolaridade de aproximadamente 290 mOsm/kg, ambos os valores dentro do intervalo compatível para seres humanos (pH 6.5 a 8.5 e osmolaridade de 200 a 400 mOsm/kg). Outra importante vantagem é que a solução já vem

comercialmente pronta para uso oftalmológico não necessitando de nenhuma preparação adicional para uso intracameral, reduzindo o risco de TASS<sup>(22,23)</sup>. A solução não apresenta ponto de fusão e se decompõe em temperaturas superiores a 250 graus Celsius e apresenta baixa solubilidade em água e metanol, sendo ligeiramente solúvel em ácido clorídrico e etanol e praticamente insolúvel em acetona e tolueno<sup>(22)</sup>.

MFLX é rapidamente absorvido após administração oral e sua biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 91%. Uma única dose oral de 400 mg da droga produz concentrações plasmáticas de até 3,1 mg/L no intervalo de 0,5 - 4 h; enquanto que a mesma dose, quando administrada por via intravenosa durante uma hora gera um pico plasmático de 4,1mg/l ao final da infusão, o que corresponde a um aumento médio de aproximadamente 26% com relação à administração oral. A droga possui um tempo de meia vida plasmática de aproximadamente 13 horas<sup>(22)</sup>.

Esta substância é largamente distribuída nos tecidos corporais e aproximadamente 50% da droga está ligada a proteínas séricas. Alcança concentrações elevadas em tecidos como pulmões, seios maxilar e etmoidal, além de sítios inflamatórios, onde são obtidas concentrações totais que ultrapassam as concentrações plasmáticas. Em contraste, apresenta pouca penetração no fluido cérebro-espinhal e nos tecidos oculares<sup>(22)</sup>.

O sistema enzimático do citocromo P450 não está envolvido no metabolismo da droga. MFLX sofre biotransformação de fase II (conjugação), sendo excretado por via renal, biliar/fecal na forma de fármaco inalterado ou na forma de composto conjugado ao ácido glicurônico (M1) ou ao sulfato (M2). M1 e M2 são os únicos metabólitos relevantes na espécie humana, e ambos são microbiologicamente inativos<sup>(22)</sup>.

A alergia as fluoroquinolonas é rara, pode ocorrer de forma cruzada entre as gerações de fluoroquinolonas, o que significa que a moxifloxacino deve ser evitada nos casos raros quando um paciente é alérgico a outras fluoroquinolonas. Em pacientes alérgicos à penicilina, a moxifloxacino é antibiótico alternativo, em detrimento das cefalosporinas. Ao nosso melhor conhecimento não foi relatado casos de alergia à moxifloxacino intracameral<sup>(64)</sup>.

MFLX possui amplo espectro antimicrobiano, sendo ativo contra a maioria dos microrganismos gram-positivos e gram-negativos, além de micro-organismos atípicos e anaeróbios<sup>(21)</sup>. Suscetibilidade in vitro por si só não é um parâmetro mais adequado para determinar a atividade antibiótica in vivo. No entanto, na ausência de resultados de estudos clínicos, avaliações farmacodinâmicas e farmacocinéticas são importantes para integrar dados

de suscetibilidade laboratorial sobre concentrações de antibiótico alcançados em tecidos e fluidos alvo. Assim testes de suscetibilidade antimicrobiana *in vitro* mostram que a moxifloxacino tem uma atividade potente contra a maioria das bactérias implicadas na endoftalmite pós operatória, com maior potência contra *S aureus* e *S epidermidis* do que outras fluoroquinolonas oftálmicas, incluindo gatifloxacino e levofloxacina<sup>(21)</sup>. Estudos ainda mostram que a moxifloxacino tem atividade rápida bactericida contra importantes patógenos implicados na endoftalmite. Em testes usando o *S. Aureus* sensíveis as fluoroquinolonas, o moxifloxacino (50 mcg / mL (1: 100 diluições da solução oftalmológica comercial) produziu a redução da cerca de 99,9% da contagem bacteriana em menos de 2 horas; a mesma concentração do moxifloxacino resultou também em redução nas contagens de colônias na infecção pelos *S. aureus* resistentes a metilina, em 3 horas. A rápida atividade bactericida é um atributo importante para limitar o desenvolvimento de resistências e preservação da utilidade clínica de qualquer antibiótico e tem relevância especial para as fluoroquinolonas de quarta geração<sup>(21)</sup>.

OMFLX, quando usado de forma tópica, no pós-operatório de cirurgia de catarata deve atingir concentrações em fluidos oculares e tecidos que excedem os valores CIM90 para patógenos alvo. No entanto, a obtenção de níveis em excesso da CIM90 é desejável porque pode reduzir o risco de resistência e otimizar a erradicação de patógenos menos suscetíveis<sup>(21,26)</sup>.

Resultados em estudos humanos, avaliando a penetração das gotas tópicas do MFLX, em filme lacrimal, humor aquoso, córnea, íris ciliar corpo e conjuntiva após administração antibiótica tópica mostra superioridade na biodisponibilidade do MFLX quando comparado com outras quinolonas oftálmicas. Este benefício do MFLX pode ser parcialmente atribuído à sua concentração de 0,5%, o que é superior às concentrações de gatifloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino nas suas apresentações comercialmente disponíveis. Além disso, o MFLX também possui uma molécula única, estrutura que o confere uma combinação desejável de alta lipofilicidade, o que melhora a penetração na córnea, bem como alta solubilidade aquosa, que impulsiona a penetração da córnea aumentando o gradiente de concentração no filme lacrimal e epitélio corneano. Comparado com outras fluoroquinolonas, o MFLX oferece maior solubilidade aquosa e maior lipofilicidade. Entre os vários estudos de penetração de MFLX, ensaios clínicos que investigam concentrações alcançadas no humor e córnea após o uso tópico são particularmente relevantes para avaliar o seu papel como profilaxia após a cirurgia de catarata. Esses estudos testaram uma variedade de regimes e de dosagens e vários tiveram um design randomizado duplo-mascarado, comparando a penetração do MFLX com a

de outras fluoroquinolonas (gatifloxacino e ciprofloxacino). Coletivamente seus resultados mostram que o MFLX rapidamente penetra a córnea e o humor aquoso para alcançar concentração que excede a CIM90 e a CPM para os agentes patogênicos de endoftalmite mais importantes<sup>(21,26)</sup>.

Atualmente, vários estudos clínicos e pré-clínicos exploraram o perfil de segurança ocular do MFLX, quando feito por via intracameral. Essas avaliações de segurança em tecido corneano e retiniano adicionam valiosa garantia de segurança para o olho. A segurança retiniana do MFLX intravítrea em concentrações de 50 a 500 µg / mL foi examinado por eletrorretinografia (ERG) e histopatologia em modelos animais. Concentrações até 100 µg/mL em ratos ou 150 µg / mL em coelhos não causou alterações no ERG ou anormalidades histológicas retinianas. Em outro estudo, injeções intraoculares com doses de 50 a 500 µg foram avaliados em um modelo de coelho para avaliar a eficácia bactericida e a segurança do MFLX não diluído, solução oftálmica a 0,5% (Vigamox®) e não foi observado toxicidade pelo exame de lâmpada de fenda, oftalmoscópio indireto, paquimetria da córnea ou ultrassonografia<sup>(77)</sup>.

Os resultados das avaliações clínicas não foram significativamente diferentes dos controles. Esses estudos em modelos animais, juntamente com relatórios clínicos mostram o perfil de segurança da moxifloxacino para uso intraocular<sup>(78)</sup>.

O objetivo da injeção intracameral é entregar altos níveis de fármaco diretamente na câmara anterior. Altos níveis do antibiótico, maximiza o seu efeito antimicrobiano. Altos níveis iniciais no humor aquoso após injeção do MFLX na concentração de 50 µg, atingiram 710 µg/mL em olhos de coelhos e permaneceu 6µg / mL ou superior durante 4 - 6 horas após a injeção(23). Estes picos de concentração no humor aquoso estavam bem acima da CIM90 (concentração inibitória mínima) contra os principais patógenos isolados na endoftalmite. A CIM90 do MFLX no humor aquoso contra patógenos oculares frequentemente implicados na endoftalmite pós-operatória foi determinada em 0.5 µg/ml para *Staphylococcus aureus* suscetível a fluoroquinolonas, 0.125 µg/ml para *Staphylococcus epidermidis*, 0,125 µg/ml para *Streptococcus pneumoniae*, 0,125 µg/ml para *Streptococcus viridans* e 0,064 para *Staphylococcus coagulase-negativus* suscetível a fluoroquinolonas<sup>(24)</sup>.

O seu perfil para adequada eliminação das bactérias é dependente da concentração. Este fármaco quando injetado intracameral produz um efeito bactericida rápido quando atinge a concentração efetiva no tecido alvo. Um estudo experimental, conduzido por Asena et al., revelou uma meia vida de 2,2 h para MFLX no humor aquoso, após uma única injeção

intracameral. Isso é mais longo do que a meia-vida da cefuroxima, que foi relatado inferior a 1 h. O perfil de ser dependente da concentração para boa atividade bactericida, a longa meia vida em relação aos outros antibióticos usados e seu amplo espectro antibacteriano faz com que o MFLX seja uma boa escolha para profilaxia da endoftalmite<sup>(79)</sup>.

A meia vida da droga no humor aquoso, pode ser afetado por vários fatores. As drogas são predominantemente eliminadas através da malha trabecular e isso pode ser afetado pelo peso molecular e ligação molecular reversível do fármaco com as proteínas da íris e as solúveis no humor aquoso<sup>(61)</sup>. A porcentagem de ligação às proteínas do MFLX no soro varia entre 20% e 40% e isso tem um impacto profundo na sua farmacocinética. Algumas drogas como a ciclosporina sofrem absorção pela córnea, a íris e o corpo ciliar e são relançados na câmara anterior, o que também pode afetar a sua concentração intracameral<sup>(80)</sup>. Então, o fator determinante mais importante da concentração da droga no humor aquoso após injeção intracameral é a taxa de turnover, que foi relatado como sendo semelhante nos coelhos e nos olhos humanos, sendo estimado para ser 1,6% e 1,5% por minuto, respectivamente. Em outras palavras, sabendo que o volume de metade da câmara anterior é eliminado a cada 46 min e que o tempo de meia-vida medida do MFLX intracameral é em média 2,2 h, podemos especular que excede isso e que provavelmente algum grau de ligação e / ou reciclagem ocorre na câmara anterior, atrasando assim a eliminação da droga<sup>(79)</sup>.

A concentração de um antibiótico, alcançado na câmara anterior após injeção intracameral, deve exceder os valores de CIM90 determinados para os patógenos e para uma profilaxia bem-sucedida, também alcançar o CPM, que é a concentração de um antibiótico que pode impedir o desenvolvimento de duas mutações consecutivas, que é uma concentração 8-10 vezes maior que o valor de CIM90 determinado para o mesmo patógeno. Em um estudo recente, foi observado que a formação de cepas resistentes pode ser prevenida se a concentração do antibiótico excede o CPM no tecido alvo. Asena et al. mostraram que as concentrações do MFLX atingiram o valor da CPM para *S. pneumonie*, *S. viridans*, *Staphylococcus coagulase-negativo* e *S. aureus*, sensíveis a fluoroquinolonas. Além disso, as concentrações no humor aquoso permaneceram maiores do que esses valores durante pelo menos 6 h<sup>(79)</sup>.

Regimes terapêuticos usuais do MFLX como uma gota administrada quatro vezes ao dia, mesmo com uma dose adicional, produz níveis terapêuticos da droga de até 1.9 µg/ml no humor aquoso, valor superior ao CIM90 contra a maioria dos patógenos oculares, como observado anteriormente<sup>(23,26)</sup>.

Uma única dose do MFLX a 0,5% quando injetada diretamente na câmara anterior excede em aproximadamente 100-500 vezes a concentração obtida com o tratamento tópico. Altos níveis da droga, além de aumentarem seu efeito bactericida, inibem o desenvolvimento de resistência bacteriana, o que tem tornado a injeção intracamerar uma via de administração de drogas bastante promissora na oftalmologia<sup>(23,25,26)</sup>.

O mecanismo de ação deste antibiótico resulta da inibição das enzimas topoisomerase II (DNA girase) e topoisomerase IV. A topoisomerase II é uma enzima essencial envolvida na replicação, na transcrição e no reparo do DNA bacteriano; a topoisomerase IV, por sua vez, é uma enzima conhecida por desempenhar um papel chave na divisão do DNA cromossômico durante a divisão celular das bactérias. Em altas concentrações, também inibe a síntese de RNA. A atividade bactericida é dose dependente até que a concentração bactericida ótima seja atingida; acima deste valor, qualquer acréscimo na concentração da droga pode acarretar um decréscimo paradoxal em sua atividade<sup>(22)</sup>.

Mecanismos de resistência às fluoroquinolonas incluem subpopulações (mutantes) com:

- 1) Mutações nos genes da DNA girase e/ou da topoisomerase que alteram ou reduzem a afinidade da ligação da droga com essas enzimas;
- 2) Mutações nos genes que bloqueiam a entrada da droga;
- 3) Presença de uma bomba de efluxo que reduz as concentrações da droga;
- 4) Genes únicos que conferem resistência específica contra a droga. Mecanismos de resistência raros incluem:

- 1) Presença de plasmídeos que protegem as células dos efeitos letais das fluoroquinolonas;
- 2) Aquisição de uma enzima modificadora de fluoroquinolona.

Os mecanismos de resistência que inativam as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e tetraciclina não interferem na atividade antibacteriana do MFLX. Outros mecanismos de resistência como barreiras à permeabilidade (comuns na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem afetar a suscetibilidade ao MFLX<sup>(22)</sup>.

O MFLX usado por via intracamerar tem se mostrado uma droga promissora, pelo seu mecanismo de ação, segurança e efetividade na profilaxia da endoftalmite.

Uma grande série, realizada na Califórnia e publicada em 2016, Herrinton et al., realizaram um estudo observacional, longitudinal, tipo coorte para examinar o efeito de antibióticos

tópicos e intracamerais na prevenção de endoftalmite. Eles reuniram como participantes elegíveis 204 515 pessoas entre 2005 e 2012. Foram confirmados 215 casos de endoftalmite (0,07%). A ruptura capsular posterior foi associada a um risco aumentado de endoftalmite de 3,68 vezes (IC: 1,89-7,20). O MFLX intracameral foi mais eficaz do que o agente tópico sozinho (OR, 0,58; IC: 0,38-0,91). A combinação de gatifloxacino tópica ou ofloxacino com MFLX intracameral não foi mais eficaz do que o uso de um agente intracameral sozinho. Concluiu-se então que a complicação cirúrgica continua a ser um fator de risco fundamental para a endoftalmite. O MFLX intracameral foi mais eficaz para prevenir a endoftalmite pós-catarata do que o antibiótico tópico sozinho. O antibiótico tópico não mostrou aumentar a eficácia de um regime intracameral<sup>(81)</sup>.

Outro importante trabalho, mostrou que não foi encontrado relatos de TASS com o uso intracameral do moxifloxacino<sup>(78)</sup>. O resultado de um menor estudo retrospectivo concluiu que a auto conservação da formulação oftálmica do MFLX faz com que ela possa ser injetada com segurança intracameralmente, sem efeitos adversos em qualquer paciente dos resultados relatados. Esse estudo, conduzido por Zhou AX et al, de junho de 2012 a abril de 2014, analisou 222 olhos, sendo que 131 participantes formaram o grupo que recebeu antibiótico tópico (gotas de 0,5% de moxifloxacino tópica pós-operatória) e 91 eram parte do grupo que recebeu moxifloxacino intracameral sem antibióticos pós-operatórios. O período de seguimento foi de 1 mês após a cirurgia. Avaliou-se a acuidade visual pré-operatória, a acuidade visual pós-operatória, edema da córnea e reação da câmara anterior que foram registradas e comparadas entre os dois grupos, não havendo diferenças estatisticamente significante entre as duas. Concluiu-se assim que a moxifloxacino 0,5% não diluída pode ser injetada de forma segura intracameralmente após a cirurgia de catarata sem profilaxia antibiótica pós-operatória adicional para prevenir a endoftalmite e sem efeitos adversos nos resultados do paciente. Isso remove a preocupação com a toxicidade e os erros de dosagem que podem ocorrer pela necessidade de reconstituir outros antibióticos<sup>(82)</sup>. Embora hajam excelentes dados de segurança para injeção intracameral de MFLX, há menos informações sobre a sua eficácia na prevenção da endoftalmite.

Um estudo no Japão, multicêntrico, realizado por Matsuura et al, durante 4 anos, publicou os seus resultados em 2013. Todas as instituições utilizaram a administração da solução de substituição total do conteúdo da câmara anterior, em vez da injeção de pequeno volume. Em 3 instituições, 50 a 100 µg / mL de MFLX; em 9 instituições, 100 a 300 µg / mL de MFLX; e em 7 instituições, foi administrada 500 µg / mL de MFLX. A maior concentração (500 µg /

mL) foi administrada em 14 124 casos. Os casos de endoftalmite ocorreram 1 mês ou mais cedo no pós-operatório em 8 de 15 958 casos (ou seja, 1 em 1955) sem administração intracameral do MFLX e em 3 de 18 794 casos (ou seja, 1 em 6265) com administração intracameral de moxifloxacino. Conclui-se então que a administração de moxifloxacino intracameral (dosagem de 50 a 500 µg / mL) diminuiu 3 vezes o risco de endoftalmite. Em mais de 18 000 casos, a administração de moxifloxacino de 500 µg / mL ou menos não resultou em complicações graves, como síndrome tóxica do segmento anterior ou perda de células endoteliais da córnea. Os casos que apresentaram endoftalmite, no grupo de administração do moxifloxacino, responderam bem a uma única Injeção intravítrea de vancomicina e ceftazidima<sup>(83)</sup>.

Vários outros estudos, tem demonstrado a segurança do uso intracameral do MFLX, tanto a curto quanto a longo prazo.

Kokterkir et al não encontraram diferença significativa em estudo com 60 olhos (MFLX IC, 250 µg / 0,05 ml, injetado em 30 olhos) no qual AVCD, PIO, CCE, paquimetria e espessura da retina, foram avaliados pré-operatório e após 3 dias de pós operatório, não havendo mudança entre as duas avaliações<sup>(84)</sup>.

Lane e cols., em um ensaio clínico prospectivo randomizado, estudaram 57 olhos de 47 pacientes tratados com moxifloxacino intracameral (250 µg / 0,050 mL) ou um volume igual de solução de sal equilibrada no final da cirurgia de catarata. Os parâmetros de segurança, incluindo AVCD, PIO, CCE, paquimetria corneana, edema corneano e reação de câmara anterior, foram avaliados pré-operatório e durante 3 meses pós-operatório. Eles concluíram que não houve risco para as estruturas do segmento anterior do olho associado a uma injeção intracameral de 250 µg / 0,05 mL de moxifloxacino<sup>(85)</sup>.

Espiritu et al., avaliaram 65 olhos, após injeção intracameral moxifloxacino 0,5% contendo 500 µg de moxifloxacino, 0,1 ml da solução não diluída, como o último passo da facoemulsificação. No estudo, diferentes oftalmologistas realizaram a avaliação pós-operatória com o objetivo de mascarar. Eles observaram, reação da câmara anterior pré-operatória e pós-operatória, a densidade das células endoteliais da córnea e a espessura da córnea, após 1 mês de cirurgia. Como resultados encontrados, o MFLX não pareceu tóxico em termos de reabilitação visual, reação da câmara anterior, paquimetria e densidade das células endoteliais da córnea<sup>(78)</sup>.

Em avaliações de segmento à longo prazo, podemos destacar o estudo realizado por Matsuura,

com 155 olhos de 95 pacientes, e dois grupos, o primeiro grupo controle, sem a injeção intracameral do MFLX e o segundo grupo após a introdução da injeção do MFLX (sem diluição na concentração de 200 µg/ml). Foram avaliados os seguintes critérios: AVCD, densidade das células endoteliais da córnea, pressão intraocular e espessura central da mácula. Os critérios foram avaliados no pré-operatório e após três anos do procedimento cirúrgico e não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma variável analisada. Concluiu-se então que o MFLX parece ser segura à longo prazo para ser usada como profilaxia de endoftalmite<sup>(86)</sup>.

Citamos também um mais recente estudo, publicado em 2017, de Lira et al., que compararam as últimas 150 cirurgias antes e as primeiras 150 cirurgias após a introdução do MFLX intracameral para prevenção da endoftalmite pós-catarata. Observou-se que, em até 2 anos, não houve diferenças significativas entre os grupos na contagem de células endoteliais da córnea, na paquimetria, acuidade visual de longe corrigida e pressão intraocular<sup>(87)</sup>.

Em grandes séries retrospectivas, a incidência de endoftalmite tem se mostrado baixa após a introdução do MFLX intracameral.

Haripriya et al, realizaram uma série retrospectiva com mais de 116 mil olhos que foram submetidos a cirurgia de catarata entre fevereiro de 2014 e abril de 2015, no Hospital de Olhos Madurai Aravind. O grupo 1 consistiu em 37 777 olhos de pacientes de caridade que não receberam MFLX IC. O grupo 2 consistiu de 38 160 olhos de pacientes de caridade que receberam profilaxia com MFLX IC e o grupo 3 consistiu em 40 777 olhos de pacientes privados que não receberam MFLX intracameral. Os pacientes foram submetidos a cirurgias de catarata, tanto pela técnica manual de incisão pequena e manual (M-SICS), quanto por facoemulsificação. A M-SICS respondeu por aproximadamente 97% das cirurgias de catarata na população de caridade, mas apenas uma minoria das cirurgias privadas (21% M-SICS; 79% de facoemulsificação). 30 olhos no grupo 1 (0,08%) e 6 olhos no grupo 2 (0,02%) foram diagnosticados com endoftalmite pós-operatória ( $P < 0,0001$ ). A taxa de endoftalmite no grupo 3 foi de 0,07% (29 olhos), que também foi maior do que a taxa do segundo grupo ( $P < 0,0001$ ). Não houveram eventos adversos atribuídos a MFLX intracameral no grupo 2. Concluiu-se que a profilaxia de rotina com MFLX alcançou uma redução altamente significativa de 4 vezes nas taxas de endoftalmite pós-operatória em pacientes submetidos a M-SICS. Comparando com estudos anteriores, ter um volume tão alto de pacientes submetidos a cirurgias de catarata durante um período de tempo relativamente curto de 14 meses, fortalece a conclusão. Este estudo fornece evidências adicionais de que a MFLX

intracameral é um antibiótico profilático eficaz e sugere que os antibióticos intracamerais devem ser considerados tanto para M-SICS como para a facoemulsificação<sup>(88)</sup>.

Finalmente, em outra grande análise retrospectiva de 617 453 cirurgias em 10 hospitais regionais dos olhos de Aravind, realizadas durante o período de janeiro de 2014 a maio de 2016, para comparar a taxa de endoftalmite pós-operatória antes e após o início da profilaxia intracameral (IC) de moxifloxacino. Foram elegíveis pacientes que realizaram cirurgias de catarata manual de incisão pequena (M-SICS), pacientes com rotura capsular posterior (RCP) e também aqueles que realizaram facoemulsificação. 302 815 olhos, formaram o grupo controle e não receberam moxifloxacino IC e 314 638 olhos receberam. Houve uma queda significativa na taxa de endoftalmite, de 0,07% para 0,02% ( $P < 0,001$ ) com o uso do moxifloxacino. Concluiu-se então que a profilaxia de rotina com moxifloxacino IC reduziu a taxa total de endoftalmite em 3,5 vezes (3 vezes para M-SICS e quase 6 vezes para facoemulsificação). Houve também um benefício estatístico para os olhos complicados pela RCP e a profilaxia antibiótica IC deve ser fortemente considerada para esta população de alto risco. Essas conclusões são reforçadas pelo alto volume de casos analisados em uma única rede hospitalar num período de tempo comparativamente curto. Considerando a associação da vasculite retiniana hemorrágica oclusiva com vancomicina e a indisponibilidade comercial de cefuroxima IC em muitos países, a moxifloxacino parece ser uma opção efetiva para os cirurgiões que escolhem a profilaxia antibiótica IC<sup>(89)</sup>.

Diante do exposto e do benefício claro da profilaxia intracameral com o moxifloxacino, assim como dos dados bastante robustos quanto a segurança do seu uso, decidimos fazer uma série de casos genuinamente prospectiva para ratificar os dados de segurança já tão bem relatados nos estudos nessa revisão apresentados.

### **3 OBJETIVO:**

### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar a incidência de endoftalmite aguda em pacientes submetidos a cirurgia de catarata que receberam tratamento profilático ao final da cirurgia com moxifloxacino intracameraral.

### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Avaliar a segurança do uso do MFLX IC para o segmento anterior do olho, através da contagem de células endoteliais (CCE), medida da acuidade visual para longe (AVCD) e mensuração da pressão intraocular (PIO)

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 4.1 MATERIAIS

- Colírios: Tropicamida 1% (Mydriacyl®, Alcon®) e fenilefrina 10% (Fenilefrina 10%, Alergan®), Anestalcon® (Alcon®), colírio de fluoresceína sódica 1% (Alergan®), Cloridrato de Moxifloxacino colírio (Vigamox®, Alcon®)
- Iodopovidona tópico 10% na pele (Ophthalmos®) e povidine tópico 5% (Ophthalmos®)
- Microscópio cirúrgico (Leica F20)
- Facoemulsificador (Infiniti®, Alcon®)
- Lâminas para paracentese de câmara anterior (2,75 mm e 15 graus)
- Solução Salina Balanceada (BSS -Ophthalmos®).
- Viscoelástico metilcelulose 2% (Mediphacos®) e solução salina balanceada (Ophthalmos®).
- Lentes intraoculares (Sensar® AR40e, Abbott®)
- Lâmpada de Fenda (Topcon®)
- Tonômetro Goldman (Haag Streit®)
- Lentes: 90 D (Volk®) e 28 D (Volk®)
- Oftalmoscópio Binocular Indireto (Eyeteq®)
- Microscópio Especular (EM935®, Haag-Streit®)
- Laptop para análise dos dados (Macbook)
- Impressora HP LaserJet Pro P1102w wireless
- Cartucho de Toner HP CE285A – Preto
- Papel Sulfite Chamex Office - A4 -10Pacotes Com 500 Folhas

## 4.2 MÉTODOS

4.2.1 Local do estudo:Clínica Oftalmológica Zona Sul

4.2.2 Tipo de estudo:Estudo longitudinal, série de casos prospectiva

4.2.3 População do estudo:

Foram incluídos no estudo, pacientes com 55 ou mais anos de idade com catarata senil e indicação de facectomia por facoemulsificação e implante de lente intraocular.

Foram excluídos pacientes abaixo de 55 anos de anos ou alérgicos a fluoroquinolonas ou a qualquer outro produto utilizado na facectomia e também pacientes que tenham qualquer

outra doença ocular que não a catarata ou que tenham que ser submetidos a procedimentos cirúrgicos combinados como cirurgias antiglaucomatosas ou vitreoretinianas.

#### 4.2.4 Procedimentos técnicos:

Foi obtida aprovação do comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e todos os participantes assinaram o TCLE (consentimento livre e esclarecido). Número de Identificação do comitê de ética: 46523115.3.0000.5208.

Os pacientes selecionados para cirurgia chegaram com 1 hora de antecedência, em jejum de pelo menos 8 horas. Tiveram a pupila do olho a ser operado dilatada uma hora antes da cirurgia com o colírio de tropicamida 1% (Mydriacyl®, Alcon®) duas gotas do colírio de fenilefrina 10% (Fenilefrina 10%, Alergan®), uma gota, com espaço entre a aplicação de cada gota de 10 min.

A antissepsia do campo cirúrgico foi realizada com iodopovidina tópico 10% (Ophthalmos®) na pele da região periocular e Iodopovidona tópico 5% (Ophthalmos®) colocado em saco conjuntival 3 min antes do início da cirurgia. Foram utilizados campos cirúrgicos descartáveis com adesivo para os cílios e bolsa coletora. Foi realizada facectomia, por um único cirurgião, por facoemulsificação e implante de lente intraocular dobrável (Sensar® AR40e, Abbott®), através da técnica stop-and-chop, sob anestesia tópica com 3 gotas de colírio de proximetaína (Anestalcon®, Alcon®), com 3 incisões corneanas tipo clear-cornea, sendo 1 de 2.75mm no meridiano mais curvo e 2 paracenteses de 1mm, dispostas a 90 graus de cada lado da incisão principal. Foi utilizado como facoemulsificador o Infiniti®(Alcon®), o microscópio cirúrgico Leica F20, viscoelástico metilcelulose 2% (Mediphacos®) e solução salina balanceada (Ophthalmos®). Ao final da cirurgia, foi injetado na câmara anterior através da paracentese 0.03ml de moxifloxacino (Vigamox®, Alcon®), que corresponde a uma concentração de 150 µg da solução não diluída.

No pós-operatório foi administrado na primeira semana colírios (1) MFLX 0,5% colírio, 5 vezes por dia durante 1 semana e (2) Acetato de prednisolona 1% 5 vezes ao dia durante 1 semana, seguido de 4 vezes ao dia durante 1 semana e, posteriormente, 2 vezes ao dia por mais 3 semanas.

O período de participação na pesquisa foi de 05 (cinco) semanas, sendo necessário neste período 03 (três) visitas ao consultório, a primeira no pós-operatório imediato (6 horas após a cirurgia), no décimo e na quinta semana pós-operatória, ficando o participante livre para entrar em contato pelos números de telefone fornecidos no TCLE ou procurar diretamente o

atendimento na clínica Oftalmo Zona Sul, em qualquer dia útil, durante o período do estudo, caso julgue necessário. Os itens avaliados durante as consultas pós-operatórias serão:

- Teste da acuidade visual sem e com correção para longe - AVCD (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letter score) e Tabela de Snellen.
- Biomicroscopia do segmento anterior com Lâmpada de Fenda (Haag Streit®), observando transparência da córnea, reação de câmara anterior, posicionamento e transparência da Lente intraocular
- Pressão intraocular (PIO) utilizando colírio anestésico (Anestalcon®) (Alcon®) e colírio de fluoresceína sódica 1% (Alergan®) com tonômetro de Goldman (Haag Streit®)
- Avaliação do fundo de olho em lâmpada de fenda com lente 90 D (Volk®) e com oftalmoscópio indireto com lente de 28 D (Volk®). Foram observados, o polo posterior da retina, com análise do disco óptico, vasos e mácula, além da análise da periferia da retina para afastar rupturas retinianas assintomáticas.
- Medida da Microscopia Especular (EM935®, Haag-Streit®), será realizada apenas na quinta semana pós-operatória para contagem das células endoteliais da córnea (CCE).

#### 4.2.5 Variáveis analisadas:

A variável observada no desfecho primário foi a incidência presumida de endoftalmite pós-operatória aguda. Para todos os pacientes suspeitos de endoftalmite, seriam obtidas amostras vítreas e aquosas para identificação microbiológica do microrganismo causador, sendo solicitado Coloração para o Gram e cultura das amostras.

Mas independentemente da cultura ser positiva, esse estudo adotou o conceito clínico de endoftalmite pós-operatória aguda presumida. Pacientes que apresentassem, dentro de 6 semanas de cirurgia de catarata, dor ocular moderada grave, hiperemia e quemose conjuntival, edema corneano, vitreíte, hipópio, reação de câmara anterior ou diminuição da visão, seriam encaixados no protocolo de tratamento para endoftalmite e receberiam o tratamento preconizado, baseado no EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study). Assim, aqueles que apresentassem visão de movimento de mãos ou melhor, seriam submetidos a biópsia e injeção intravítrea de antibióticos (Vancomicina 1mg + Amicacina 0,4 mg), com Dexametasona (0,4 mg). Aquelles pacientes que apresentassem acuidade visual de percepção luminosa, seriam submetidos a vitrectomia imediata com injeções intravítreas nas mesmas concentrações citadas acima.

O principal diagnóstico diferencial foi paciente com síndrome tóxica do segmento anterior (TASS).

As variáveis observadas nos resultados secundários foram a alteração média, em 5 semanas, da linha de base na contagem das células endoteliais da córnea (CCE), acuidade visual à distância corrigida (AVDC - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letter score) e pressão intraocular (PIO).

#### 4.2.6 Tamanho da amostra:

Foi incluída uma amostra prospectiva consecutiva de 1016 cirurgias de catarata em um hospital privado de Recife, Brasil, entre 2015 e 2017 (1016 olhos de 1016 pacientes). Recife tem aproximadamente 1,6 milhões de habitantes. O tamanho da amostra mínimo de 718 voluntários foi calculado com base no recente histórico local, na clínica oftalmológica Zona Sul, de 14 casos de endoftalmite presumida nas últimas 4 mil cirurgias de catarata (8 culturas negativas e 6 culturais positivas). A amostra seria suficiente para detectar uma diferença estaticamente significativa entre esta série de casos e esses dados históricos (P unicaudal de 0.0438 – Fisher Exact test).

#### 4.2.7 Análise estatística:

Foi feita a distribuição das características demográficas da amostra, em especial, gênero, idade, comorbidades e determinada a incidência de endoftalmite.

As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon de amostras relacionadas, por terem distribuição não-normal tanto no teste de Shapiro-Wilk como no Teste de Kolmogorov-Smirnov. O valor de P foi bicaudal para PIO e unicaudal para AVCD e CCE. O significado estatístico foi estabelecido no nível de 0,05.

## **5 RESULTADOS**

Todos os 1.016 pacientes (1.016 olhos) completaram o estudo.

A idade média foi de 67 anos DP 5 anos (intervalo de 58 a 81 anos).

56,2% (572 pacientes) eram do sexo feminino e 43,7 % (444 pacientes) eram do sexo masculino.

Não houve nenhum caso de endoftalmite ou Síndrome Tóxica do Segmento Anterior (TASS), durante as cinco semanas de seguimento do estudo.

A AVCD média pré-operatória (Snellen) foi  $\approx 0,25$  no pré-operatório e no pós-operatório foi de  $\approx 0,80$  e pelo ETDRS letter score), foi no pré-operatório 58 e no pós-operatório foi de 80, valor de  $p=0,001$ .

A mudança média na CCE foi de -10,3%, sendo uma média 2426 (DP 10) no pré-operatório e 2177 (DP 4) no pós-operatório, valor de  $p<0,001$ .

Não houve diferença estatisticamente significativa na PIO, valor de  $P=0,861$ .

Não foram observados eventos adversos relacionados ao estudo

Os desfechos dos resultados secundários (CDVA, IOP e ECC) estão resumidos na tabela 1 e gráfico 1 e 2, abaixo:

**Tabela 1.** Mudança a linha de base no pós-operatório (5 semanas) em pacientes que fizeram uso do Moxifloxacino intracameral após cirurgia de catarata

---

Pré operatório	Pós operatório
----------------	----------------

---

	(5 semanas)				
	Média	DP	Média	DP	p
CCE (Céls/mm)	2426	325	2177	283	<0.001
AVCD (ETDRS letter score)	58	10	80	4	<0.001
AVCD (Snellen)	≈0.25		≈0.80		
PIO (mmHg)	14.6	2.4	14.6	2.2	0.270

CCE = contagem de células endoteliais; AVCD= acuidade visual corrigida a distância;  
 ETDRS = Estudo de Tratamento precoce da retinopatia diabética; PIO = pressão  
 intraocular; p = teste dos postos sinalizados de Wilcoxon de amostras relacionadas.

Contagem de células  
endoteliais (cel/mm)

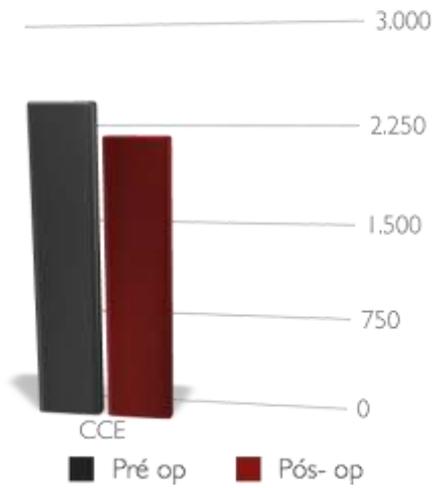


Figura 2: Gráfico representando a variação da CCE (cel/mm) no pré e pós-operatório.

Acuidade Visual  
Corrigida (ETDRS letter  
score)

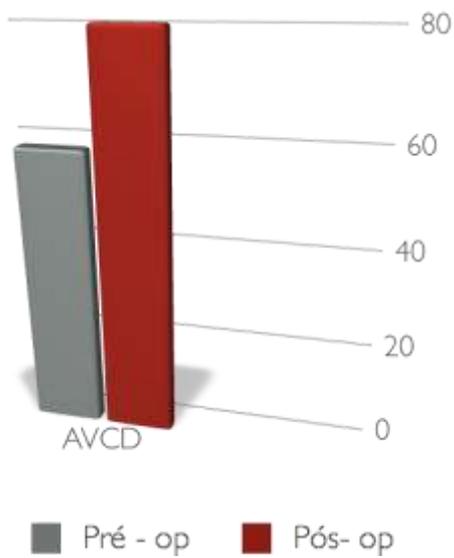


Figura 3: Gráfico representando a AVCD (ETDRS letters score) no pré e pós-operatório.

## 6 DISCUSSÃO

A solução do MFLX que utilizamos é comercialmente disponível, com o nome de Vigamox®. O Vigamox® não contém conservantes, tem um pH de 6.8, osmolaridade de 290 mOsm / kg, ambos os valores compatíveis para ser usado em humanos, o que também nos levou a investigar o seu perfil de segurança para uso intra-ocular<sup>(22,23)</sup>. No estudo, abordamos preocupações sobre biocompatibilidade do antibiótico observando seus efeitos sobre a AVCD, sobre a córnea (CCE) e na alteração da PIO.

O MFLX usado por via intracameral tem se mostrado uma droga promissora e efetiva na profilaxia da endoftalmite<sup>(22)</sup>.

Em grandes séries retrospectivas, a incidência de endoftalmite foi menor quando o MFLX intracameral foi comparado com o placebo. Haripriya et al, realizaram uma série com mais de 116 mil olhos que foram submetidos a cirurgia de catarata entre 2014 e 2015, no Hospital de Olhos Madurai Aravind e mostrou que a profilaxia de rotina com MFLX alcançou uma redução altamente significativa de 4 vezes nas taxas de endoftalmite pós-operatória em pacientes submetidos a M-SICS<sup>(88)</sup>.

Em 2017, Haripriya et al, em outra análise retrospectiva de 600 000 cirurgias em 10 hospitais regionais dos olhos de Aravind, observaram que o MFLX intracameral reduziu a taxa de endoftalmite em 3,5 vezes<sup>(89)</sup>. Matsuura et al, em uma análise retrospectiva de 18000 cirurgias em instituições japonesas, descobriram que a administração MFLX intracameral reduziu o risco de endoftalmite em 3 vezes<sup>(83)</sup>.

Ratificando esses promissores resultados, nosso estudo mostrou uma série de casos genuinamente prospectiva em que não houve, dentre as cirurgias realizadas, casos de endoftalmite. Também se ratificou a segurança do uso do MFLX IC para as estruturas do segmento anterior do olho, através da avaliação dos parâmetros de CCE, PIO e AVCD, analisadas no pré-operatório e após 5 semanas de pós-operatório.

Nossa escolha para analisar os dados em 5 semanas após a cirurgia é apoiada por observações em estudos prévios de instilação intracameral de vancomicina e cefuroxima. Kramann et al não informam mais perda pós-operatória de células endoteliais após 4 semanas, o que sugere que a cicatrização de feridas esteja completa até então<sup>(92)</sup>. Cheng et al. relatam que a espessura da córnea pré-operatória é restaurada em um período de tempo similar, o que demonstra que, em média, no período do nosso estudo praticamente não há mais alterações nos índices que mostram a segurança da medicação na estrutura corneana<sup>(93)</sup>.

No nosso estudo, houve uma diferença estatisticamente significativa na AVCD e na CCE.

A AVCD foi alterada para melhor pelo próprio procedimento bem-sucedida facectomia, não interferindo o uso do MFLX IC em termos de reabilitação visual.

Como sabemos, um viés de confusão pode se fazer presente quando duas variáveis são associadas, mas parte da associação, ou toda ela, é decorrente de uma associação independente com uma terceira variável (de confusão). No nosso estudo, a perda de células endoteliais, que foi estatisticamente significativa (como mostra a tabela 1 e o gráfico 1 acima), provavelmente é devido ao próprio procedimento cirúrgico, pela facoemulsificação, mas poderia ser confundido como sendo decorrente do uso do MFLX intracameral. Essa perda de células endoteliais de 10,3%, em nosso grupo de estudo, é compatível com aquelas relatadas na maioria dos estudos, que mostram uma média de redução na contagem de células endoteliais após a cirurgia de catarata de 4% a 15% <sup>(91)</sup>.

Além disso, para esclarecimento desse viés de confusão, citamos vários estudos que mostram que a CCE não é alterada com o uso do MFLX intracameral, quando comparado com grupo controle, que não fez uso do MFLX intracameral no final da cirurgia de catarata.

Kokterkir et al não encontraram diferença significativa em estudo com 60 olhos (MFLX IC, 250 µg / 0,05 ml, injetado em 30 olhos) no qual AVDC, PIO, CCE, paquimetria e espessura da retina, foram avaliados pré-operatório e após 3 dias de pós operatório <sup>(84)</sup>.

Lane e cols., em um ensaio clínico prospectivo randomizado, estudaram 57 olhos de 47 pacientes tratados com moxifloxacino intracameral (250 µg / 0,050 mL) ou um volume igual de solução de sal equilibrada no final da cirurgia de catarata. Os parâmetros de segurança, incluindo AVCD, PIO, CCE, paquimetria corneana, edema corneano e reação de câmara anterior, foram avaliados pré-operatório e durante 3 meses pós-operatório. Eles concluíram que não houve risco para as estruturas do segmento anterior do olho associado a uma injeção intracameral de 250 µg / 0,050 mL de moxifloxacino <sup>(85)</sup>.

Para ratificar os dados de segurança do uso do MFLX também à longo prazo, citamos um estudo realizado por Matsuura et al., com 155 olhos e dois grupos de pacientes, o primeiro grupo controle, sem a injeção intracameral do MFLX e o segundo grupo após a introdução da injeção do MFLX (sem diluição na concentração de 200 µg/ml). Foram avaliados os seguintes critérios: AVCD, CCE, pressão intraocular e espessura central da mácula. Os critérios foram avaliados no pré-operatório e após três anos do procedimento cirúrgico e não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma variável analisada <sup>(86)</sup>.

Lira et al compararam as últimas 150 cirurgias antes e as primeiras 150 cirurgias após a introdução do MFLX intracameral para prevenção da endoftalmite pós-catarata. Observou-se que, em até 2 anos, não houve diferenças significativas entre os grupos na CCE da córnea, a paquimetria, AVCD ou IOP. Concluiu-se então que o MFLX parece ser segura à longo prazo para ser usada como profilaxia de endoftalmite<sup>(87)</sup>.

A principal limitação deste estudo é uma relativa pequena amostra e a falta de um grupo controle. As incidências de endoftalmite variam de 0,04% a 0,5%; portanto, a ausência de endoftalmite pode ter ocorrido por acaso no nosso estudo. No entanto, os outros resultados de dados de segurança (AVCD, CCE e PIO) são estatisticamente significantes e incentivam o uso rotineiro de MFLX.

## **7 CONCLUSÃO**

O uso do MFLX IC parece ser eficaz na profilaxia de endoftalmite quando usado no final da cirurgia de catarata.

MFLX mostrou-se uma droga segura para as estruturas do segmento anterior do olho quando usado de forma intracameral e não interferiu em termos de reabilitação visual (AVCD), densidade do endotélio da córnea (CCE) e alteração da pressão intraocular (PIO).

## REFERÊNCIAS

1. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):613–620.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ*. janeiro de 2008;86(1):63–70.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya’Ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844–851.
4. Khanna R, Pujari S, Sangwan V. Cataract surgery in developing countries. *Curr Opin Ophthalmol*. janeiro de 2011;22(1):10–4.
5. Brian G, Taylor H. Cataract blindness: challenges for the 21st century. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):249–256.
6. Economic UND of. *World Population Prospects: The 2004 Revision. Sex and age distribution of the world population [Internet]. Vol. 2. United Nations Publications; 2006.*
7. Kessel L, Flesner P, Andresen J, Erngaard D, Tendal B, Hjortdal J. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(4):303–317.
8. Farooq Q, Ali I. Comparison of anti inflammatory activity of ofloxacin+ dexamethasone eye drops and flurbiprofen eye drops in postoperative cases. *Pak J Ophthalmol*. 2003;19:122–9.
9. Clark A, Ng JQ, Morlet N, Tropiano E, Mahendran P, Spilsbury K, et al. Quality of life after postoperative endophthalmitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(6):526–531.
10. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions. *Eur Soc Cataract Refract Surg*. 2013
11. Group EVS, others. Microbiologic factors and visual outcome in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(6):830–846.
12. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991;98(12):1769–1775.
13. Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
14. Wejde G, Samolov B, Seregard S, Koranyi G, Montan PG. Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case–control study. *J Hosp Infect*. 2005;61(3):251–256.

15. Axer-Siegel R, Stiebel-Kalish H, Rosenblatt I, Strassmann E, Yassur Y, Weinberger D. Cystoid macular edema after cataract surgery with intraocular vancomycin. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1660–1664.
16. Witkin AJ, Shah AR, Engstrom RE, Kron-Gray MM, Baupal CR, Johnson MW, et al. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: expanding the clinical spectrum and possible association with vancomycin. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1438–1451.
17. Miller MA, Lenci LT, Reddy CV, Russell SR. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis associated with intracameral vancomycin prophylaxis during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(11):1676–1680.
18. ESCRS Endophthalmitis Study Group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg*. 1o de junho de 2007;33(6):978–88.
19. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery: update on the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(1):138–142.
20. Arshinoff SA, Modabber M. Dose and administration of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(12):1730–1741.
21. Stroman DW, Dajcs JJ, Cupp GA, Schlech BA. In vitro and in vivo potency of moxifloxacin and moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%, a new topical fluoroquinolone. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(6):S16–S31.
22. VIGAMOX (Alcon Laboratories, Inc.): FDA Package Insert, Page 2
23. Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(7):1114–1120.
24. Allen GP, Deshpande LM. Determination of the mutant selection window for clindamycin, doxycycline, linezolid, moxifloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(1):45–49.
25. Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, Dick JD. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1992–1996.
26. O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1790–1800.
27. Varma R, Vajaranant TS, Burkemper B, Wu S, Torres M, Hsu C, et al. Visual Impairment and Blindness in Adults in the United States: Demographic and Geographic Variations From 2015 to 2050. *JAMA Ophthalmol*. 1º de julho de 2016;134(7):802–9.
28. Lawani R, Pommier S, Roux L, Chazalon E, Meyer F. [Magnitude and strategies of cataract management in the world]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. dezembro de

- 2007;67(6):644–50.
29. Barry P, Gardner S, Seal D, Gettinby G, Lees F, Peterson M, et al. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(9):1523–1531.
  30. Packer M, Chang DF, Dewey SH, Little BC, Mamalis N, Oetting TA, et al. Prevention, diagnosis, and management of acute postoperative bacterial endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg.* setembro de 2011;37(9):1699–714.
  31. Yanoff M, Duker JS. *Oftalmologia.* 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
  32. Cao H, Zhang L, Li L, Lo S. Risk factors for acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(8):e71731.
  33. Kamalarajah S, Ling R, Silvestri G, Sharma NK, Cole MD, Cran G, et al. Presumed infectious endophthalmitis following cataract surgery in the UK: a case-control study of risk factors. *Eye.* 2007;21(5):580.
  34. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(1):15–21.
  35. Steinert R. *Cataract Surgery.* 3a ed. California:Elsevier; 2010.
  36. Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(1):68–71.
  37. van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg.* novembro de 2012;38(11):2054.
  38. Melo GB, Bispo PJM, Regatieri CVS, Yu MCZ, Pignatari ACC, Höfling-Lima AL. Incidence of endophthalmitis after cataract surgery (2002-2008) at a Brazilian university-hospital. *Arq Bras Oftalmol.* dezembro de 2010;73(6):505–7.
  39. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis J-P, Robert P-Y. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg.* agosto de 2012;38(8):1370–5.
  40. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: A Randomized Trial of Immediate Vitrectomy and of Intravenous Antibiotics for the Treatment of Postoperative Bacterial Endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1º de dezembro de 1995;113(12):1479–96.
  41. Barza M, Pavan PR, Doft BH, Wisniewski SR, Wilson LA, Han DP, et al. Evaluation of Microbiological Diagnostic Techniques in Postoperative Endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol.* 1º de setembro de 1997;115(9):1142–50.
  42. Therese K, Anand A, Madhavan H. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol.* setembro de 1998;82(9):1078–82.

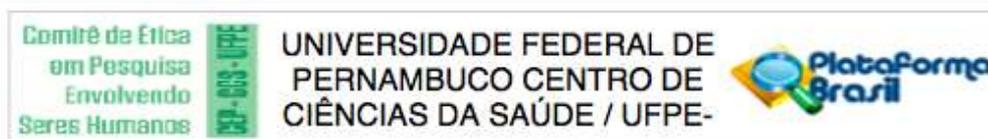
43. Faoagali J, Fong J, George N, Mahoney P, O'Rourke V. Comparison of the immediate, residual, and cumulative antibacterial effects of Novaderm R, Novascrub R, Betadine Surgical Scrub, Hibiclens, and liquid soap. *Am J Infect Control*. 1º de dezembro de 1995;23(6):337–43.
44. Marchetti MG, Kampf G, Finzi G, Salvatorelli G. Evaluation of the bactericidal effect of five products for surgical hand disinfection according to prEN 12054 and prEN 12791. *J Hosp Infect*. maio de 2003;54(1):63–7.
45. Alwitry A, Jackson E, Chen H, Holden R. The use of surgical facemasks during cataract surgery: is it necessary?, The use of surgical facemasks during cataract surgery: is it necessary? *Br J Ophthalmol* *Br J Ophthalmol*. setembro de 2002;86, 86(9, 9):975, 975–7.
46. Trivedi RH, Wilson ME. As surgeons, our view of postcataract surgery endophthalmitis prevention is still not clear. *Eye Lond Engl*. maio de 2007;21(5):577–9.
47. Ranganath A, Bansal A. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *Expert Rev Ophthalmol*. 4 de maio de 2017;12(3):261–8.
48. Pathengay A, Flynn HW, Isom RF, Miller D. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: Causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 1º de julho de 2012;38(7):1278–82.
49. Ang GS, Barras CW. Prophylaxis against infection in cataract surgery: a survey of routine practice. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(3):394–400.
50. Chang DF, Braga-Mele R, Henderson BA, Mamalis N, Vasavada A, Committee ACC, et al. Antibiotic prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2014 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1300–1305.
51. Behndig A, Cochener B, Güell JL, Kodjikian L, Mencucci R, Nuijts RMMA, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. setembro de 2013;39(9):1421–31.
52. He L, Ta CN, Hu N, Sinnar S, Miño de Kaspar H. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(4):373–378
53. Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A Prospective Randomized Evaluation of Topical Gatifloxacin on Conjunctival Flora in Patients Undergoing Intravitreal Injections. *Ophthalmology*. 1º de agosto de 2009;116(8):1498–501.
54. Javitt JC. Intracameral Antibiotics Reduce the Risk of Endophthalmitis after Cataract Surgery: Does the Preponderance of the Evidence Mandate a Global Change in Practice? *Ophthalmology*. 1º de fevereiro de 2016;123(2):226–31.
55. Pérez-Canales JL, Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E. Corneal endothelial changes after intracameral vancomycin injection in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):126–134.
56. Braga-Mele R, Chang DF, Henderson BA, Mamalis N, Talley-Rostov A, Vasavada A, et

- al. Intracameral antibiotics: safety, efficacy, and preparation. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):2134–2142.
57. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* junho de 2002;28(6):977–81.
58. Hachicha W, Kodjikian L, Fessi H. Preparation of vancomycin microparticles: Importance of preparation parameters. *Int J Pharm.* 2006;324(2):176–184.
59. Gimbel HV, Sun R, DeBrof BM. Prophylactic Intracameral Antibiotics During Cataract Surgery: The Incidence of Endophthalmitis and Corneal Endothelial Cell Loss. *Eur J Implant Refract Surg.* 1º de outubro de 1994;6(5):280–5.
60. Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977;61(4):260–262.
61. Murphy CC, Nicholson S, Quah SA, Batterbury M, Neal T, Kaye SB. Pharmacokinetics of vancomycin following intracameral bolus injection in patients undergoing phacoemulsification cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 1o de outubro de 2007;91(10):1350–3.
62. Au CP, White AJ, Healey PR. Efficacy and cost-effectiveness of intracameral vancomycin in reducing postoperative endophthalmitis incidence in Australia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 1o de dezembro de 2016;44(9):803–11.
63. Murphy CC, Nicholson S, Quah SA, Batterbury M, Neal T, Kaye SB. Pharmacokinetics of vancomycin following intracameral bolus injection in patients undergoing phacoemulsification cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1350–1353.
64. LaHood BR, Andrew N, Goggin M. Antibiotic Prophylaxis in Cataract Surgery in The Setting of Penicillin Allergy: A Decision Making Algorithm. *Surv Ophthalmol.* 2017;
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 5 de julho de 2002;51(26):565–7.
66. Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(11):2230–2234.
67. Romero P, Méndez I, Salvat M, Fernández J, Almena M. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1o de março de 2006;32(3):438–41.
68. Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1o de março de 2008;34(3):447–51.
69. García-Sáenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, Bañuelos JB. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten-year comparative study. *J Cataract Refract Surg.* 1o de fevereiro de 2010;36(2):203–7.

70. Wejde G, Montan P, Lundström M, Stenevi U, Thorburn W. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey 1999–2001. *Acta Ophthalmol Scand.* 1o de fevereiro de 2005;83(1):7–10.
71. Fintelmann RE, Naseri A. Prophylaxis of Postoperative Endophthalmitis Following Cataract Surgery. *Drugs.* 1o de julho de 2010;70(11):1395–409.
72. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 1o de fevereiro de 2006;32(2):324–33.
73. Delyfer M-N, Rougier M-B, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, et al. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(2):271–278.
74. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):1168–1169.
75. Çiftçi S, Çiftçi L, Dağ U. Hemorrhagic retinal infarction due to inadvertent overdose of cefuroxime in cases of complicated cataract surgery: retrospective case series. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):421–425.
76. Lockington D, Flowers H, Young D, Yorston D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(2):286–289.
77. Gao H, Pennesi ME, Qiao X, Iyer MN, Wu SM, Holz ER, et al. Intravitreal Moxifloxacin: Retinal Safety Study with Electroretinography and Histopathology in Animal Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1º de abril de 2006;47(4):1606–11.
78. Espiritu CRG, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(1):63–68.
79. Asena L, Akova YA, Goktaş MT, Bozkurt A, Yaşar Ü, Karabay G, et al. Ocular Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intracameral Moxifloxacin 0.5% Solution in a Rabbit Model. *Curr Eye Res.* 1º de abril de 2013;38(4):472–9.
80. Murphy CC, Nicholson S, Quah SA, Batterbury M, Neal T, Kaye SB. Pharmacokinetics of vancomycin following intracameral bolus injection in patients undergoing phacoemulsification cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 1º de outubro de 2007;91(10):1350–3.
81. Herrinton LJ, Shorstein NH, Paschal JF, Liu L, Contreras R, Winthrop KL, et al. Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis in cataract surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(2):287–294.
82. Zhou AX, Messenger WB, Sargent S, Ambati BK. Safety of undiluted intracameral moxifloxacin without postoperative topical antibiotics in cataract surgery. *Int Ophthalmol.* 1º de agosto de 2016;36(4):493–8.
83. Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, Akura J, Inoue Y. Efficacy and safety of prophylactic

- intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(11):1702–1706.
84. Koktekir BE, Aslan BS. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin use in cataract surgery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(3):278–282.
  85. Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(9):1451–1459.
  86. Matsuura K. Long-term effects of intracameral moxifloxacin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2335–2336.
  87. Lira RPC, de Paiva Lucena N, Ferreira KSA, dos Santos BMA. Long-term safety of intracameral moxifloxacin after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(1):139–140.
  88. Haripriya A, Chang DF, Namburur S, Smita A, Ravindran RD. Efficacy of Intracameral Moxifloxacin Endophthalmitis Prophylaxis at Aravind Eye Hospital. *Ophthalmology.* 1<sup>o</sup> de fevereiro de 2016;123(2):302–8.
  89. Haripriya A, Chang DF, Ravindran RD. Endophthalmitis reduction with intracameral moxifloxacin prophylaxis: analysis of 600 000 surgeries. *Ophthalmology.* 2017;124(6):768–775.
  90. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Pham C, Lam NK. Efficacy of topical povidone-iodine during the first week after ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):31–35.
  91. Cho YK, Chang HS, Kim MS. Risk Factors for Endothelial Cell Loss after Phacoemulsification: Comparison in Different Anterior Chamber Depth Groups. *Korean J Ophthalmol KJO.* fevereiro de 2010;24(1):10–5.
  92. Kramann C, Pitz S, Schwenn O, Haber M, Hommel G, Pfeiffer N. Effects of intraocular cefotaxime on the human corneal endothelium11None of the authors has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned. *J Cataract Refract Surg.* 1<sup>o</sup> de fevereiro de 2001;27(2):250–5.
  93. Cheng H, Bates AK, Wood L, McPherson K. Positive correlation of corneal thickness and endothelial cell loss: serial measurements after cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(7):920–922.

## ANEXO – Parecerconsubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Moxifloxacino Intracamerar para profilaxia de endoftalmite em facectomias

**Pesquisador:** Nelise de Paiva Lucena

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 46523115.3.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.423.608

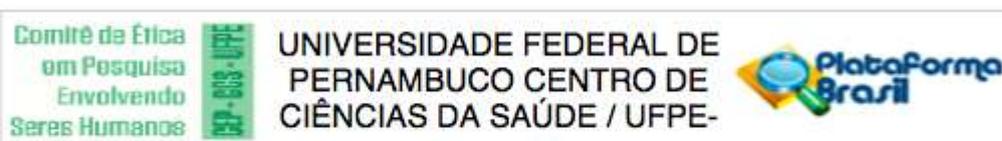
#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao protocolo intitulado "Moxifloxacino intracamerar na prevenção de endoftalmites: série de casos" na qual a pesquisadora solicita as seguintes alterações;

1.No item objetivo, mudança dos objetivos secundários da pesquisa para determinar a variação da contagem endotelial entre a avaliação pré-operatória e pós-operatória (30 dias após a cirurgia) após uso profilático do moxifloxacino intracamerar na cirurgia de catarata com a justificativa de que considera a importância de avaliar a interferência da injeção do moxifloxacino intracamerar no endotélio corneano. A respectiva avaliação será realizada 30 dias após o procedimento cirúrgico e será usado para tal um microscópio especular já disponível e em pleno funcionamento. Estudos demonstram que a injeção de moxifloxacino intracamerar é segura para o endotélio da córnea e para as estruturas do segmento anterior do olho.

2.No item materiais e métodos, modificação da dose do colírio que será administrada de 0,05 ml para 0,03ml, pois, segundo a pesquisadora, esta dose tem se mostrado segura e eficaz na prevenção da endoftalmite pós facectomia; mudança no número de consultas pós-operatórias de três e não duas conforme especificada anteriormente e, por ultimo, realização de microscopia especular, no pré-operatório e no 30º dia pós-operatório.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.423.608

3.No item cronograma de execução, mudança na data do início do projeto, pois devido a essas novas modificações ainda estarem pendentes para aprovação a data de início da coleta de dados foi postergada. As demais datas serão mantidas.

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa tem por objetivo primário determinar a incidência de endoftalmite em pacientes submetidos à cirurgia de catarata que receberam tratamento profilático ao final da cirurgia com Moxifloxacino intracameraral e, por objetivo secundário determinar a variação da contagem endotelial entre a avaliação pré-operatória e pós-operatória após uso profilático do moxifloxacino intracameraral na cirurgia de catarata.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Existe o risco muito raro de alergia ao antibiótico. Para minimizar este risco serão excluídos os voluntários que tiverem histórico de alergias a esse antibiótico ou a antibióticos semelhantes (quinolonas).

Como benefício, existem algumas evidências que demonstram que a injeção da moxifloxacino intracameraral na conclusão da cirurgia da catarata é um procedimento seguro, de baixíssimo custo e que está associado à redução significativa da incidência de endoftalmite.

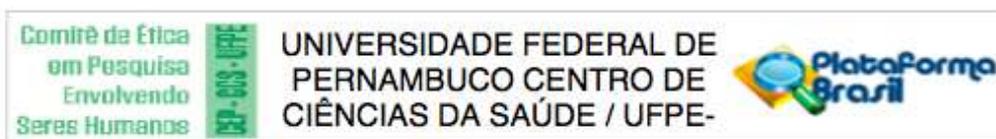
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de trabalho que vem sendo desenvolvido no Hospital das Clínicas como requisito para a conclusão da residência médica na área de oftalmologia. O projeto visa o estudo de mil casos de cirurgias de catarata, cujos pacientes estão recebendo injeção de moxifloxacino intracameraral ao final da cirurgia e posteriormente serão avaliados com o intuito de determinar a incidência de endoftalmite nestes pacientes que foram tratados com o medicamento. A importância do estudo reside no fato de que a endoftalmite pós-operatória apesar de rara é de elevada gravidade, podendo acarretar perda da visão. No entanto, ainda não existe na literatura um consenso com relação às medidas profiláticas mais adequadas. Cientificamente o projeto poderá corroborar com outros trabalhos que abordam a problemática entre o uso do antibiótico e a redução da incidência de endoftalmite.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados à Plataforma Brasil.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8568 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.423.608

**Recomendações:**

Sem recomendação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_642728 E1.pdf	14/12/2015 02:14:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomodificado.docx	14/12/2015 02:11:02	Nelise de Paiva Lucena	Aceito
Outros	cartaemenda.docx	14/12/2015 02:09:55	Nelise de Paiva Lucena	Aceito
Outros	CartarespostaCEP.docx	27/09/2015 20:03:23	Nelise de Paiva Lucena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/09/2015 20:49:37	Nelise de Paiva Lucena	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	22/09/2015 18:26:20	Nelise de Paiva Lucena	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 25 de Fevereiro de 2016

Assinado por:  
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO  
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br