



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Faculdade de Medicina
Departamento de Cirurgia
Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas

**Comparação clínica e de mediadores inflamatórios no tratamento
empírico da conjuntivite aguda**

Luiz Alfredo Santiago

Fortaleza

2022

Luiz Alfredo Santiago

Dissertação apresentada à coordenação do programa de pós-graduação *Strictu Sensu* em ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse. Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

Fortaleza

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S226c Santiago, Luiz Alfredo.
Comparação clínica e de mediadores inflamatórios no tratamento empírico da conjuntivite aguda / Luiz Alfredo Santiago. – 2022.
32 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos .

Coorientação: Prof. Dr. Orleânio Gomes Ripardo de Azevedo .

1. Conjuntivite; corticosteroides e citocinas. I. Título.

CDD 617

Luiz Alfredo Santiago

Comparação clínica e de mediadores inflamatórios no tratamento empírico da conjuntivite aguda

Dissertação apresentada à coordenação do programa de pós-graduação Strictu Sensu em ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse..

Aprovada em: 19/10/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Orleânicio Gomes Ripardo de Azevedo (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Roberto Cavalcante de Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

RESUMO

A conjuntivite é uma irritação ou inflamação da conjuntiva, que recobre a parte branca do olho. Ela pode ser causada por alergias ou por uma infecção bacteriana ou viral. A conjuntivite pode ser contagiosa, sendo transmitida pelo contato com as secreções oculares da pessoa infectada. Este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da prednisolona versus o diclofenaco sódico tanto com ciprofloxacina em comparação com lágrimas artificiais nos sintomas e sinais de conjuntivite viral aguda. O estudo incluiu 37 pacientes com diagnóstico de conjuntivite aguda e foram distribuídos em três grupos: o grupo A recebeu acetato de prednisolona 1% + ciprofloxacina (0,3%); já o grupo B, diclofenaco de sódio (0,1%) + ciprofloxacina (0,3%) e o grupo C recebeu lágrimas artificiais + ciprofloxacina (0,3%) (%). Os pacientes receberam medicação 6/6 horas diárias. Os sinais e sintomas como lacrimejamento, queimação, fotofobia, Hiperemia da conjuntiva, secreção, reação conjuntival, dor e sensação de corpo estranho, prurido, foram pontuados no início do estudo e no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias e no final do tratamento usando um modelo padronizado questionário e exame do segmento anterior da lâmpada de fenda. Todos os três grupos demonstraram uma melhora nos sinais e sintomas de conjuntivite em suas visitas de acompanhamento. Não houve diferença significativa nos escores de sintomas e sinais entre os grupos A e B e B e C nas visitas de estudo ($p > 0,05$). No entanto, a comparação entre os grupos A e C não mostrou diferença clínica significativa ($p = 0,05$) na terceira avaliação. O acetato de prednisolona não foi superior ao uso de diclofenaco de sódio ou lágrimas artificiais no alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite viral.

Palavras-chaves: Conjuntivite; Hormônios do córtex adrenal; Citocinas

Abstract

Conjunctivitis is an irritation or inflammation of the conjunctiva, which covers the white part of the eye. It can be caused by allergies, bacterial or viral infection. Conjunctivitis can be contagious, being transmitted through contact with the infected person's eye secretions. This study aimed to evaluate the effects of prednisolone versus diclofenac sodium with both ciprofloxacin and artificial tears on symptoms and signs of acute viral conjunctivitis. The study included 37 patients diagnosed with acute conjunctivitis and were divided into three groups: group A received 1% prednisolone acetate + ciprofloxacin (0.3%); group B received diclofenac sodium (0.1%) + ciprofloxacin (0.3%) and group C received artificial tears + ciprofloxacin (0.3%) %. Patients received medication 6/6 hours daily. Signs and symptoms such as tearing, burning, photophobia, conjunctival hyperemia, discharge, conjunctival reaction, pain and foreign body sensation, itching, were scored at the beginning of the study and on the first, third, fifth and seventh days and at the end of treatment using a standardized questionnaire template and slit lamp anterior segment examination. All three groups demonstrated an improvement in the signs and symptoms of conjunctivitis at their follow-up visits. There was no significant difference in symptom and sign scores between groups A and B and B and C at study visits ($p > 0.05$). However, the comparison between groups A and C showed a clinical trend ($p = 0.05$) in the third assessment, suggesting a better clinical action with the use of corticosteroids. Prednisolone acetate was not superior to the use of sodium diclofenac or artificial tears in alleviating the signs and symptoms of viral conjunctivitis.

Conjunctivitis; Adrenal Cortex Hormones; Cytokines

Sumário

1. Introdução	6
1.1. Conjuntivite viral	9
1.2. Ceratoconjuntivite bacteriana	10
1.3. Conjuntivite adenoviral	10
1.4. Diagnóstico	12
2. Relevância e justificativa	12
3. Objetivo geral	13
3.1 Objetivos específicos	13
4. Material e Métodos	13
4.1. Tipo de estudo	13
4.2. Desenho do estudo	14
4.3. Avaliação da eficácia:	15
4.4. Dosagem dos mediadores inflamatórios (Luminex xMap)	15
4.5. Aspectos Éticos	17
4.6. Estatística	17
5. Resultados	17
5.1. Características das amostras e grupos de estudo	17
5.2. Ocorrência de sinais e sintomas clínicos	18
5.3. Ensaio Luminex xMap	19
6. Discussão	20
7. Conclusão	22
REFERÊNCIAS	22
APÊNDICES	25

1. Introdução

Conjuntivite é uma inflamação da conjuntiva caracterizada por hiperemia, edema e secreção. Quando os pequenos vasos sanguíneos da conjuntiva estão inflamados ficam mais visíveis (ALAINA L. SOFTING HATAYE, 2021)

Essa afecção afeta muitas pessoas e produz encargos econômicos e sociais. Estima-se que a conjuntivite aguda produza um gasto que ultrapassa 377 milhões de dólares para o tratamento dessa doença nos Estados Unidos (AZARI; BARNEY, 2013). Em um trabalho publicado em Recife-PE a perda média de produtividade em decorrência de um surto de conjuntivite foi de R\$ 1.159.329,14 (COSTA et al., 2021). Muitos departamentos de saúde estaduais dos EUA, independentemente da causa subjacente da conjuntivite, exigem que os alunos sejam tratados com colírios de antibióticos tópicos antes de retornar à escola (CHRISTINA M OHNSMAN, 2007).

A prevalência de conjuntivite varia de acordo com a causa, por vezes associada à idade do paciente, bem como pela estação do ano. A conjuntivite viral é a causa mais comum de conjuntivite infecciosa na população adulta (UCHIO, 2000a) e é mais prevalente no verão (HØVDING, 2008a) A conjuntivite bacteriana é a segunda causa mais comum (RONNERSTAM et al., 1985a; WOODLAND RM et al., 1992) e é responsável pela maioria (50% -75%) dos casos em crianças é observada com maior frequência de dezembro a abril (HØVDING, 2008a). A conjuntivite alérgica é a causa mais frequente, afetando 15% a 40% da população (BIELORY; O'BRIEN; BIELORY, 2012), e é observada com maior frequência na primavera e no verão(HØVDING, 2008a)

A conjuntivite pode ser dividida em causas infecciosas e não infecciosas. Vírus e bactérias são as causas infecciosas mais comuns. A conjuntivite não infecciosa inclui conjuntivite alérgica, tóxica e cicatricial, bem como inflamação secundária a doenças imunomediadas e processos neoplásicos (VARU et al., 2019). A doença também pode ser classificada em aguda, hiperaguda e crônica de acordo com o modo de início e a gravidade da resposta clínica. Além disso, pode ser primária ou secundária a doenças sistêmicas, como gonorreia, clamídia, doença enxerto contra hospedeiro e síndrome de Reiter, caso em que o tratamento sistêmico é necessário (VARU et al., 2019).

É importante diferenciar a conjuntivite de outras afecções oculares que ameacem a visão e que tenham apresentação clínica semelhante e tomar decisões apropriadas sobre exames e/ou tratamentos. Como a conjuntivite e muitas outras doenças oculares podem se apresentar como “olhos vermelhos”, o diagnóstico diferencial de olhos vermelhos e o conhecimento sobre as características típicas de cada doença nesta categoria são importantes (AZARI; BARNEY, 2013).

A apresentação clínica geralmente é inespecífica, dependendo do tipo de atendimento e dos sinais clínicos/sintomas, o paciente nem sempre recebe um diagnóstico preciso, além disso, muitas vezes faltam evidências que correlacionem os sinais e sintomas com a causa subjacente (RIETVELD, 2003). Por exemplo, em um estudo de pacientes com conjuntivite e cultura bacteriana, 58% tinham coceira, 65% ardor e 35% a lesão atingia a conjuntiva e não o olho todo, (RIETVELD et al., 2004) ilustrando a inespecificidade dos sinais e sintomas dessa doença.

Em 2003, um trabalho de meta-análise não conseguiu encontrar nenhum estudo clínico correlacionando os sinais e sintomas da conjuntivite com a causa subjacente (RIETVELD, 2003); posteriormente, os mesmos autores conduziram um estudo prospectivo (RIETVELD, 2003) e descobriram que uma combinação de 3 sinais – comprometimento das pálpebras, ausência de coceira e nenhuma história de conjuntivite - previu fortemente a conjuntivite bacteriana.

Ter a presença de secreção no olho e nas pálpebras pela manhã foi um preditor mais forte para o resultado positivo da cultura bacteriana, e coceira ou um episódio anterior de conjuntivite tornou menos provável um resultado positivo da cultura bacteriana (RIETVELD et al., 2004). Além disso, o tipo de secreção (purulenta, mucosa ou aquosa) ou outros sintomas não eram específicos para nenhuma classe particular de conjuntivite (TARABISHY; JENG, 2008).

Os principais sintomas apresentados são; a sensação de corpo estranho e o embaçamento visual que melhora com o piscar. Devido a seu quadro clínico, leva a faltas no trabalho, ocasionando ônus para o estado e sociedade.

A maior rapidez em melhora do quadro clínico seria compensador para o bem-estar do paciente levando-o a retornar as suas atividades diárias. Por isso alguns oftalmologistas prescrevem antibióticos associado a corticóide para conjuntivite epidêmica, havendo risco de aumento da PIO (pressão intra-ocular) e infecção.

Os quatro achados clínicos que devem ser considerados para o diagnóstico diferencial são o tipo de secreção, tipo de reação conjuntival,

presença de membranas ou pseudomembranas e presença ou ausência de linfadenopatia

1.1. Conjuntivite viral

Os vírus causam até 80% de todos os casos de conjuntivite aguda (FITCH et al., 1989; JOHN EPLING, 2010; STENSON; NEWMAN; FEDUKOWICZ, 1982a). A taxa de acurácia clínica no diagnóstico de conjuntivite viral é inferior a 50% em comparação com a confirmação laboratorial (O'BRIEN et al., 2009). Muitos casos são diagnosticados erroneamente como conjuntivite bacteriana.⁴⁹ Entre 65% e 90% dos casos de conjuntivite viral são causados por adenovírus (O'BRIEN et al., 2009) e eles produzem 2 das entidades clínicas comuns associadas à conjuntivite viral, febre faringoconjuntival e ceratoconjuntivite epidêmica.

A febre é caracterizada pelo início abrupto, seguindo de faringite, e conjuntivite bilateral, e por aumento do linfonodo periauricular, enquanto a ceratoconjuntivite epidêmica é mais grave e se apresenta com secreção aquosa, hiperemia, quemose e linfadenopatia ipsilateral (MAHMOOD; NARANG, 2008). A linfadenopatia é observada em até 50% dos casos de conjuntivite viral e é mais prevalente em conjuntivite viral em comparação com conjuntivite bacteriana (O'BRIEN et al., 2009).

1.2. Ceratoconjuntivite bacteriana

A incidência de conjuntivite bacteriana é estimada em 135/10.000 em um estudo conduzido nos EUA e publicado em 2009 (SMITH; WAYCASTER, 2009). A conjuntivite bacteriana pode ser adquirida diretamente de indivíduos

infectados ou pode resultar da proliferação anormal da microbiota conjuntival nativa. Dedos contaminados (HØVDING, 2008b) disseminação oculogenital (VARU et al., 2019) e fômites (SATTAR et al., 1988) são rotas comuns de transmissão. Além disso, certas condições como produção de lágrima comprometida, rompimento da barreira epitelial natural, anormalidade das estruturas anexas, trauma e estado de imunossupressão predis põem à conjuntivite bacteriana (VARU et al., 2019)

1.3. Cojuntivite adenoviral

Associada com ceratites e infecções sistêmicas, geralmente autolimitada e não requer tratamento específico. Dez dos 31 sorotipos de adenovírus têm sido implicadas em causar infecção ocular. O espectro das doenças pode variar de médio a quase inaparente, que se encaixa nas duas síndromes:

Característica	Febre faringoconjuntival	Ceratoconjuntivite epidêmica
Agente causador	Adenovírus dos tipos 3, 4, 5 e 7	Adenovírus dos tipos 8 e 19,
Provoca epidemia	Sim	Não
Prevalência	Desenvolve-se em 30% dos casos.	Desenvolve-se em 80% dos casos
Transmissão	É transmitida por perdigotos	Ocorre por meio do contato manual
Indivíduos afetados	Tipicamente afeta crianças e causa infecção do trato	Adultos

respiratório superior

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

No quadro clínico da conjuntivite, o paciente se apresenta com olho vermelho, lacrimejamento, desconforto e fotofobia. Em 60% dos casos a doença é bilateral. O exame clínico apresenta edema de pálpebra, reação folicular e adenopatia pré-auricular. O tratamento para esse quadro é desnecessário, visto que ocorre o desaparecimento dos sintomas em duas semanas (AZARI; BARNEY, 2013). No quadro mais intenso o paciente pode apresentar, hemorragia subconjuntival, quemose e pseudomembranas.

A ceratite é um problema raro na febre faringoconjuntival, mas pode ser grave em ceratoconjuntivite epidêmica. No início que ocorre em sete a dez dias do início dos sintomas. Caracteriza-se por ceratite epitelial difusa, que pode se resolver em duas semanas ou evoluir para opacidades subepiteliais focais, que se desenvolvem entre as lesões (JEREMY HOFFMAN, 2020).

Acredita-se que sejam o resultado de uma reação imune ao adenovírus e que ocasionalmente pode estar associada a uma uveíte anterior transitória leve. Pode ainda evoluir para infiltrados estromais anteriores que podem persistir por meses e até mesmo anos (PETTIT TH; HOLLAND GN, 1979).

Com relação ao tratamento dessas doenças Os corticóides tópicos para casos onde a inflamação é muito grave e está definitivamente excluída a possibilidade de infecção por herpes simples. Os esteróides não diminuem a duração da doença e por somente suprimirem a inflamação pode causar recorrência das lesões, caso suspenso prematuramente. Os AINE's tópico não melhoram o quadro infeccioso, podem causar toxicidade. O tratamento com

esteróides tópicos está indicado apenas se o olho estiver muito desconfortável, ou se a acuidade visual estiver diminuída por infiltrados estromais.

1.4. Diagnóstico

Para o diagnóstico das inflamações conjuntivais são importantes as seguintes características: secreção, reação conjuntival, membranas, linfadenopatia e sintomas que são: Inespecíficos incluem lacrimejamento, irritação, ardência e fotofobia.

Dor e sensação de corpo estranho são sugestivas de envolvimento corneano. Prurido está fortemente associado às conjuntivites alérgicas, mas também pode estar presente em blefarites e ceratoconjuntivite seca.

2. Relevância e justificativa

A conjuntivite é uma infecção endêmica, tornando-se epidêmica na estação chuvosa, em nossa região (nordeste) e estado (Ceará). Devido a seu quadro clínico, leva a faltas no trabalho, ocasionando ônus para o estado e sociedade. A maior rapidez em melhora do quadro clínico seria compensador para o bem-estar do paciente levando-o a retornar as suas atividades diárias.

Por isso alguns oftalmologistas prescrevem antibiótico associado a corticóide para conjuntivite epidêmica, havendo risco de aumento da PIO (pressão intra-ocular) e infecção.

Neste trabalho será avaliado a eficácia do corticóide, comparado ao anti-inflamatório não hormonal, e também o não uso de anti-inflamatório em termos de diminuição da atividade inflamatória e sintomas. Fazendo também a

dosagem dos mediadores inflamatórios, no intuito de padronizar o tratamento da conjuntivite aguda epidêmica.

3. Objetivo geral

Comparar a eficácia entre o uso de anti-inflamatório não hormonal, hormonal (esteróide) e também o não uso de anti-inflamatório na conjuntivite aguda epidêmica e endêmica, através da dosagem dos mediadores inflamatórios, e quadro clínico.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar clinicamente se o uso da associação entre antimicrobianos mais anti-inflamatório não esteroidal promovem melhora nos casos de conjuntivite
- Mensurar os níveis de citocinas inflamatórias em pacientes com conjuntivite tratados com associação de fármacos antimicrobianos mais anti-inflamatórios comparados com pacientes tratados com antimicrobianos mais anti-inflamatório não esteroidal

4. Material e Métodos

4.1. Tipo de estudo

É um estudo prospectivo, de coorte, simples cego, randomizado e em paralelo.

4.2. Desenho do estudo

Foram estudados 37 pacientes divididos em 03 grupos: grupos A, B e C. constituindo por pessoas de ambos os sexos com idade entre 18 e 70 anos. Os pacientes foram convidados com base na história clínica e exame com lâmpada de fenda, onde foram examinados no setor de urgência antes do início do tratamento e no final do estudo, sendo acompanhados a cada 03 dias.

Para garantir a homogeneidade das características entre os grupos do estudo, foi adotada uma randomização por blocos. Foram usados blocos de tamanho fixo de 09 envelopes, sendo 03 com o grupo de medicação A, 03 com o grupo B e 03 com o grupo C. No início de cada bloco foi feito sorteio para saber qual medicação usar, de acordo com a tabela 01.

Tabela 01. Disposição dos grupos experimentais de acordo com o tratamento que receberam

Grupos experimental	Tratamento
Grupo A	Corticóide - 01 gota de 6/6 horas Antibiótico - 01 gota de 6/6 horas
Grupo B	AINE - 01 gota de 6/6 horas Antibiótico - 01 gota de 6/6 horas
Grupo C	Lagrima artificial - 01 gota de 6/6 horas Antibiótico – 01 gota de 6/6 horas

Fonte: Elaborado pelo proprio autor

A medicação foi administrada durante 15 dias de tratamento sendo usado colírio de corticoide (acetato de prednisolona à 1%) e colírio a base de AINE (diclofenaco sódico). Foi usado também colírio de antibiótico (ciprofloxacino 0,3%) , porque é comum a conjuntivite epidêmica de causa viral, complicar com uma infecção bacteriana. Para alívio dos sintomas no grupo C, foi usado lagrima artificial.

4.3. Avaliação da eficácia:

Para avaliação da eficácia clínica foram anotadas a presença dos seguintes sinais e sintomas e a intensidade destes respectivamente de acordo com a tabela 02.

Tabela 02. Classificação dos sinais e sintomas e categorização da intensidade destes

Sinais e sintomas	Intensidade
Lacrimejamento	0 – Ausência de sintomas
Ardor (queimação)	+/4 – presença de sintomas bem tolerados
Fotofobia	
Hiperemia da conjuntiva	++/4 – os sintomas interferem, mas não impede as atividades diárias normais como trabalho ou sono.
Secreção	
Reação conjuntival	
Dor e sensação de corpo estranho	+++/4 e ++++/4 - os sintomas impedem as atividades diárias normais como trabalho e/ou sono.
Prurido	

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Para avaliação global do alívio o paciente respondeu a seguinte pergunta: Você considera satisfatório o alívio dos sintomas da conjuntivite durante os últimos 15 dias? A resposta atribuída foi sim ou não.

4.4. Dosagem dos mediadores inflamatórios (Luminex xMap)

A tecnologia xMAP multiplex utilizado no trabalho, objetivou a detecção simultânea dos diferentes mediadores inflamatórios (IFN- γ , IL-1 alfa, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- alfa) HCYTOMAG – 60K – 07 , 46-702 MAG/MILLIPLEX MAP para (NF-kB) e MBS723617 para (iNOS) em uma única amostra de lagrima de cada grupo experimental.

Para a dosagem dos mediadores inflamatórios foi realizada a coleta da secreção conjuntival por meio da utilização de Merocel Eye Spears[®] que era colocada apenas no olho mais sintomático em seguida, a esponja era colocada no tubo eppendorf de 1,5ml, onde foram centrifugados 5 minutos a 8000rpm (ALEKSANDRA INIC-KANADA et al., 2012).

Com uma pinça a esponja era desprezada. Para análise é ideal que se tenha mais de 40 microlitros. As amostras foram armazenadas conservadas em um tambor com nitrogênio líquido.

Citocinas: Anos 50 houve descrição de fatores proteicos, produzidos por diferentes células que mediavam ações em ensaios biológicos.

Propriedades das citocinas: produzidas por células envolvidas tanto na imunidade natural como específica, não são estocadas, são pleiotrópicas, podem possuir ações similares, agem sobre outras citocinas podendo ser: antagonistas, aditivas e sinérgicas.

Citocinas: secretadas por células

Interleucinas: citocinas produzidas principalmente por leucócitos que agem sobre outros leucócitos.

Interferon gamma: inibe a replicação viral

Fator de necrose tumoral: É capaz de provocar a morte de células tumorais, é um importante mediador de uma inflamação aguda em resposta a gram (-), age no hipotálamo e causa febre.

Interleucinas 1 e 6 : são produzidas por macrófagos ativados.

4.5. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa bem como o seu protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido, estão de acordo com todas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo CONEP – Conselho Nacional de Saúde/MS e aprovado – Protocolo nº 118/11.

4.6. Estatística

Aplicou-se o teste de Friedman, em cada grupo e no total. Quando a variável independente possui três ou mais grupos é bom empregar a análise de variância (ANOVA). Para descobrir quais grupos diferem entre si, foi usada a análise de comparação múltipla.

5. Resultados

5.1. Características da amostras e grupos de estudo

Neste estudo foram avaliados 37 pacientes sendo 54,1% (20/37) e 45.9% (17/37) do sexo feminino e masculino respectivamente de acordo com a tabela 03. No grupo 2 inicialmente haviam 16 pacientes, no entanto 11 pacientes, relataram incômodo com a medicação AINE e foram descontinuados do estudo.

Tabela 03: Resumo descritivo das variáveis sócio demográficas

Variável	n	%
Grupo		
A	16	43,2
B	5	13,5
C	16	43,2
Sexo		
Feminino	20	54,1
Masculino	17	45,9

Fonte: Dados gerados pelo autor

5.2 Ocorrência de sinais e sintomas clínicos

O estudo dividiu os sujeitos em três grupos A, B e C, nenhum dos grupos demonstrou diferença significativa, no início do experimento, na mediana dos sintomas 36,8 ($\pm 1,9$), 29,8 ($\pm 2,8$) e 32,1 ($\pm 2,2$) respectivamente de acordo com a tabela 04. Além disso, de acordo com a mesma tabela todos os grupos apresentaram melhora dos sintomas no decorrer do acompanhamento.

Tabela 04: Comparação das médias dos sintomas por grupo e período, com IC de 95%

Período	A	B	C	Total
Pré-estudo	36,8 ($\pm 1,9$)	29,8 ($\pm 2,8$)	32,1 ($\pm 2,2$)	33,8 ($\pm 1,4$)
1ª avaliação	26,2 ($\pm 1,8$)	26,3 ($\pm 2,0$)	25,1 ($\pm 1,9$)	25,7 ($\pm 1,1$)
2ª avaliação	11,9 ($\pm 1,8$)	15,7 ($\pm 4,0$)	17,9 ($\pm 2,4$)	15,0 ($\pm 1,4$)
3ª avaliação	5,8 ($\pm 1,1$)	14,1 ($\pm 3,8$)	13,4 ($\pm 1,9$)	10,2 ($\pm 1,2$)
4ª avaliação	1,1 ($\pm 0,5$)	10,2 ($\pm 3,6$)	5,3 ($\pm 1,3$)	4,1 ($\pm 0,9$)
Desfecho	0,0 ($\pm 0,0$)	6,7 ($\pm 2,4$)	1,1 ($\pm 0,4$)	1,4 ($\pm 0,5$)
P-valor*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Os valores correspondem a seguinte nomenclatura: média (\pm IC de 95%)

*Teste de Friedman

Fonte: Produzido pelo autor

Todos os pacientes demonstraram diminuição da gravidade dos sintomas durante o período de avaliação. No entanto, o grupo A apresentou uma redução importante de 54,5% da 1ª para a 2ª avaliação, e ao final do estudo no referido grupo, não houve mais a detecção de nenhum sintoma ou sinal clínico nos pacientes.

Enquanto os grupos B e C apresentaram uma redução de 40,3% e 28,9% respectivamente. O grupo A (n = 16) que recebeu prednisolona (1%) associado a ciprofloxacina (0,3%) não demonstrou de melhora dos sintomas quando comparado ao grupo C (n = 16) que recebeu lágrimas artificiais mais ciprofloxacina (0,3%) na terceira avaliação (p = 0,055); entretanto, não foi observada diferença estatística entre A e B ou entre os grupos B e C na 1ª, 2ª, 3ª, 4ª avaliação e na última avaliação respectivamente.

Tabela 05: Comparação das médias dos sintomas entre os grupo, por período, com IC de 95%

Período de estudo	A	B	C	valor de p		
				A -- B	A -- C	B -- C
Pré-estudo	18,8 (±1,9)	15,2 (±2,8)	16,4 (±2,2)	0,981	>0,999	>0,999
1ª avaliação	13,4 (±1,8)	13,4 (±2,0)	12,8 (±1,9)	>0,999	>0,999	>0,999
2ª avaliação	6,1 (±1,8)	8,0 (±4,0)	9,1 (±2,4)	>0,999	0,996	>0,999
3ª avaliação	2,9 (±1,1)	7,2 (±3,8)	6,8 (±1,9)	0,944	<u>0,055</u>	>0,999
4ª avaliação	0,6 (±0,5)	5,2 (±3,6)	2,7 (±1,3)	0,538	0,307	>0,999
Encerramento	0,0 (±0,00)	3,40 (±2,45)	0,6 (±0,4)	0,301	0,757	0,857

Fonte: Tabela produzida pelo autor

5.3 Ensaio Luminex xMap

As lágrimas (secreção) coletadas foram avaliadas quanto à inflamação usando um painel de marcadores inflamatórios, conforme descrito nos métodos. As análises dos mediadores inflamatórios não demonstrou diferença significativa entre os grupos estudados, IFNg (p=0,447), IL-10 (p=0,505), IL-13 (p=0,641), IL-1a (p=0,859); IL-8 (p=0,177); TNF-a (p=0,735)

6. Discussão

Um relatório do Wills Eye Hospital, na Flórida, demonstrou prevalência de 62% de conjuntivite adenoviral entre todos os indivíduos com diagnóstico clínico de conjuntivite infecciosa (SAMBURSKY et al., 2006; SAMBURSKY; FRAM; COHEN, 2007). Vírus estão associados a até 80% de todas as prevalências de conjuntivite aguda (HARDING et al., 1987; RONNERSTAM et al., 1985b; STENSON; NEWMAN; FEDUKOWICZ, 1982b; UCHIO, 2000b) de 65 a 90% dos casos de conjuntivite são causadas por vírus. É causada por adenovírus e produz dois sintomas clínicos comuns relacionados à conjuntivite viral: febre faringoconjuntival (febre alta, faringite e conjuntivite bilateral) e ceratoconjuntivite (linfadenopatia).

Em outro relatório do sudeste do Brasil, os autores encontraram prevalência de 59,0% com conjuntivite aguda associada a adenovírus diagnosticada por PCR (PINTO et al., 2015). Além disso, no Nordeste do Brasil, em Fortaleza, um estudo avaliando 24 pacientes demonstrou que 12 (50%) testaram positivamente para infecção viral (MOURA, 2006). Este relatório não mostrou quaisquer diferenças significativas entre o tratamento com AINE e esteróides em sinais de conjuntivite. A ceratoconjuntivite está frequentemente associada a surtos, sendo também comumente relacionada aos sorotipos de adenovírus (BUTT; CHODOSH, 2006; JIN et al., 2006).

O tratamento alvo de ceratoconjuntivite são: redução da vermelhidão, coceira, lacrimejamento, visão embaçada, quemose e edema palpebral (BUTT; CHODOSH, 2006; SAMBURSKY; FRAM; COHEN, 2007). Para isso, há uma variedade de preparações tópicas, cada uma atuando em uma fase diferente do processo inflamatório, a fim de controlar esses sinais. O tratamento da conjuntivite inclui esteroides (WILKINS et al., 2011) e AINE (SCHECHTER, 2008). Este relatório visa demonstrar que o uso de anti-inflamatórios AINEs ou corticosteroides podem melhorar o estado inflamatório da mucosa ocular durante a conjuntivite. No entanto, o estudo não conseguiu demonstrar uma diferença estatística entre os tratamentos. O relatório não encontrou diferença clínica na terceira avaliação entre os grupos A em comparação com o grupo B.

Em outro relatório semelhante avaliando sessenta pacientes com diagnóstico clínico de um tipo diferente de conjuntivite [Conjuntivite alérgica sazonal (SAC)], os pacientes foram tratados com diclofenaco (0,1%) e cetorolaco (0,5%), e os autores demonstraram uma melhora nos sintomas (por exemplo, ardor / ardor, lacrimejamento, fotofobia, sensação de corpo estranho e olho inchado) em ambos os tratamentos. Em análise final, a resposta terapêutica apresentou melhora na renda do grupo tratado com cetorolaco (0,5%) (DEHAR; SINGH; GUPTA, 2012).

Por outro lado, em um estudo de Recife, Brasil, os autores, avaliando cinquenta pacientes com sintomas de conjuntivite viral aguda, um grupo de vinte e quatro pacientes tratados com cetorolaco (0,45%) mais carboximetilcelulose e o outro grupo com 26 pacientes recebeu lágrimas artificiais, não demonstraram diferença estatística entre os dois tipos de tratamento (LYRA et al., 2014). No entanto, Swamy et al. (SWAMY et al., 2007), analisando oito estudos clínicos com 712 pacientes envolvidos com conjuntivite alérgica, demonstrou que o uso de AINE produziu alívio significativo da coceira conjuntival inflamatória; no entanto, para os outros sinais inflamatórios (por exemplo, ocular ardor / dor, edema palpebral, fotofobia e sensação de estranho), os dados não foram significativos, semelhantes aos achados deste estudo.

Portanto, com base neste relatório, há evidências limitadas para apoiar o uso de AINE tópico na conjuntivite aguda viral. Neste relatório, não foi encontrado nenhum trabalho equivalente, sendo considerada a primeira pesquisa neste objetivo específico. Nossa observação sugere que, no presente estudo, houve diferença clínica no grupo tratado com corticóide; no entanto, não foi estatisticamente significativo. Mais estudos são necessários para comparar a eficácia de anti-inflamatórios não hormonais, hormonal (esteróide) e não uso de anti-inflamatório na conjuntivite epidêmica aguda e endêmica, através da dosagem de mediadores inflamatórios, e quadro clínico em maior número de pacientes.

7. Conclusão

Não houve diferença estatística entre os tratamentos testados. Além disso, não houve diferença significativa nos sintomas clínicos dos pacientes que receberam corticosteroide.

REFERENCIAS

ALAINA L. SOFTING HATAYE. **Pink eye (conjunctivitis)**.

ALEKSANDRA INIC-KANADA et al. Comparison of ophthalmic sponges and extraction buffers for quantifying cytokine profiles in tears using Luminex technology. **Mol Vis.**, v. 18, p. 2717- 2725., 2012.

AZARI, A. A.; BARNEY, N. P. Conjunctivitis. **JAMA**, v. 310, n. 16, 23 out. 2013.

BIELORY, B. P.; O'BRIEN, T. P.; BIELORY, L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. **Acta Ophthalmologica**, v. 90, n. 5, ago. 2012.

BUTT, A. L.; CHODOSH, J. Adenoviral Keratoconjunctivitis in a Tertiary Care Eye Clinic. **Cornea**, v. 25, n. 2, fev. 2006.

CHRISTINA M OHNSMAN. Exclusion of Students With Conjunctivitis From School: Policies of State Departments of Health. **Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus**, v. 44, n. 2, jan. 2007.

COSTA, C. C. DE M. et al. Outbreak of acute conjunctivitis in the period 2017-2018 in Recife, Brazil. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 80, n. 1, 2021.

DEHAR, N.; SINGH, G.; GUPTA, A. Comparative study of the ocular efficacy and safety of diclofenac sodium (0.1%) ophthalmic solution with that of ketorolac tromethamine (0.5%) ophthalmic solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 2, n. 1, 2012.

FITCH, C. P. et al. Epidemiology and Diagnosis of Acute Conjunctivitis at an Inner-city Hospital. **Ophthalmology**, v. 96, n. 8, ago. 1989.

HARDING, S. P. et al. Adult follicular conjunctivitis and neonatal ophthalmia in a Liverpool eye hospital, 1980–1984. **Eye**, v. 1, n. 4, jul. 1987.

HØVDING, G. Acute bacterial conjunctivitis. **Acta Ophthalmologica**, v. 86, n. 1, 28 jun. 2008a.

HØVDING, G. Acute bacterial conjunctivitis. **Acta Ophthalmologica**, v. 86, n. 1, 28 jun. 2008b.

JEREMY HOFFMAN. Adenovirus: ocular manifestations. **Community Eye Health.**, v. 33, n. 108, p. 73–75, 2020.

JIN, X.-H. et al. Molecular Epidemiology of Adenoviral Conjunctivitis in Hanoi, Vietnam. **American Journal of Ophthalmology**, v. 142, n. 6, dez. 2006.

JOHN EPLING. Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ Clin Evid.* 2010 Mar 15;2010:0704. PMID: 21718563; PMCID: PMC2907624. **BMJ Clin Evid.**, v. 0704, 2010.

LYRA, A. F. V. et al. Artificial tears alone versus 0.45% ketorolac tromethamine with artificial tears for the treatment of acute viral conjunctivitis. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 77, n. 2, 2014.

MAHMOOD, A. R.; NARANG, A. T. Diagnosis and Management of the Acute Red Eye. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 26, n. 1, fev. 2008.

MOURA, F. E. A. Acute haemorrhagic conjunctivitis outbreak in the city of Fortaleza, northeast Brazil. **British Journal of Ophthalmology**, v. 90, n. 9, 1 set. 2006.

O'BRIEN, T. P. et al. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 8, 1 ago. 2009.

PETTIT TH; HOLLAND GN. Chronic keratoconjunctivitis associated with ocular adenovirus infection. **AJOPHT**, v. 88, p. 748–751, 1979.

PINTO, R. et al. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil. **Clinics**, v. 70, n. 11, 10 nov. 2015.

RIETVELD, R. P. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. **BMJ**, v. 327, n. 7418, 4 out. 2003.

RIETVELD, R. P. et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. **BMJ**, v. 329, n. 7459, 24 jul. 2004.

RONNERSTAM, R. et al. Prevalence of chlamydial eye infection in patients attending an eye clinic, a VD clinic, and in healthy persons. **British Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 5, 1 maio 1985a.

RONNERSTAM, R. et al. Prevalence of chlamydial eye infection in patients attending an eye clinic, a VD clinic, and in healthy persons. **British Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 5, 1 maio 1985b.

SAMBURSKY, R. et al. The RPS Adeno Detector for Diagnosing Adenoviral Conjunctivitis. **Ophthalmology**, v. 113, n. 10, out. 2006.

SAMBURSKY, R. P.; FRAM, N.; COHEN, E. J. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. **Optometry - Journal of the American Optometric Association**, v. 78, n. 5, maio 2007.

SATTAR, S. A. et al. Spread of acute hemorrhagic conjunctivitis due to enterovirus-70: Effect of air temperature and relative humidity on virus survival on fomites. **Journal of Medical Virology**, v. 25, n. 3, jul. 1988.

SCHECHTER, B. A. Ketorolac tromethamine 0.4% as a treatment for allergic conjunctivitis. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 4, n. 4, 23 abr. 2008.

SMITH, A. F.; WAYCASTER, C. Estimate of the direct and indirect annual cost of bacterial conjunctivitis in the United States. **BMC Ophthalmology**, v. 9, n. 1, 25 dez. 2009.

STENSON, S.; NEWMAN, R.; FEDUKOWICZ, H. Laboratory Studies in Acute Conjunctivitis. **Archives of Ophthalmology**, v. 100, n. 8, 1 ago. 1982a.

STENSON, S.; NEWMAN, R.; FEDUKOWICZ, H. Laboratory Studies in Acute Conjunctivitis. **Archives of Ophthalmology**, v. 100, n. 8, 1 ago. 1982b.

SWAMY, B. N. et al. Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Allergic Conjunctivitis: Meta-Analysis of Randomized Trial Data. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 14, n. 5, 8 jan. 2007.

TARABISHY, A. B.; JENG, B. H. Bacterial conjunctivitis: A review for internists. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n. 7, 1 jul. 2008.

UCHIO, E. Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 9, 1 set. 2000a.

UCHIO, E. Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 9, 1 set. 2000b.

VARU, D. M. et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. **Ophthalmology**, v. 126, n. 1, jan. 2019.

WILKINS, M. R. et al. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 95, n. 9, 1 set. 2011.

WOODLAND RM et al. Causes of conjunctivitis and keratoconjunctivitis in Karachi, Pakistan. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 86, n. 3, p. 317–320, 1992.

APÊNDICES

Tabela 1: Mediana dos exames por grupo de estudo com IC de 95% e testes de KW e da Mediana

Exame	Mediana		Grupo A		Grupo B		Grupo C		P-valor (Teste de KW)	P-valor (Teste da Mediana)
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%		
IFNy	4,58	(1,91 - 11,05)	2,80	(1,10 - 11,05)	28,37	(1,39 - 467,00)	8,01	(2,94 - 19,15)	0,447	0,515
IL-10	8,67	(2,64 - 27,06)	5,31	(1,45 - 23,97)	206,43	(1,33 - 775,00)	23,29	(5,54 - 53,34)	0,505	0,515
IL-13	17,07	(11,88 - 26,67)	18,42	(2,79 - 30,22)	12,38	(12,38 - 19,81)	25,50	(8,54 - 43,45)	0,641	0,721
IL-1a	11,70	(8,55 - 21,59)	11,79	(4,24 - 43,81)	57,28	(0,45 - 133,00)	11,70	(8,11 - 22,58)	0,859	>0,999
IL-6	20,03	(13,52 - 35,62)	9,46	(5,97 - 22,10)	74,81	(6,24 - 618,00)	26,22	(17,66 - 70,19)	0,184	0,191
IL-8	441,00	(254,00 - 681,00)	445,00	(215,00 - 681,00)	1366,50	(254,00 - 2927,00)	254,00	(94,61 - 803,00)	0,177	0,515
TNFa	10,98	(5,63 - 26,36)	12,79	(2,71 - 37,81)	69,28	(0,68 - 928,00)	8,81	(5,63 - 28,12)	0,735	0,797
iNOS	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	-	-

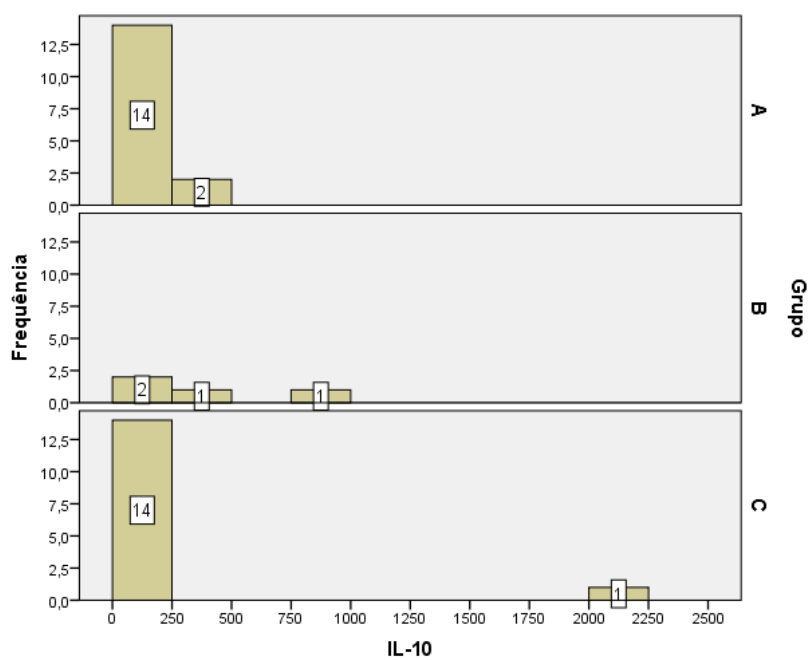
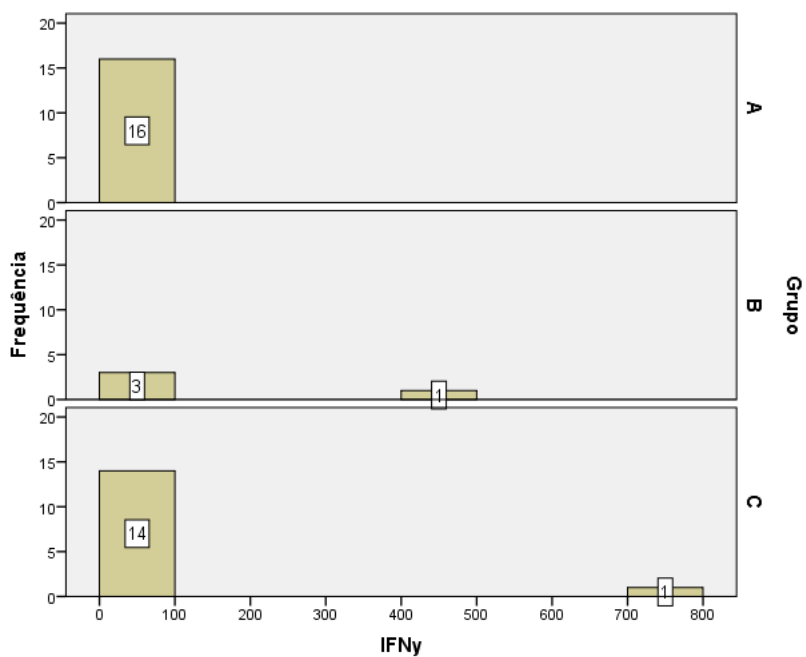
Fonte: Dados gerados pelo autor

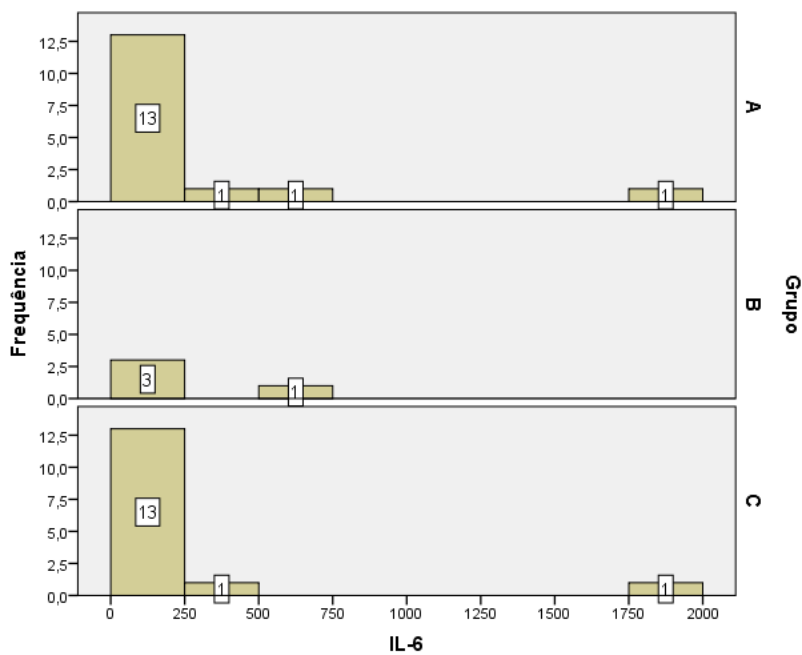
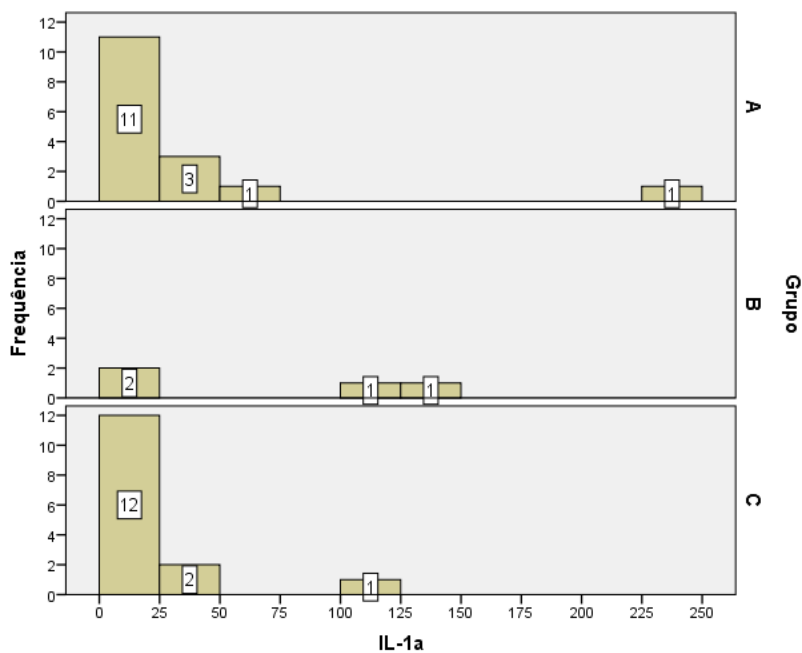
Tabela 2: Mediana dos exames por grupo de estudo com IC de 95% e testes de KW e da Mediana, excluindo o grupo B

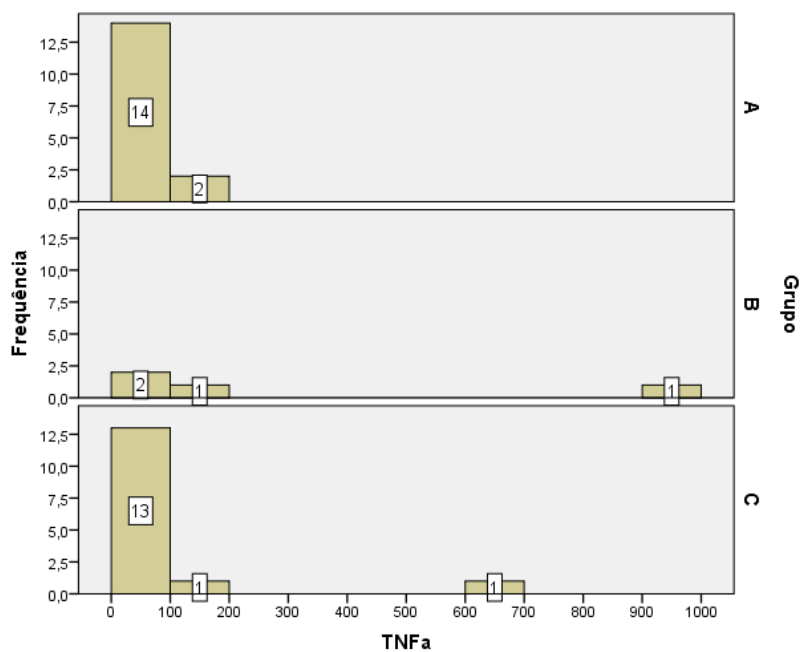
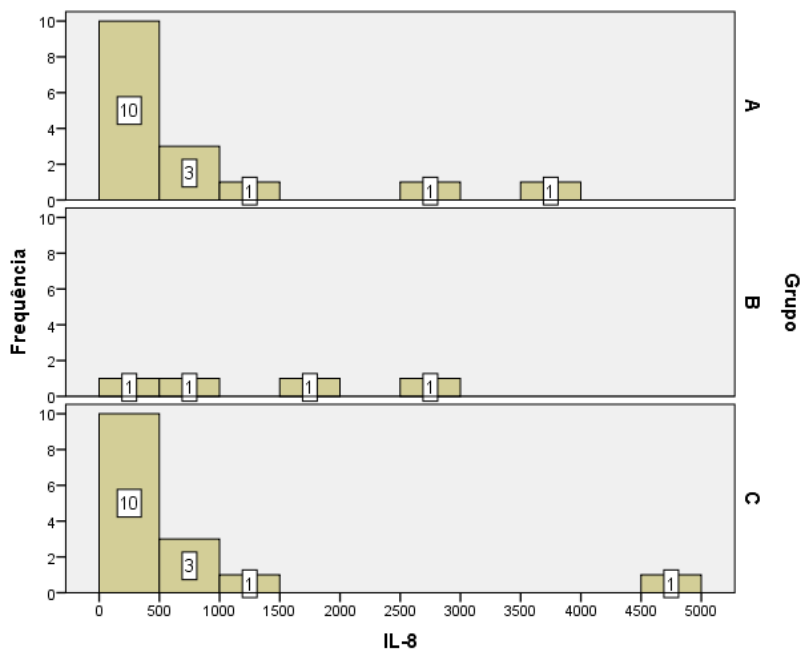
Exame	Mediana	IC 95%	Grupo A		Grupo C		P-valor (Teste de KW)	P-valor (Teste da Mediana)
			Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%		
IFNy	4,58	(1,91 - 11,05)	2,80	(1,10 - 11,05)	8,01	(2,94 - 19,15)	0,241	0,292
IL-10	8,67	(2,64 - 27,06)	5,31	(1,45 - 23,97)	23,29	(5,54 - 53,34)	0,328	0,292
IL-13	23,19	(10,65 - 30,22)	18,42	(2,79 - 30,22)	25,50	(8,54 - 43,45)	0,386	0,485
IL-1a	11,70	(8,11 - 21,59)	11,79	(4,24 - 43,81)	11,70	(8,11 - 22,58)	0,975	>0,999
IL-6	18,55	(10,89 - 27,53)	9,46	(5,97 - 22,10)	26,22	(17,66 - 70,19)	0,104	0,295
IL-8	392,00	(216,00 - 681,00)	445,00	(215,00 - 681,00)	254,00	(94,61 - 803,00)	0,428	0,482
TNFa	10,98	(4,15 - 26,36)	12,79	(2,71 - 37,81)	8,81	(5,63 - 28,12)	0,893	0,482
iNOS	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	-	-

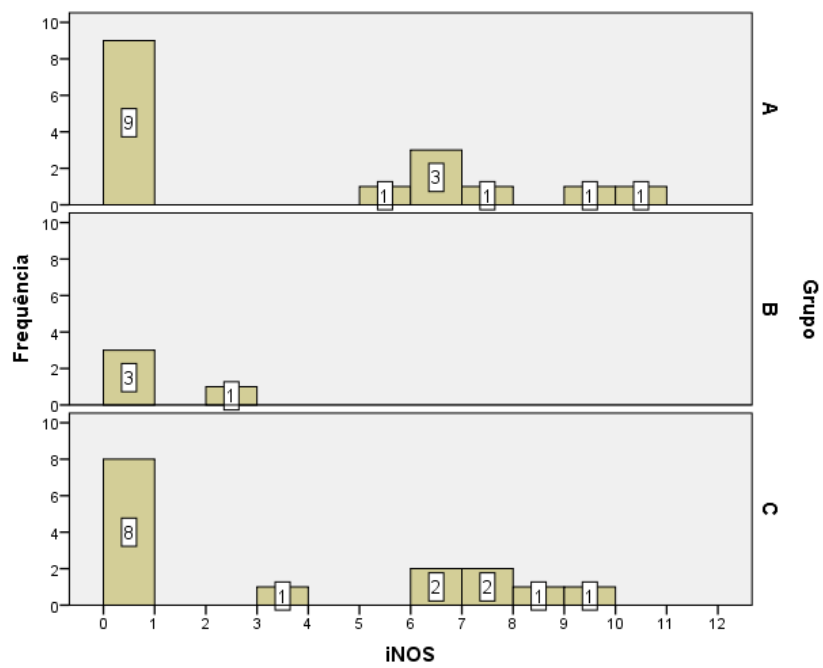
Fonte: Dados gerados pelo autor

Distribuições de frequência para cada medição














Comparative study on the efficacy of non-steroidal, steroid and non-use of anti-inflammatory in the treatment of acute epidemic conjunctivitis¹

Luiz Alfredo Santiago¹ , Jussara Matyelle Rodrigues da Silva² , Orleânio Gomes Ripardo de Azevedo³ , Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos⁴

¹ Master in Surgery, and Physician, Hospital de Olhos Leiria de Andrade, Fortaleza-CE, Brazil. Acquisition of data, technical procedures, manuscript writing.

² Fellow Master degree, Pharmacology Department, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brazil. Statistical analysis, analysis and interpretation of data, technical procedures.

³ Pos Doc, Postgraduate Program, Department of Surgery, UFC, Fortaleza-CE, Brazil. Manuscript preparation and writing, critical revision

⁴ PhD, Full Professor, Coordinator, Postgraduate Program in Surgery, Department of Surgery, UFC, Fortaleza-CE, Brazil. Intellectual and scientific content of the study, critical revision, final approval.

Abstract

Purpose: To evaluate the effects of prednisolone against sodium diclofenac both with ciprofloxacin compared to artificial tears on the symptoms and signs of acute viral conjunctivitis.

Methods: Study included 37 patients diagnosed with acute conjunctivitis and distributed by three groups: A (1% prednisolone acetate + ciprofloxacin (0.3%)); B (Sodium diclofenac (0.1%) + ciprofloxacin (0.3%) and C (artificial tears + ciprofloxacin (0.3%). Patients received medication 6/6 hours daily. Signs and symptoms (e.g. lacrimation, burning, photophobia, etc.) were scored at baseline and on the first, third, fifth and seventh days and in the end of treatment using a standardized questionnaire and slit lamp anterior segment examination.

Results: All three groups demonstrated an improvement in the signs and symptoms of conjunctivitis in their follow-up visits. There was no significant difference in symptom and sign scores between Group A and B and B and C in the study visits ($p > 0.05$). However, the comparison between groups A and C showed a clinical trend ($p = 0.05$) on third evaluation suggesting better clinical action using the corticosteroids.

Conclusion: The prednisolone acetate was not superior to the use of sodium diclofenac or artificial tears in relieving the signs and symptoms of viral conjunctivitis.

Key words: Conjunctivitis. Adrenal Cortex Hormones. Cytokines.