

FERNANDO ROBERTE ZANETTI

**EFEITO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS TÓPICOS ACETATO DE
PREDNISOLONA 1%, NEPAFENACO 0.1% E CETOROLACO DE
TROMETAMINA 0.4% NA MANUTENÇÃO DA MIDRIÁSE
INTRA-OPERATÓRIA EM FACECTOMIAS: ESTUDO CLÍNICO
ALEATORIZADO.**

**CAMPINAS
2011**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**EFEITO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS TÓPICOS ACETATO DE
PREDNISOLONA 1%, NEPAFENACO 0.1% E CETOROLACO DE
TROMETAMINA 0.4% NA MANUTENÇÃO DA MIDRIÁSE
INTRA-OPERATÓRIA EM FACECTOMIAS: ESTUDO CLNICO
ALEATORIZADO.**

Fernando Roberte Zanetti

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Oftalmologia. Sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira e co-orientação do Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Z16e Zanetti, Fernando Roberte, 1983 -
Efeito dos antiinflamatórios tópicos acetato de prednisolona 1%, nepafenaco 0.1% e cetorolaco de trometamina 0.4% na manutenção da midríase intraoperatória em facectomias: estudo clínico aleatorizado. / Fernando Roberte Zanetti. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Coorientador : Carlos Eduardo Leite Arieta
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Catarata. 2. Inflamação. 3. Cirurgia. I. Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti. II. Arieta, Carlos Eduardo Leite. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Effect of preoperative use of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, on the maintenance of intraoperative mydriasis during cataract surgery: a randomized trial

Palavras-chave em inglês:

Cataract

Inflammation

Surgery

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira [Orientador]

Jayter Silva de Paula

Maurício Abujamra Nascimento

Eduardo Melani Rocha

Rosane Silvestre de Castro

José Paulo Cabral de Vasconcellos

Data da defesa: 30-11-2011

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Fernando Roberte Zanetti

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta

Membros:

1. Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira -

2. Prof. Dr. Jayter Silva de Paula -

3. Prof. Dr. Maurício Abujamra Nascimento -



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/11/2011

DEDICATÓRIA

Este trabalho se deve muito a algumas pessoas, em especial aos meus pais, irmãos e à Thais, minhas mais importantes fontes de apoio afetivo e intelectual.

AGRADECIMENTOS

*Inicialmente sou grato a **Deus** por tudo.*

Agradeço a todos os professores que contribuíram para o meu amadurecimento acadêmico, em especial:

*ao meu orientador **Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira**, pela valiosa orientação neste trabalho, pelo constante estímulo e pela verdadeira amizade e*

*ao **Prof. Carlos Eduardo Leite Arieta**, cuja conduta ética é grande inspiração para todos os seus alunos.*

*Agradeço, ainda, aos meus colegas de residência, que tornaram a vivência na universidade bastante prazerosa. Especialmente, ao meu amigo **Enzo**, grande motivador do meu aprendizado e à **Alice**, ao **Mathias** e ao **Iuuki**, pelo companheirismo.*

*A todos **funcionários** e **colegas** do Hospital das Clínicas da UNICAMP e do **CONDERG** Divinolândia.*

Introdução: Os Antiinflamatórios tópicos são utilizados comumente no tratamento da inflamação ocular e do edema macular cistóide relacionado à cirurgia de catarata. Tem sido sugerido o uso de antiinflamatórios antes da cirurgia, para conseguir uma melhor midríase intraoperatória. Foi relatado que quando midríase é maior do que 6 mm, a incidência de ruptura da cápsula posterior é reduzido pela metade. O objetivo deste estudo original foi comparar o efeito do uso pré-operatório do acetato de prednisolona, do cetorolaco de trometamina, do nepafenaco e de um placebo, na manutenção da midríase intraoperatória da cirurgia de catarata. **Objetivo:** Comparar o efeito do uso pré-operatório dos antiinflamatórios tópicos acetato de prednisolona 1%, nepafenaco 0.1% e cetorolaco de trometamina 0.4%, além de um placebo, na manutenção da midríase intraoperatória durante a cirurgia de catarata. **Desenho:** Ensaio clínico aleatorizado, mascarado, realizado em um único centro. **Métodos:** É um estudo composto por 140 pacientes submetidos à cirurgia de facoemulsificação de catarata. Os pacientes (35 voluntários por grupo) foram aleatorizados para receber o placebo (carboximetilcelulose de sódio 0,5%), acetato de prednisolona 1%, cetorolaco de trometamina 0,4% e o nepafenaco 0,1%. Os colírios eram administrados 3 vezes ao dia e iniciados 48 horas antes da cirurgia.. A medida do tamanho da pupila foi realizada pelo cirurgião usando um compasso nos seguintes momentos: antes da secção da córnea e ao final da cirurgia. O desfecho primário foi avaliar a eficácia de cada medicamento em inibir a miose intraoperatória (pupilas > 6mm, no final da cirurgia). O desfecho secundário foi obter pupilas > 6mm no início da cirurgia. **Resultados:** O número de pacientes no grupo da prednisolona (29/35), no grupo do nepafenaco (31/35) e no grupo do cetorolaco (30/35) com diâmetro pupilar > 6 mm foi maior do que no grupo placebo em relação à manutenção da midríase intraoperatória (19/35 - P =. 003). Não houve diferença estatística entre o grupo da prednisolona, do nepafenaco e do cetorolaco na manutenção da midríase intraoperatória (P =. 791). Não houve complicações durante a cirurgia ou efeitos adversos relacionados com o uso pré-operatório do colírio. **Conclusão:** O uso pré-operatório da prednisolona, do cetorolaco e do nepafenaco foi eficaz na manutenção midríase intraoperatória quando comparado com o placebo.

Palavras Chave: Catarata, inflamação, midríase, prevenção e controle, cirurgia.

Introduction: Topical anti-inflammatory drugs are commonly used in the management of ocular inflammation and cystoid macular edema related to cataract surgery. It has been suggested the use of anti-inflammatory drugs before surgery, to achieve better intraoperative mydriasis. It was reported that, when mydriasis is greater than 6 mm, the incidence of posterior capsule rupture is reduced by half. The objective of the original study was to compare the effect of preoperative use of topical anti-inflammatory prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, in the maintenance of intraoperative mydriasis in cataract surgery. **Purpose:** To compare the effects of preoperative use of topical anti-inflammatory prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, on the maintenance of intraoperative mydriasis during cataract surgery. **Design:** Randomized clinical trial, single-center and masked. **Methods:** This study comprised 140 patients scheduled for cataract surgery. Patients (35 in each group) were randomized to receive placebo, prednisolone acetate, ketorolac tromethamine 0.4 % or nepafenac. These eye drops were administered three times daily for the two days prior to surgery. The pupillary diameters were measured by the surgeon using a compass prior to the corneal section and at the end of surgery. The primary outcome was the number of patients with pupil ≥ 6 mm at the end of the surgery; the secondary outcome was the number of patients with pupil ≥ 6 mm at the beginning of the surgery. **Results:** All the patients achieved pupil ≥ 6 mm at the beginning of the surgery. The number of patients in the prednisolone (29/35), nepafenac (31/35) and ketorolac (30/35) groups with pupil ≥ 6 mm was greater than in the placebo group in the maintenance of intraoperative mydriasis (19/35 – $P = .003$ – Table 2). There was no statistical difference among the prednisolone, nepafenac and ketorolac groups in the maintenance of intraoperative mydriasis ($P = .791$). There were no complications during surgery or related to the preoperative use of the eye drops. **Conclusion:** Preoperative use of ketorolac, prednisolone and nepafenac was effective in maintaining intraoperative mydriasis when compared with placebo.

Keywords: Cataract, inflammation, mydriasis, prevention and control, surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EUA	- Estados Unidos da América
LOCS	- Lens Opacities Classification System
OMS	- Organização Mundial de Saúde
EIC	- Extração Intracapsular
EECP	- Extração Extracapsular Programada Manual
FACO	- Facoemulsificação
COX	- Ciclooxigenase
COX-1	- Ciclooxigenase-1
COX-2	- Ciclooxigenase-2
PGs	- Prostaglandinas
AA	- Ácido aracdônico ou Araquidônico
PIO	- Pressão Intraocular
EMC	- Edema Macular Cistóide
AINHs	- Anti-inflamatórios não hormonais
LOCS	- Lens Opacities Classification System
ml	- mililitro
MG	- miligrama
mm	- milímetro
mmHg	- milímetro de mercúrio
DP	- desvio padrão
Minutos	- min

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) e dos corticosteroides (43).....	19
Figura 2: Esquema de aleatorização em blocos.....	25
Figura 3: Fluxograma dos participantes do estudo.....	26
Figura 4: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midriase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia.....	33

Tabela 1: Características clínicas e demográficas. Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. 31

Tabela 2: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o diâmetro pupilar no início e no final da cirurgia. 33

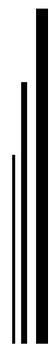
Tabela 3: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia. 34

Tabela 4: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia. 34

RESUMO.....	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
SUMÁRIO.....	xi
1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Conceito e classificação da catarata.....	14
1.2 Situação atual da catarata no Brasil e no mundo.....	15
1.4 Efetividade e riscos da moderna cirurgia de catarata	17
1.5 Trauma cirúrgico e a cascata inflamatória.....	18
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo principal.....	22
2.2 Objetivo secundário.....	22
3. MÉTODOS	23
3.1 Desenho do estudo.....	24
3.2 Local e população do estudo.....	24
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	24
3.3.1 Critérios de inclusão	24
3.3.2 Critérios de exclusão	24
3.4 Aleatorização e mascaramento	25
3.5 Coleta de dados	27
3.6 Procedimentos e técnica cirúrgica.....	27
3.7 Tamanho amostral e análise estatística.....	29
3.8 Aspectos éticos da pesquisa.....	29

4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	56

1. INTRODUÇÃO



1.1 Conceito e classificação da catarata

Define-se catarata como a opacidade do cristalino que leva à diminuição da visão (1), cuja etiologia é multifatorial, e que em 75% dos casos está relacionada ao envelhecimento. Outros fatores de risco, admitidos como importantes para o desenvolvimento de catarata e que podem ser modificados, são: exposição aos raios ultravioleta, deficiência na dieta de antioxidantes e proteínas, tabagismo e diarreia com desidratação grave (1- 6).

Com o envelhecimento, ocorre o aumento de peso e espessura do cristalino devido ao seu crescimento contínuo. Como as células mais antigas são empurradas em direção ao centro do cristalino, elas perdem seus núcleos e organelas. Portanto, a síntese de proteínas e outros processos metabólicos cessam nestas células. Também com o envelhecimento, o cristalino torna-se menos elástico e isso dificulta o processo de acomodação (7, 8).

Segundo Duke-Elder, 1969, a catarata senil pode ser classificada de acordo com o padrão de opacidade apresentado pelo cristalino, o qual divide-se em nuclear e cortical. A opacidade nuclear decorre do próprio envelhecimento do núcleo do cristalino. Há uma perda da transparência e alteração do índice refracional da lente, o que pode cursar com miopia induzida e aberrações esféricas. Por sua vez, as opacidades corticais são causadas por alterações nas linhas de clivagem das fibras do córtex cristalino. Podem apresentar um padrão cuneiforme, com opacidades que surgem da periferia da lente para o centro, um padrão puntata perinuclear, um padrão cupuliforme ou subcapsular posterior, com opacidades corticais adjacentes à cápsula posterior do cristalino (9).

Lens Opacities Classification System (LOCS) classifica a catarata a partir da coloração e opacidade do núcleo, opacidade cortical e da opacidade subcapsular do cristalino. Esta graduação é realizada por meio do exame do

cristalino em lâmpada de fenda, sendo possível comparar o seus aspectos (10,11).

Estes sistemas procuram medir o tipo e a intensidade da catarata, podendo presumir o efeito da opacidade na função visual (11). A graduação clínica da catarata, na hipótese de não haver nenhuma outra doença ocular, é realizada por intermédio da comparação do grau de intensidade da opacidade com testes de função visual, como o teste de acuidade visual de Snellen. Em geral, o decréscimo na acuidade visual é diretamente proporcional ao grau de intensidade da catarata (12). O Conselho de Orientação e Controle da Catarata nos Estados Unidos da América (EUA) recomenda que se utilize o exame biomicroscópico juntamente com o teste de acuidade visual de Snellen como sendo o melhor parâmetro para indicação da facectomia, porém reconhece a necessidade de flexibilidade no que se refere às exigências visuais e funcionais do paciente e do meio em que vive (13).

1.2 Situação atual da catarata no Brasil e no mundo

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a catarata é a principal causa de cegueira no mundo. Com o envelhecimento da população, a prevalência de perda da acuidade visual devido à opacidade do cristalino aumenta a cada ano. Segundo a OMS existem aproximadamente 20 milhões de cegos por catarata no mundo, correspondendo a 48% de todas as causas de cegueira e este número deverá aumentar para 40 milhões de cegos até 2020 (14-17).

A OMS propôs que entre 2000 e 2020 o número de cirurgias de catarata realizadas no mundo deverá triplicar para suprir a necessidade da população mundial (1,15-17).

Frick e Foster estimaram, em 2003, caso nenhuma intervenção extra fosse realizada até o ano 2020, o número de cegos aumentaria de 44 milhões em 2000 para 76 milhões em 2020. A atuação bem sucedida do Visão 2020,

segundo os autores, diminuiria esse número para 24 milhões de cegos em 2020, gerando uma economia global de aproximadamente 102 bilhões de dólares (18).

A cegueira por catarata incapacita o indivíduo, aumenta sua dependência e reduz sua condição social e econômica (19). Estudos recentes sugerem que a restauração da visão pela cirurgia de catarata produz benefícios econômicos e sociais para a família, para o indivíduo e para a sociedade. Um estudo realizado na Índia mostrou que indivíduos operados de catarata aumentaram sua produtividade anual em cerca de 1500% do valor do custo da cirurgia (19,20).

A população brasileira é composta de 192 milhões de pessoas. Calcula-se que entre 10 a 13% tenham mais de 50 anos (aproximadamente 19 milhões). Dados da OMS estimam que no Brasil existem por ano, em cada mil habitantes, 2 ou 3 novos casos de pessoas com acuidade visual menor que 0,5 no melhor olho, devido à catarata senil. Dessa forma, no Brasil necessita-se de 570 mil cirurgias de catarata/ano para atingir a meta mínima estabelecida pela OMS (1).

Atualmente o único tratamento disponível para correção da catarata é a cirurgia e felizmente a facectomia é uma das operações mais realizadas na medicina, com bons índices de efetividade (9,21). Entretanto, esta doença persiste como um importante problema de saúde pública devido ao grande número de pessoas que necessitam da cirurgia e têm dificuldade de acesso a ela (22, 23, 24, 25).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, em nove anos foi investido R\$ 1.2 bilhões em cirurgias de catarata, custeando cerca de 2.5 milhões de procedimentos que possibilitou, entre 2006 e 2008, um incremento de 25 % no número de cirurgias (1).

Nas nações mais pobres, é crescente o incentivo à pesquisa preventiva, ao conhecimento da realidade oftalmológica da população (26) e ao estudo de tecnologias de baixo custo que possam ser úteis no aproveitamento de recursos limitados (19,27-30). Para atender às necessidades numéricas de facectomias é necessário aumentar o número de cirurgias, sem perder da qualidade mínima necessária e reduzir os custos (31,32).

1.4 Efetividade e riscos da moderna cirurgia de catarata

Ao longo dos anos, a extração da catarata foi realizada por uma variedade de técnicas, evoluindo a partir da técnica antiga denominada *couching* até a técnica atual que é a facoemulsificação.

Até o final da década de 1970, a técnica preferida era a extração intracapsular (EIC). Desde então, os métodos de extração preferidos vêm mudando. Atualmente as técnicas mais utilizadas são a extração extra-capsular programada manual (EECP) e a facoemulsificação (FACO). Esta evolução deveu-se ao aprimoramento, na década de 90, das substâncias viscoelásticas e da capsulorrexe, ao surgimento de novos equipamentos mais simples e precisos e ao desenvolvimento de lentes intraoculares de câmara posterior, dobráveis ou não, implantadas no saco capsular. Isto possibilitou a redução do risco de perda vítrea, de edema macular cistóide (EMC) e de descolamento de retina (33). Desta forma, a previsibilidade, a eficiência e a segurança da cirurgia foram amplamente favorecidas, tendo sido oferecido melhores resultados visuais, atingidos de forma mais rápida e tendo sido diminuídas as taxas de complicações cirúrgicas oculares (34,35).

A cirurgia de catarata é procedimento feito frequentemente com anestesia local (36) sendo considerado seguro e bem tolerado pelo paciente (37-40)

Apesar de a cirurgia de catarata atualmente realizada com implante de lente intraocular ser reconhecidamente segura e eficaz, as complicações de facectomias também podem gerar considerável déficit visual bem como custos adicionais.

POWE *et al* levantou dados de noventa estudos da literatura que descreviam resultado visual final (17.390 olhos) ou complicações oculares (68.316 olhos) após facectomias e implante de lente intraocular pelos três métodos descritos (EECP, EIC, FACO). Uma acuidade visual de 20/40 ou melhor foi obtida em 95,5% dos olhos sem doenças oculares pré-existentes e em 89,7% de todos os olhos. As taxas de complicações variaram de 0,13%

(endoftalmite) a 19,7% (opacificação de cápsula posterior) (41). Um estudo realizado em Campinas - São Paulo avaliou a relevância das complicações de facectomias como causa de baixa acuidade visual na população ≥ 50 anos. Como conclusão, demonstrou-se que as complicações das cirurgias de catarata foram a quinta causa mais importante de baixa acuidade visual nesta população estudada (42). Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, as complicações relacionadas à cirurgia de catarata persistem e interferem nos resultados (41).

1.5 Trauma cirúrgico e a cascata inflamatória.

O trauma cirúrgico induzido pela cirurgia de catarata desencadeia uma cascata inflamatória, liberando um grande número de mediadores após a lise de células inflamatórias, tais como ciclo-oxigenase-1 (COX-1), ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e prostaglandinas (PGs). As PGs são produtos originados do ácido aracdônico ou araquidônico (AA), que é obtido da dieta ou do ácido linoleico e que se encontra presente em todos os tecidos animais, exercendo várias funções. Quimicamente, são partes de um grupo denominado eicosanoides, derivando-se do AA. São liberadas de fosfolípidios de membrana de células lesadas, por ação catalítica da fosfolipase A2. As COX-1 e COX-2 e a hidroxiperoxidase catalisam as etapas sequenciais de síntese dos prostanóides (PGs clássicas e tromboxanos) e as lipoxigenases transformam o AA em leucotrienos e outros compostos (44-51).

As PGs estão envolvidas em sinais e sintomas durante e após a cirurgia de catarata, como dor, hiperemia conjuntival, miose, alterações na pressão intraocular (PIO), aumento da permeabilidade da barreira hematoaquosa, glaucoma, sinéquias posteriores, opacidade da cápsula posterior e EMC (43,47-51).

Dois principais grupos de medicações tópicas estão disponíveis para controlar a inflamação durante a cirurgia de catarata e no pós-operatório: os corticosteroides e os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) (52).

O principal mecanismo de ação dos AINHs ocorre por meio da inibição específica da COX e consequente redução da conversão do AA em PGs, em resposta ao trauma cirúrgico (53). Por sua vez, os corticosteroides bloqueiam a liberação do ácido araquidônico, que é um precursor da síntese de prostaglandinas e de outros mediadores químicos, tais como leucotrienos (54) (figura 1).

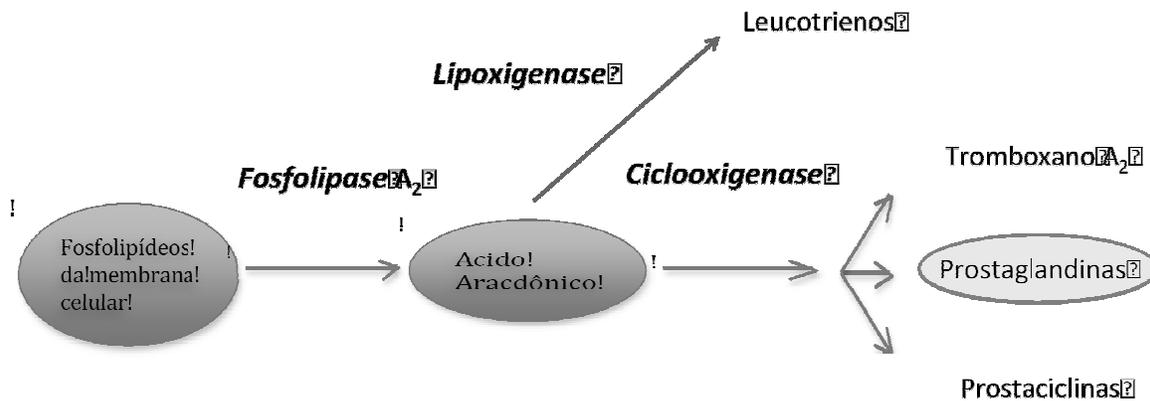


Figura 1: Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) e dos corticosteroides (43).

Atualmente os anti-inflamatórios não hormonais são usados no controle da inflamação pós-operatória (55), no tratamento ou prevenção do EMC (56-58) e na redução da dor ocular (59).

Os anti-inflamatórios não hormonais também inibem miose intraoperatória durante a cirurgia de catarata (43, 61, 65-68, 80, 91). Eles impedem a miose, limitando a síntese das prostaglandinas nos tecidos, inibindo a ciclo-oxigenase e reduzindo a inflamação (55).

A miose intraoperatória pode restringir o campo de visão do cirurgião durante a cirurgia de catarata e o acesso ao material lenticular, bem como aumentar o risco de danos à íris, dificultando a progressão do processo cirúrgico e aumentando o risco de ruptura da cápsula posterior (60-62).

Guzek *et al* relatou que quando a midríase é superior a 6 mm, a incidência de ruptura de cápsula posterior é reduzida pela metade (60).

As principais opções de colírios AINHs são o ceterolaco de trometamina, o diclofenaco, o flurbiprofeno, a indometacina e o nepafenaco. Uma das principais vantagens destes medicamentos quando utilizados por um longo período (6 semanas) é a menor influência sobre o controle da pressão intraocular quando comparados com colírios de anti-inflamatórios hormonais (70-76).

A medicação tópica Flurbiprofeno foi aprovada pelo órgão americano de controle de saúde (*Food and Drug Administration* - FDA) para a inibição da miose intraoperatória durante a cirurgia de catarata (67,69).

O nepafenaco é uma nova pró-droga, que é hidrolisada em amfenac por tecidos intraoculares. Ela demonstrou, após a administração tópica, penetração intraocular superior quando comparada com outras drogas anti-inflamatórias, tanto no segmento anterior, quanto no posterior (77,78).

Por outro lado, os corticosteróides tópicos são os medicamentos mais prescritos para o pós-operatório da cirurgia de catarata. A prednisolona é um dos colírios mais utilizados. Embora o uso prolongado de corticosteróides possa resultar na formação de catarata e em infecções oculares secundárias, não há relatos anteriores demonstrando que a sua utilização por um curto período antes da cirurgia tenha efeitos colaterais superiores ao uso dos AINHs. Além disso, a elevação da pressão intraocular induzida por corticosteróides raramente ocorre quando utilizados por menos de cinco dias (71,79).

Ao contrário dos AINHs, os colírios corticosteróides não tiveram o seu efeito na manutenção da midríase intraoperatória extensivamente estudado (54,80,81).

2. OBJETIVOS



2.1 Objetivo principal

O objetivo deste estudo original foi comparar o efeito do uso pré-operatório do acetato de prednisolona, do cetorolaco de trometamina, do nepafenaco e de um placebo, na manutenção da midríase intraoperatória da cirurgia de catarata.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar o número de pacientes com pupila maior que 6 mm (diâmetro horizontal) no início da cirurgia (antes da incisão corneana) nos grupos do acetato de prednisolona 1%, do cetorolaco de trometamina 0.4%, do nepafenaco 0.1% e do placebo.

3. MÉTODOS



3.1 Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico aleatorizado.

3.2 Local e população do estudo

O desenho, a análise estatística e a discussão do estudo foi realizada na disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, São Paulo, Brasil. A coleta dos dados foi realizada na Clínica Oftalmológica Zona Sul, Recife, Brasil, no período de março de 2009 a março de 2010.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

3.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com catarata nuclear de densidade 1 e 2 classificadas por LOCS II (10), com indicação de cirurgia de catarata com implante de lente intraocular, sob anestesia local.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Diabéticos;
- Hipertensos;
- Pacientes em uso de anti-inflamatórios não hormonais;
- Pacientes em uso de alfa bloqueadores;
- Pacientes em uso colírios tópicos (incluindo drogas antiglaucomatosas);
- Pacientes com história de uveítes;
- Doença Macular

- Síndrome Pseudoexfoliativa
- Anormalidades oculares congênitas
- Catarata nuclear de densidade 0 ou 3 classificadas por LOCS II (10).

3.4 Aleatorização e mascaramento

Cada um dos quatro grupos de intervenção recebeu 35 números diferentes. Estes números foram transferidos para pequenos envelopes individuais e também fixados em cada colírio. Isso ajudou não só a aleatorizar os pacientes, mas também a mascarar os grupos de tratamento até a análise de dados. As cirurgias agendadas foram distribuídas em blocos de quatro voluntários estratificados por gênero: quatro pequenos envelopes, um de cada grupo de intervenção, foram lacrados e colocados em um envelope maior, totalizando 35 envelopes maiores (Figura 2). Assim, assegurou-se que em cada bloco de quatro pacientes, foram incluídos todos os quatro grupos estudados (prednisolona, cetorolaco, nepafenaco e placebo).

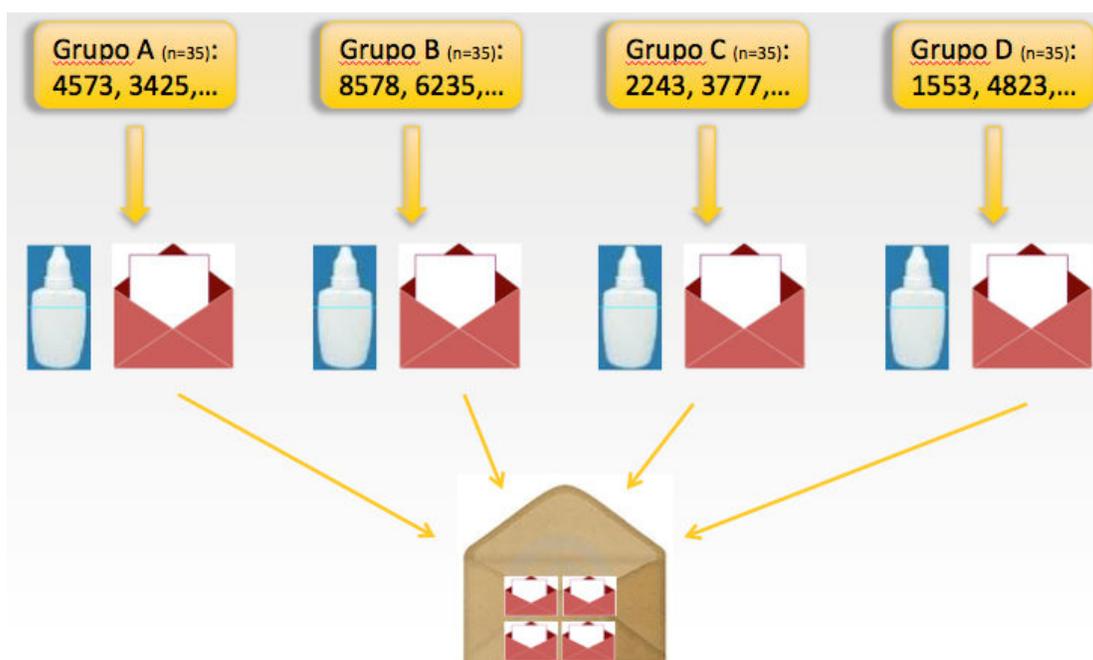


Figura 2: Esquema de aleatorização em blocos.

Para os voluntários sorteados para cada um dos grupos foi prescrito a respectiva medicação na apresentação como colírios (Acetato Prednisolona 1%, Pred Fort ®, Allergan ®; Cetorolaco de Trometamina 0.4%, Acular LS®, Allergan®; Nepafenaco 0.1%, Nevanac® Alcon®; e Metilcelulose 0.5%, Fresh Tears®, Allergan®), 01 gota 8/8 horas nas 48 horas anteriores à cirurgia (figura 3).

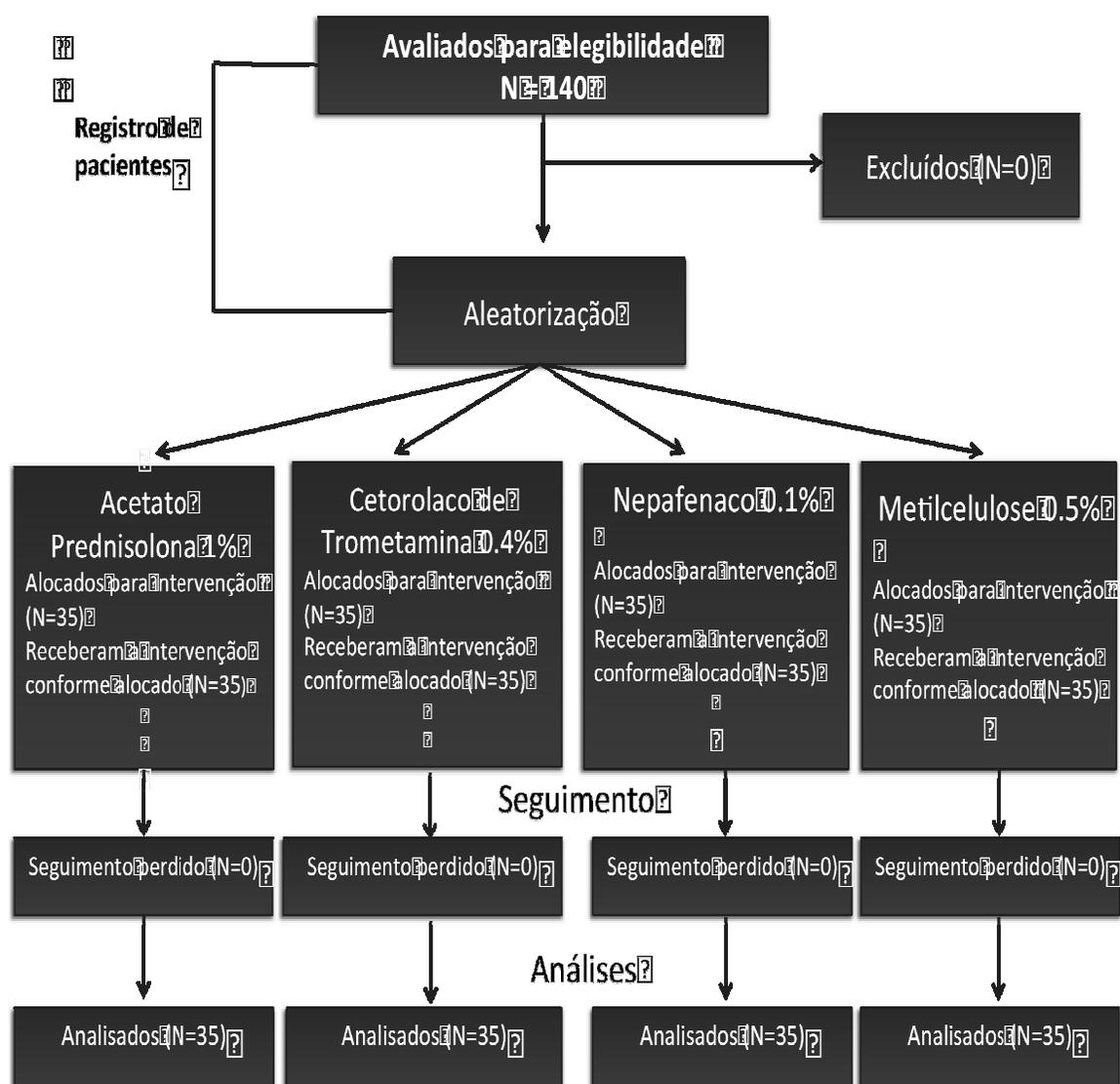


Figura 3: Fluxograma dos participantes do estudo.

Somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2), os pesquisadores realizavam a alocação do paciente, procedendo à abertura do envelope lacrado contendo o número selecionado para cada participante. O número que o colírio possuía era anotado por um técnico e, logo após, o colírio era entregue ao paciente. Esses envelopes foram previamente preparados por uma pessoa alheia à pesquisa.

O grupo a que cada paciente pertencia foi revelado aos pesquisadores, somente após a conclusão do estudo.

3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados por intermédio de uma ficha de protocolo contendo os seguintes dados: número do prontuário do voluntário, gênero, idade, olho tratado, densidade do componente nuclear da catarata (1 ou 2 cruzeiros, escala LOCS II), tempo de facoemulsificação em minutos (min), diâmetros horizontal e vertical da pupila (em milímetros) e tempo cirúrgico (em minutos) (ANEXO 3).

3.6 Procedimentos e técnica cirúrgica.

Um colírio antibiótico de gatifloxacino (Zymar® - Allergan) foi prescrito quatro vezes ao dia por dois dias antes da cirurgia, com intervalo de tempo de pelo menos 15 min entre dois colírios. A midríase pré-operatória foi realizada com os colírios tropicamida 0,5% (Mydracyl® - Alcon) e fenilefrina 5 % (Allergan). Foi instilada uma gota de cada colírio (tropicamida e fenilefrina) no olho do paciente nos seguintes intervalos: sessenta, quarenta e cinco e trinta min antes da cirurgia.

A anestesia peribulbar foi realizada com 3 mililitros (ml) de lidocaína 2% no quadrante temporal inferior, associada a uma dose oral de 5 miligramas (mg) de diazepam, 30 min antes da cirurgia, sem sedação adicional. Não foi utilizada lidocaína intracamerar.

A facoemulsificação foi realizada por um único cirurgião, com a seguinte técnica cirúrgica: incisões em córnea clara tunelizadas de 1.0 milímetro (mm) e 3.0 mm, esta última no eixo de maior curvatura corneana e respeitando uma distância de 120° entre as incisões, e uma capsulorrexe de aproximadamente 4 mm com cystítimo. A técnica de facoemulsificação escolhida foi a *stop-chop*, tendo sido implantada a lente intraocular dobrável (Acrysof® IQ® - SN60WF - Alcon®) no saco capsular, com injetor Monarch II® utilizando Cartucho C®.

Os parâmetros de facoemulsificação foram estabelecidos antes de todas as cirurgias, sendo os mesmos para todos os pacientes. A cirurgia de catarata foi conduzida utilizando o facoemulsificador Legacy ® série 2000 (Alcon Laboratories, Inc.). Os parâmetros utilizados foram os seguintes: fase 1 (realização do sulco) com a altura da garrafa fixada em 85 cm, 30 ml/min de fluxo de aspiração, 80 milímetros de mercúrio (mmHg) de vácuo e poder do ultrassom de 50%; fase 2 (fratura e conquista do núcleo) com a altura da garrafa fixada 105, 40 ml/min de fluxo de aspiração, 500 mmHg de vácuo, e poder do ultrassom modo *pulse* de 50%, fase 3 (aspiração de resíduos corticais e polimento de capsula anterior) com a altura da garrafa fixada em 105, 40 ml/min de fluxo de aspiração e 500 mmHg de vácuo.

Não foi utilizada adrenalina intracamerar nem na solução de irrigação.

O tempo de ultrassom e o tempo cirúrgico foram registrados ao final de cada cirurgia.

Para assegurar a padronização da iluminação durante a medição da pupila, o cirurgião usou o mesmo microscópio (Leica M820), tendo sido mantida a iluminação constante em todos os casos. Os diâmetros horizontal e vertical da pupila foram medidos em mm usando um compasso sob o microscópio (diretamente no olho), nas seguintes fases: antes da cirurgia (antes da incisão da córnea) e ao final da cirurgia.

A medida do diâmetro pupilar ao final da cirurgia era realizada após a troca da substância viscoelástica pela solução salina balanceado na câmara anterior.

3.7 Tamanho amostral e análise estatística

Foi programada uma amostra mínima de 140 voluntários (35 por grupo). Assumindo-se uma frequência de 35% no grupo placebo, de midríase ao final da cirurgia menor que 6 mm, essa amostra irá permitir um poder de 80% para detecção de uma diferença maior ou igual a 30%, comparando-se com o grupo do cetorolaco.

As medidas de tendência central e dispersão foram determinadas por meio da média e do desvio padrão. Foram feitos testes para detectar diferenças entre as variáveis categóricas, usando-se o teste qui-quadrado.

Para detectar diferenças entre as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de análise de variância (one-way ANOVA). Os resultados dessas análises foram considerados significantes se o valor de P fosse menor que 5%.

A análise estatística foi executada com o software EpiInfo™ 2000 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) e o SPSS® 10.0

3.8 Aspectos éticos da pesquisa

Todos os pacientes foram devidamente informados dos objetivos da pesquisa e somente foram incluídos no estudo após concordarem em participar e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2). O projeto foi elaborado seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos (2000), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob o número # 1042/2010 (ANEXO 1). O registro do protocolo clínico foi feito no site www.clinicaltrials.gov com o número # NCT00865540.

4. RESULTADOS



A população foi composta por 140 voluntários com indicação de cirurgia de catarata.

A tabela 1 mostra a média da distribuição por faixa etária . As médias de idades nos grupos foram as seguintes: no grupo da Prednisolona, foi de 67 anos com desvio padrão (DP) de 8 anos; no grupo do Cetorolaco, foi de 66 anos com DP de 8 anos; no grupo do Nepafenaco, foi de 66 anos com DP de 7 anos e no grupo Placebo, foi de 67 anos com DP de 6 anos. Não havendo diferença significativa entre os grupos com relação à idade ($P = .930$).

Verificou-se que 48.57 % (68/140) dos voluntários pertenciam ao sexo masculino. No grupo da Prednisolona, 13 (37,14 %) voluntários pertenciam ao sexo masculino, enquanto que no grupo do Cetorolaco, este quantitativo foi de 15 (42.85 %) voluntários. Por sua vez, nos grupos do Nepafenaco e do Placebo, o número de voluntários do sexo masculino foi respectivamente de 14 (40 %) e de 12 (34.28 %). Portanto, não foi observada diferença significativa entre os grupos com relação à distribuição por sexo ($P = .896$). (Tabela 1)

Tabela 1: Características clínicas e demográficas. Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata.

	Prednisolona 1% (n=35)	Cetorolaco 0.4% (n=35)	Nepafenaco 0.1% (n=35)	Placebo (n=35)	<i>P</i>
Idade *	67 (8)	66 (8)	66 (7)	67 (6)	=.906
Sexo Masculino	13	15	14	12	=.869
GCN 1 †	19	22	21	19	=.852
GCN 2 †	16	13	14	16	
Tempo de Ultrassom ‡	0.47 (0.25)	0.45 (0.27)	0.47 (0.19)	0.46 (0.24)	=.986
Tempo cirúrgico ‡‡	9.8 (0.8)	9.9 (0.8)	9.8 (0.8)	9.7 (0.8)	=.666

* Anos (desvio padrão); † Graduação da catarata nuclear (GCN) LOCSII: densidade da catarata nuclear 1-4 8; ‡ Minutos (desvio padrão); ‡‡ Minutos (desvio padrão).

No que diz respeito à densidade nuclear das cataratas classificadas por LOCS II, a distribuição foi semelhantes em todos os grupos ($P = .852$). No grupo da Prednisolona, 19 voluntários possuíam catarata de densidade nuclear 1 + e 16 possuíam catarata de densidade nuclear 2 +. Por sua vez, no grupo do

Cetorolaco havia 22 voluntários com catarata de densidade nuclear 1 e 13 com catarata de densidade nuclear 2 +. No grupo do Nepafenaco havia 21 voluntários com catarata de densidade nuclear 1 + e 14 com catarata de densidade nuclear 2 +. Por fim, no grupo Placebo havia 19 voluntários com catarata de densidade nuclear 1 e 16 com catarata de densidade nuclear 2 + (Tabela 1).

Comparando-se o tempo de ultrassom em min entre os grupos, não foi observada diferença significativa entre eles ($P = .986$). No grupo da Prednisolona a média de tempo de ultrassom foi de 0.47 min (DP \pm 0.25), no grupo do Cetorolaco a média foi de 0.45 min (DP \pm 0.27). Por sua vez, no grupo do Nepafenaco a média de tempo foi de 0.47 min (DP \pm 0.19), enquanto que no grupo Placebo a média de tempo de ultrassom foi de 0.46 min (DP \pm 0.24). (Tabela 1)

Na tabela 1 também foi comparado o tempo cirúrgico entre os grupos, não tendo sido observada diferença significativa entre eles ($P = .666$). A média dos tempos cirúrgicos de cada grupo em min foram os seguintes: 9.8 min no grupo da Prednisolona (DP \pm 0.8 min), 9.9 min no grupo do Cetorolaco (DP \pm 0.8 min), 9.8 min no grupo do Nepafenaco (DP \pm 0.8 min) e de 9.7 min no grupo Placebo (DP \pm 0.8 min).

A midríase pré-operatória, determinada pelo diâmetro pupilar (horizontal) maior que 6 mm, no início da cirurgia foi alcançada em todos os voluntários. A média dos diâmetros pupilares pré-operatórios foi de 7.9 mm (DP \pm 0.7 mm) no grupo da Prednisolona, 7.8 mm (DP \pm 0.8mm) no grupo do Cetorolaco, 7.9 mm (DP \pm 0.9 mm) no grupo do Nepafenaco e 7.5 mm (DP \pm 0.6mm) no grupo Placebo. Não foi portanto, constatada diferença significante entre os grupos ($P = .125$) (Tabela 2).

Tabela 2: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o diâmetro pupilar no início e no final da cirurgia.

Medicação	Diâmetro Pupilar (mm) (Desvio Padrão)	
	No início [†]	No final ^{††}
Prednisolona 1%	7.9 (0.7)	6.8 (0.9)
Cetorolaco 0.4%	7.8 (0.8)	6.9 (0.9)
Nepafenaco 0.1%	7.9 (0.9)	6.9 (0.9)
Placebo	7.5 (0.6)	6.1 (1.1)

[†] $P= .125$

^{††} $P=.003$

A manutenção da midríase intraoperatória, determinada como variável categórica pela frequência de pacientes com o diâmetro pupilar (horizontal) maior que 6 mm, no final da cirurgia foi significativamente inferior ($P < .003$) no grupo Placebo. Enquanto que este objetivo foi alcançado em 54% dos pacientes, nos demais grupos verificou-se o seguinte: Prednisolona 82% dos pacientes, Cetorolaco 88% dos pacientes, Nepafenaco 85% dos pacientes (Figura 4).

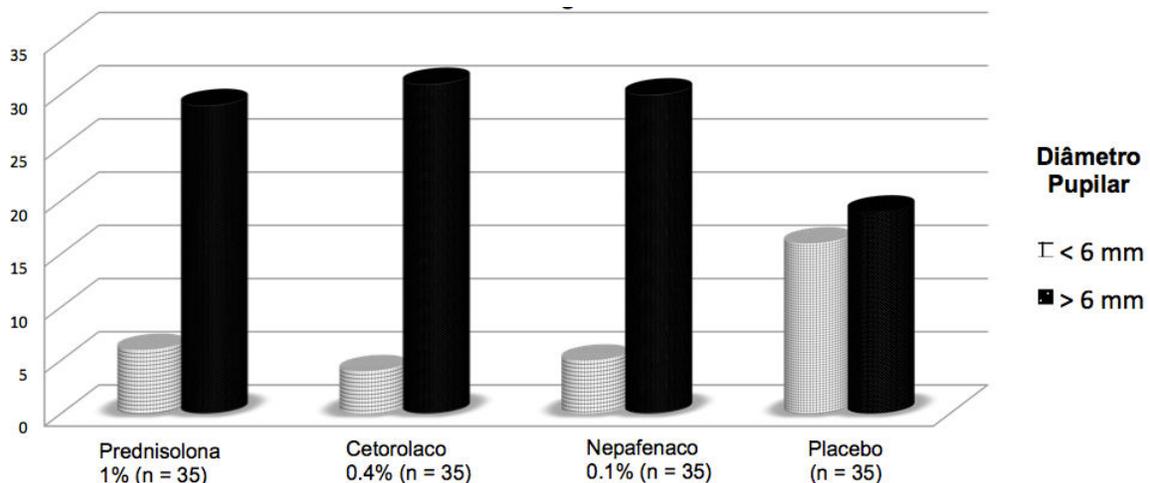


Figura 4: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia.

A manutenção da midríase intraoperatória, avaliada como variável contínua pelo diâmetro pupilar (horizontal) ao final da cirurgia, foi no grupo Placebo (6.1 mm, DP \pm 1.1mm) significativamente inferior em relação aos demais ($P = .002$). No grupo da Prednisolona a média encontrada foi de 6.8 mm (DP \pm 0.9), enquanto que no grupos do Cetorolaco e do Nepafenaco foi de 6.9 mm (DP \pm 0.9mm) e 6.9 mm (DP \pm 0.9 mm), respectivamente (Tabela 2).

Analisando-se apenas os grupos da Prednisolona, do Cetorolaco e do Nepafenaco não houve diferença estatística na média do diâmetro pupilar horizontal ($P = .947$) (tabela 4), nem na frequência de pacientes com o diâmetro pupilar horizontal maior que 6 mm ao termino da cirurgia ($P=.791$) (Tabela 3 e 4).

Tabela 3: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia.

Pupila	Prednisolona 1% (n=35)	Cetorolaco 0.4% (n=35)	Nepafenaco 0.1% (n=35)	Placebo (n=35)	<i>P</i>
< 6 mm	6	4	5	16	=.003
> 6 mm	29	31	30	19	

Tabela 4: Efeito do uso pré-operatório dos colírios anti-inflamatórios tópicos na manutenção da midríase intraoperatória na cirurgia de catarata. Distribuição dos pacientes de acordo com o tamanho da pupila, no final da cirurgia.

Medicação	Diâmetro Pupilar no final (mm) (Desvio Padrão) †
Prednisolona 1%	6.8 (0.9)
Cetorolaco 0.4%	6.9 (0.9)
Nepafenaco 0.1%	6.9 (0.9)

† $P = .947$

Não houve intercorrências durante as cirurgias e tampouco complicações relacionadas ao uso pré-operatório dos colírios.

Não foi registrada perda de pacientes a partir da data de inclusão no estudo até o fim das cirurgias.

5. DISCUSSÃO



No presente estudo verificamos que o uso tópico de cetorolaco 0,4%, acetato de prednisolona 1% e nepafenaco 0,1% três vezes (8/8h) ao dia, iniciados dois dias antes da cirurgia, demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no sentido de superioridade quando comparado com o grupo Placebo em relação à manutenção da midríase intraoperatória. No entanto, quando comparados apenas os grupos do Cetorolaco, da Prednisolona e do Nepafenaco não houve diferenças significativas em relação à manutenção da midríase intraoperatória durante a cirurgia de catarata.

Constatou-se ainda que todas as medicações instiladas no pré-operatório (acetato de prednisolona, cetorolaco de trometamina, nepafenaco e placebo) atingiram pupila maior que 6 mm (diâmetro horizontal) no início da cirurgia (antes da incisão corneana), embora foi notado uma discreta superioridade dos grupos do Cetorolaco, da Prednisolona e do Nepafenaco na midríase pré-operatória.

Esta manutenção da midríase intraoperatória causada pelos antiinflamatórios tópicos sugere que a miose ocorrida durante o intraoperatório é secundária à liberação de PGs e são inibidas com uso prévio dos antiinflamatórios tópicos (os corticosteroides e os antiinflamatórios não hormonais) (82).

Os primeiros antiinflamatórios aprovados pelo FDA para uso como inibidores de miose intraoperatória durante a cirurgia de catarata foram o flurbiprofeno 0,03% e o suprofenico 1%, os quais diminuem a síntese de PGs nos tecidos oculares por via da inibição da COX, reduzindo assim a miose (70,83).

Shaikh *et al* analisaram o efeito tópico do acetato de prednisolona 1% e do flurbiprofeno 0.03% na manutenção da midríase intraoperatória comparado com o placebo (cloreto de sódio 0,9%). Foi realizada a medida do diâmetro pupilar em quatro momentos: antes da incisão corneana; após a remoção completa do núcleo por facoemulsificação; após a remoção de todo o córtex do cristalino e ao final da cirurgia antes da injeção subconjuntival do antibiótico. Na comparação entre os grupos utilizando o teste de análise de variância (one-way ANOVA), não foi evidenciada diferença estaticamente significativa entre os três

grupos, em nenhum momento da cirurgia ($P = .65$ antes da incisão corneana; $P = .21$ após remoção do núcleo; $P = .37$ após remoção de todo o córtex; $P = .16$ ao final da cirurgia).

No grupo placebo, a redução média de diâmetro da pupila, tendo como base o diâmetro antes da incisão corneana, foi de 0,28 a 0,33 mm. O decréscimo médio nos demais grupos foi menor, variando 0,08-0,17 mm no grupo do flurbiprofeno e 0,16 a 0,22 mm no grupo da prednisolona. Infelizmente, a comparação dos grupos da prednisolona e do flurbiprofeno com o grupo placebo não foi a ideal, já que o autor usou na solução de irrigação uma solução salina balanceada com adrenalina 1:10⁶ em todos os grupos. Devido a este viés de confusão, houve uma falha na avaliação do efeito isolado do colírio anti-inflamatório, já que a adrenalina é um potente agente midriático (80).

A adrenalina é uma das alternativas para melhorar a midríase intraoperatória que não foi analisada neste estudo. Embora o potencial de absorção sistêmica da adrenalina possa levar a efeitos simpatomiméticos (tais quais sudorese excessiva, palidez, fraqueza, cefaleia, hipertensão, palpitações, taquicardia e arritmias cardíacas, particularmente em pacientes com doença cardíaca preexistente), seu uso tem benefício aditivo para induzir a midríase intraoperatória, independente do uso de antiinflamatórios (84-88). Adicionalmente, o conservante bissulfito encontrado na maioria das preparações da adrenalina foi identificado como possível causador de dano endotelial à córnea (89,90).

Um outro estudo que avaliou o efeito do flurbiprofeno 0.03%, comparando-o com cetorolaco de trometamina 0.5 %, foi realizado por Solomon KD *et al.* Neste ensaio clínico também foi realizada a medida do diâmetro pupilar em 4 momentos: ao iniciar a cirurgia, antes da facoemulsificação, antes do implante da lente intraocular e após o implante da lente intraocular. Como resultado, demonstrou-se que o diâmetro pupilar ao iniciar a cirurgia foi semelhante em ambos os grupos. Foi observada uma tendência do grupo do Cetorolaco de realizar uma inibição significativa da miose intraoperatória em

todos estágios subsequentes da cirurgia, em comparação ao grupo do Flurbiprofeno, entretanto não foi observada significância estatística (65).

Cervantes Coste *et-al* avaliaram a manutenção da midríase intraoperatória e a prevenção de edema macular pós-operatório, durante as primeiras seis semanas seguintes à cirurgia de catarata por facoemulsificação. A comparação foi realizada entre o grupo para o qual foi administrado o nepafenaco 0.1 % no pré-operatório e o grupo controle que não recebeu o nepafenaco no pré e no pós-operatório. Em relação à manutenção da midríase intraoperatória, a média do diâmetro pupilar horizontal no pré-operatório foi semelhante em ambos os grupos (8.44 mm no grupo controle e 8.70 mm no grupo do nepafenaco; $P = .143$). Por sua vez, a diferença no diâmetro pupilar entre os grupos (6.84 ± 0.93 mm no grupo controle e 7.91 ± 0.74 mm no grupo do nepafenaco) ao finalizar a cirurgia foi estatisticamente significativa ($P < .001$). Conclui-se, pois, que o nepafenaco comparado ao placebo mostrou-se eficaz na manutenção da midríase intraoperatória, corroborando os resultados encontrados no nosso estudo (43).

No estudo de Stewart *et al* foi comparado o uso do cetorolaco de trometamina 0.5 % com o grupo placebo (veículo do cetorolaco de trometamina) em pacientes que eram submetidos à cirurgia de catarata extra-capsular. Uma das medidas realizadas neste estudo foi a média da diferença entre o diâmetro pupilar antes da incisão corneana e ao final da cirurgia (antes da administração do agente miótico), a qual demonstrou ser significativamente menor no grupo do Cetorolaco (1.00 ± 0.11 mm) do que no grupo Placebo (1.41 ± 0.12 mm; $P = .005$). Apesar da limitação em comparar este estudo que avaliou a medicação em cirurgia de catarata extra-capsular com o nosso estudo (o qual avaliou o uso de antiinflamatórios na facoemulsificação), o cetorolaco 0,5% demonstrou ser eficaz em inibir a miose intraoperatória induzida durante a cirurgia de catarata, quando comparado com o placebo.

Um recente estudo realizado por Suleiman YM *et al* comparou o efeito do cetorolaco de trometamina 0.5 % com o do acetato de prednisolona, ambos

iniciados 24 horas antes da cirurgia, instilando um gota a cada 6 horas. A medida do diâmetro pupilar foi realizada em três momentos da cirurgia: antes da primeira incisão; ao final da cirurgia e antes da administração do agente miótico; e no final da cirurgia, mas após administração do agente miótico. Na medida do diâmetro pupilar realizada antes da primeira incisão, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($P = .244$) entre o grupo do Cetorolaco (7.72 ± 0.54 mm) e o grupo da Prednisolona (7.52 ± 0.65 mm). No que se refere à segunda medida realizada durante a cirurgia, a média do diâmetro pupilar encontrada no grupo do Cetorolaco (6.28 ± 0.74 mm) foi significativamente maior ($P < .001$) do que a encontrada no grupo da Prednisolona (5.34 ± 0.72 mm). Por último, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($P = .505$) na média do diâmetro pupilar entre os grupos do Cetorolaco (3.76 ± 0.77 mm) e da Prednisolona (3.92 ± 0.49 mm) em pacientes que necessitaram de administração do agente miótico no final da cirurgia.

Neste estudo, apesar de não haver diferença estatística significativa entre os grupos quanto à idade, a diferença da média de idade entre os grupos foi de aproximadamente 5 anos (Prednisolona 70.56 ± 8.39 ; Cetorolaco 65.68 ± 10.52). Isto aumenta as chances dos grupos de possuírem distintos graus de densidade de catarata, aumentando as chances de encontrarmos grupos heterogêneos.. Além disso, neste trabalho não foi especificada a média de diferentes tipos de densidade de catarata em cada grupo (91).

Um achado interessante do nosso estudo foi o fato de que, uma vez que não houve diferenças significativas entre cetorolaco, prednisolona e nepafenac na manutenção da midríase intraoperatória durante a cirurgia de catarata, estes medicamentos podem ser utilizados na prática cirúrgica, com eficácia similar.

Considerando que a prednisolona tem um custo menor que o cetorolaco e o nepafenaco e, ademais, uma vez que o uso de esteroides é obrigatório durante o período pós-operatório (enquanto que a utilização do anti-inflamatório não esteroide é opcional) (92), aquela torna-se uma excelente escolha. Isto porque

uma única droga atuará como adjuvante midriático nos cuidados pré-operatórios e como agente anti-inflamatório no pós-operatório da cirurgia de catarata.

Apesar de que o uso tópico do esteróide no pré-operatório teoricamente reduziria a imunidade, levando a um aumento do risco de infecção oportunista (herpes e fungos), neste estudo não foi evidenciado aumento do risco infecção. Além disso, a precipitação na superfície ocular da prednisolona não interferiu na visualização cirúrgica.

As limitações encontradas no estudo se deveram ao fato de terem sido excluídos pacientes diabéticos, pacientes com cataratas densidade nuclear 1 + e 4 + e com síndrome pseudo-exfoliativa. Portanto, não podemos extrapolar a aplicabilidade dos resultados considerados para estes pacientes específicos. Outras limitações referentes ao mascaramento é que foram utilizados os frasco originais dos colírios que, apesar de rerrotulados com números mascarados, não eram perfeitamente iguais entre si. Outra limitação em relação ao mascaramento é que o aspecto e coloração dos líquidos dos colírios não eram idênticos, possibilitando a identificação parcial do medicamento por parte do paciente. No entanto, o cirurgião não teve contato com os frascos envolvidos, nem questionou os pacientes sobre o conteúdo dos mesmos.

Ensaio clínicos aleatorizados que comparem o efeito do uso pré-operatório de colírios anti-inflamatórios não-hormonais e de colírios esteroides na manutenção da midríase intraoperatória em facectomias são escassos (80,81,91). Os autores não têm conhecimento de um ensaio clínico que avaliou simultaneamente um colírio anti-inflamatório relativamente novo (nepafenac), um colírio anti-inflamatório mais prescrito para o efeito (cetorolaco) e um colírio de esteroides (prednisolona) já utilizado rotineiramente durante o período pós-operatório, além de um placebo. Como os dados são originais sugerimos novos estudos para ratificar estes achados.

6. CONCLUSÃO



O objetivo deste estudo original foi comparar o efeito do uso pré-operatório do acetato de prednisolona, do cetorolaco de trometamina, do nepafenaco e de um placebo, na manutenção da midríase intraoperatória da cirurgia de catarata.

Concluimos que o uso tópico de cetorolaco 0,4%, acetato de prednisolona 1% e nepafenaco 0,1% três vezes (8/8h) ao dia, iniciados dois dias antes da cirurgia, foram significativamente superiores ao placebo na manutenção da midríase intraoperatória.

No entanto, quando comparados apenas os grupos do Cetorolaco, da Prednisolona e do Nepafenaco não houve diferenças significativas em relação à manutenção da midríase intraoperatória durante a cirurgia de catarata.

O objetivo secundário foi avaliar o número de pacientes com pupila maior que 6 mm (diâmetros vertical e horizontal) no início da cirurgia (antes da incisão corneana) nos grupos do acetato de prednisolona 1%, do cetorolaco de trometamina 0.4%, do nepafenaco 0.1% e do placebo.

Embora todas as medicações instiladas no pré-operatório (acetato de prednisolona, cetorolaco, nepafenaco e placebo) atingiram pupila maior que 6 mm (diâmetros horizontal) no início da cirurgia (antes da incisão corneana), não tendo ocorrido diferença estatisticamente significativa entre eles, os grupos do Cetorolaco, da Prednisolona e do Nepafenaco obtiveram midríase pré-operatória discretamente superior ao grupo que utilizou o placebo.

7. REFERÊNCIAS



1. Arieta CEL, Ventura R. Cegueira por catarata no Brasil. In: Prevenção à Cegueira: 10 anos para 2020. Rio de Janeiro: Walprint Gráfica e Editora Ltda; 2010. P. 108-133.
2. Ruit S, Tabin GC, Nissman SA, Paudyal G, Gurung R. Low-cost high-volume extracapsular cataract extraction with posterior chamber intraocular lens implantation in Nepal. *Ophthalmology*. 1999 out 1;106(10):1887-1892.
3. Prajna NV, Rahamatullah R. Changing trends in the intraocular lens acceptance in rural Tamil Nadu. *Indian J Ophthalmol*. 1995 dez;43(4):177-179.
4. Natchiar GN, Thulasiraj RD, Negrel AD, Bangdiwala S, Rahmathallah R, Prajna NV, et al. The Madurai Intraocular Lens Study. I: A randomized clinical trial comparing complications and vision outcomes of intracapsular cataract extraction and extracapsular cataract extraction with posterior chamber intraocular lens. *Am. J. Ophthalmol*. 1998 jan;125(1):1-13.
5. Foster A. Cataract and “Vision 2020—the right to sight” initiative. *Br J Ophthalmol*. 2001 jun;85(6):635-637.
6. Rodrigues MLV, Kara-José N. Catarata como causa de cegueira e situação atual da cirurgia da catarata na América Latina. In: *Prevenção da cegueira por catarata*. Campinas: UNICAMP; 1996. P. 11-18.
7. Truscott RJ, Chen YC, Shaw DC. Evidence for the participation of alpha B-crystallin in human age-related nuclear cataract. *Int. J. Biol. Macromol*. 1998 jun;22(3-4):321-330.
8. Glasser A. On modeling the causes of presbyopia. *Vision Research*. 2001 nov;41(24):3083-3087.

9. Duke-Elder S. The treatment of cataract. In: System of Ophthalmology. London: H. Kimpton; 1969. P. 248-9.
10. Chylack LT, Leske MC, mccarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). Arch. Ophthalmol. 1989 jul;107(7):991-997.
11. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch. Ophthalmol. 1993 jun;111(6):831-836.
12. Oftalmologia Geral. 4^o ed. São Paulo: Appleton & Lange; 1997.
13. Management of functional impairment due to cataract in adults. Cataract Management Guideline Panel. Ophthalmology. 1993 ago;100(8 Suppl):1S-350S.
14. 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 nov;82(11):844-851.
15. Foster A, Johnson G. Blindness in the developing world. Br J Ophthalmol. 1993 jul;77(7):398-399.
16. Apple DJ, Ram J, Foster A, Peng Q. Elimination of cataract blindness: a global perspective entering the new millenium. Surv Ophthalmol. 2000 nov;45 Suppl 1:S1-196.
17. Epidemiology of Cataracts. In: American Academy of Ophthalmology - Lens and Cataract. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2009. P. 71-74.
18. Frick KD, Foster A. The magnitude and cost of global blindness: an increasing problem that can be alleviated. American Journal of Ophthalmology. 2003 abr;135(4):471-476.

19. Arieta CEL, Jos NK, Carvalho Filho DM, Ruiz Alves M. Optimization of a university cataract-patient care service in Campinas, Brazil. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999 jun;6(2):113-123.
20. Cook CD, Stulting AA. Prevalence and incidence of blindness due to age-related cataract in the rural areas of South Africa. *S. Afr. Med. J.* 1995 jan;85(1):26-27.
21. Schein OD. Assessing what we do. The example of preoperative medical testing. *Arch. Ophthalmol.* 1996 set;114(9):1129-1131.
22. Kara-José N, Almeida GV, Alves MR, Kikuta HS, Arieta CEL. Campanha nacional de prevenção de cegueira e reabilitação visual do idoso – 1996. *Rev Med S Paulo.* 1997;76(6):293-6.
23. Ungaro ABS, Vilella, FF, Klein, RCA, Kara-José, N, Alves, MR, Cresta, FB. Campanha nacional de prevenção da cegueira e campanha nacional de reabilitação visual do idoso: experiência no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Med S Paulo.* 1997;76:97-100.
24. Foster A. Cataract--a global perspective: output, outcome and outlay. *Eye (Lond).* 1999 jun;13 (Pt 3b):449-453.
25. Kara-José N, Arieta CEL, Temporini E, Kang K, Ambrósio L. Tratamento cirúrgico de catarata senil: óbices para o paciente. *Tratamento cirúrgico de catarata senil: óbices para o paciente.* 1996;59:573-7.
26. Temporini, ER, Kara-José, N. Níveis de prevenção de problemas oftalmológicos: propostas de investigação. *Arq Brás Oftal.* 1995;58(3):189-92.

27. Alves MR, José NK, da Silva AL, Prado Júnior J, Temporini ER. [Senile cataract: patient's characteristics and perceptions on a sight restoration communitary project]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1997 fev;52(1):16-19.
28. Kara-José N, Delgado AM, Arieta CE. [Practicability of cataract surgery at university hospitals: searching for an economic model]. Rev Assoc Med Bras. 1994 set;40(3):186-188.
29. Prado JRJ, Silva ALB, Alves MR, Kara-José N, Temporini ER. Tratamento cirúrgico da catarata senil no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aspectos da rotina operacional. Rev Med S Paulo. 1997;76(3):192- 6.
30. Parker A, Newell KW, Torfs M, Israel E. Appropriate tools for health care: developing a technology for primary health care and rural development. WHO Chron. 1977 abr;31(4):131-137.
31. kara-josé Jr N, Cursino M, Whitaker E. Cirurgia de catarata: otimização de centro cirúrgico com utilização de pacote cirúrgico pré-montado. Arq Bras Oftalmol. 2004;67:305-9.
32. Arieta CEL, Nascimento MA, Lira RPC, Kara-José N. [Waste of medical tests in preoperative evaluation for cataract surgery]. Cad Saude Publica. 2004 fev;20(1):303-310.
33. Oliveira FB. Facectomia: Técnicas. In: Catarata. São Paulo: Cultura Médica;Guanabara Koogan. 2008. P. 157-167.
34. Bernitsky DA, Stark WJ, mccartney DL, Wong SK, Maumenee AE, Gottsch JD, et al. Changing indications for intraocular lenses: guidelines (legal and ethical) for cataract surgery. Trans New Orleans Acad Ophthalmol. 1988;36:1-8.

35. Moorman C, Sommer A, Stark W, Enger C, Payne J, Maumenee AE. Changing indications for cataract surgery: 1974 to 1988. *Ophthalmic Surg.* 1990 nov;21(11):761-766.
36. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2000 jan 20;342(3):168-175.
37. Bellan L. Preoperative testing for cataract surgery. *Can. J. Ophthalmol.* 1994 jun;29(3):111-114.
38. Breslin PP. Mortality in ophthalmic surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 1973;13(2):215-226.
39. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL. Phacoemulsification and Modern Cataract Surgery. *Survey of Ophthalmology.* 1999 set 10;44(2):123-147.
40. Rosenfeld SI, Litinsky SM, Snyder DA, Plosker H, Astrove AW, Schiffman J. Effectiveness of monitored anesthesia care in cataract surgery. *Ophthalmology.* 1999 jul 1;106(7):1256-1261.
41. Powe NR, Schein OD, Gieser SC, Tielsch JM, Luthra R, Javitt J, et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch. Ophthalmol.* 1994 fev;112(2):239-252.
42. Oliveira DF de, Lira RPC, Lupinacci APC, Paccola M, Arieta CEL. Cataract surgery complications as a cause of visual impairment in a population aged 50 and over. *Cad Saude Publica.* 2008 out;24(10):2440-2444.

43. Cervantes-Coste G, Sánchez-Castro YG, Orozco-Carroll M, Mendoza-Schuster E, Velasco-Barona C. Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:219-226.
44. Oliveira Júnior J, Serrano S, AL Teodoro, Dana B. Os antiinflamatórios não hormonais. *Prática Hospitalar.* 2007;9(51):173-8.
45. Brenol JCT, Xavier RM, Marasca J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med.* 2000;57:33-40.
46. Chahade WH, Giorgi RDN, Szajubok JCM. Antiinflamatórios não hormonais. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Einstein.* 2008;6(1):166-174.
47. Ambache N. Irin, a smooth-muscle contracting substance present in rabbit iris. *J. Physiol. (Lond.).* 1955 set 28;129(3):65-66P.
48. Eakins, K. E. RS of M. Prostaglandins and prostaglandin synthetase inhibition: actions in ocular disease of prostaglandin synthetase inhibitors. In: *Prostaglandin Synthetase Inhibitors.* New York: Raven Press; 1974. P. 343.
49. Waitzman MB. Possible new concepts relating prostaglandins to various ocular functions. *Surv Ophthalmol.* 1970 jan;14(4):301-326.
50. Neufeld AH, Sears ML. Prostaglandin and eye. *Prostaglandins.* 1973 ago;4(2):157-175.
51. Neufeld AH, Sears ML. The site of action of prostaglandin E2 on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Experimental Eye Research.* 1973 dez 10;17(5):445-448.

52. Hirneiß C, Neubauer AS, Kampik A, Schönfeld C-L. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 mar;243(8):768-773.
53. Podos SM. Prostaglandins, nonsteroidal anti-inflammatory agents and eye disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:637-660.
54. Kulkarni PS. Steroids in ocular therapy. In: *Textbook of Ocular Pharmacology.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997. P. 63–67.
55. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):1-11.
56. Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2000 fev;44(1):58-67.
57. Solomon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen-CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg.* 1995 jan;21(1):73-81.
58. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin.* 2005 jul;21(7):1131-1137.
59. Price MO, Price FW. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4% for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin.* 2004 dez;20(12):2015-2019.
60. Guzek JP, Holm M, Cotter JB, Cameron JA, Rademaker WJ, Wissinger DH, et al. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology.* 1987 maio;94(5):461-466.

61. Stewart R, Grosserode R, Cheetham JK, Rosenthal A. Efficacy and safety profile of ketorolac 0.5% ophthalmic solution in the prevention of surgically induced miosis during cataract surgery. *Clinical Therapeutics*. 1999 abr;21(4):723-732.
62. Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, Solomon R, Nattis A, Chou T. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: Pharmacokinetic-response curve. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006 set;32(9):1474-1482.
63. Roberts CW. Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease postoperative inflammation. *Ophthalmology*. 1996 abr;103(4):636-639.
64. Roberts CW, Koester CJ. Optical zone diameters for photorefractive corneal surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1993 jun 1;34(7):2275-2281.
65. Solomon KD, Turkalj JW, Whiteside SB, Stewart JA, Apple DJ. Topical 0.5% ketorolac vs 0.03% flurbiprofen for inhibition of miosis during cataract surgery. *Arch. Ophthalmol*. 1997 set;115(9):1119-1122.
66. Srinivasan R, Madhavaranga. Topical ketorolac tromethamine 0.5% versus diclofenac sodium 0.1% to inhibit miosis during cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2002 mar;28(3):517-520.
67. Thaller VT, Kulshrestha MK, Bell K. The effect of pre-operative topical flurbiprofen or diclofenac on pupil dilatation. *Eye (Lond)*. 2000 ago;14 (Pt 4):642-645.
68. Snyder RW, Siekert RW, Schwiegerling J, Donnenfeld E, Thompson P. Acular as a single agent for use as an antimiotic and anti-inflammatory in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2000 ago;26(8):1225-1227.

69. Oztürk F, Kurt E, Inan UU, Ilker SS. The efficacy of 2.5% phenylephrine and flurbiprofen combined in inducing and maintaining pupillary dilatation during cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2000 jun;10(2):144-148.
70. Flach AJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: *Duane's Clinical Ophthalmology.* 530 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania 19106-3621: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
71. D. GLSM, D. LBCM, D. JSWM. Ocular Pharmacotherapeutics. [Internet]. In: *Fundamentals and principles of ophthalmology, 2009-2010.* San: American Academy of Ophthalmology; 2009. P. 333-395. Available from: <http://books.google.com.br/books?Id=6mibpgaacaaj>
72. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. the effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963 out;70:492-499.
73. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. the effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963 out;70:482-491.
74. Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.* 1963 out;70:500-507.
75. Leibowitz HM, Bartlett JD, Rich R, mcquinter H, Stewart R, Assil K. Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch. Ophthalmol.* 1996 ago;114(8):933-937.
76. Zhan GL, Miranda OC, Bito LZ. Steroid glaucoma: corticosteroid-induced ocular hypertension in cats. *Exp. Eye Res.* 1992 fev;54(2):211-218.

77. Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation*. 2000 ago;24(4):371-384.
78. Lindstrom R, Kim T. Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin*. 2006 fev;22(2):397-404.
79. François J. Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 1977 set;9(9):1075-1080.
80. Shaikh MY, Mars JS, Heaven CJ. Prednisolone and flurbiprofen drops to maintain mydriasis during phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2003 dez;29(12):2372-2377.
81. Dubé P, Boisjoly HM, Bazin R, Chamberland G, Laughrea PA, Dubé I. Comparison of prednisolone acetate and indomethacin for maintaining mydriasis during cataract surgery. *Can. J. Ophthalmol*. 1990 ago;25(5):234-238.
82. Waitzman M, King C. Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*. 1967 fev 1;212(2):329-334.
83. Colin J. The role of nsais in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs*. 2007;67(9):1291-1308.
84. Liou SW, Chen CC. Maintenance of mydriasis with one bolus of epinephrine injection during phacoemulsification. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001 jun;17(3):249-253.

85. Gimbel HV. The effect of treatment with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs with and without intraoperative epinephrine on the maintenance of mydriasis during cataract surgery. *Ophthalmology*. 1989 maio;96(5):585-588.
86. Bhallil S, Andalloussi IB, El Abdouni O, Mahjoubi I, Tahri H. Is there a perioperative circulatory side effect of intracameral epinephrine in hypertensive patients undergoing phacoemulsification? *Oman J Ophthalmol*. 2010 set;3(3):161-162.
87. Lundberg B, Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery obviate the need for epinephrine irrigation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 ago;85(5):546-550.
88. Greenbaum S. Anesthesia for Eye Surgery. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*. 530 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania 19106-3621: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
89. Duffin RM, Pettit TH, Straatsma BR. Maintenance of mydriasis with epinephrine during cataract surgery. *Ophthalmic Surg*. 1983 jan;14(1):41-45.
90. Slack JW, Edelhauser HF, Helenek MJ. A bisulfite-free intraocular epinephrine solution. *Am. J. Ophthalmol*. 1990 jul 15;110(1):77-82.
91. Suleiman YM, Krdoghli NF, Ahmad AJ. Comparison of Ketorolac Tromethamine and Prednisolone Acetate in Preventing Surgically Induced Miosis during Cataract Surgery. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2010;10(1):57.
92. Kim A, Stark WJ. Are Topical nsoids Needed for Routine Cataract Surgery? *American Journal of Ophthalmology*. 2008 out;146(4):483-485.

ANEXOS



ANEXO 1

CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fem.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 06/12/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 1042/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: .0.8160.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFEITO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS TÓPICOS ACETATO DE PREDNISOLONA 1%, NEPAFENACO 0,1% E CETOROLACO DE TROMETAMINA 0,4% NA MIDRIASE INTRA-OPERATÓRIA EM FACECTOMIAS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

INSTITUIÇÃO: Disciplina de Oftalmologia/FCM/Unicamp

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/10/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 06/12/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Comparar o efeito do uso pré-operatório dos antiinflamatórios acetato de prednisolona 1%, nepafenaco 0,1% e cetorolaco de trometamina 0,4% , além de placebo, na manutenção da midríase intra-operatória na facectomia.

III - SUMÁRIO

Será realizado um ensaio clínico mascarado aleatorizado com voluntários com indicação de facectomia no HC Unicamp no período de novembro de 2010 a março de 2011. Pretende-se conseguir uma amostra mínima de 60 sujeitos. As cirurgias a serem realizadas são de rotina do ambulatório de oftalmologia. Os sujeitos serão convocados para participar no local onde são normalmente atendidos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vicira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fem.unicamp.br

- 1 -

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de outubro de 2010.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 2

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Nome do projeto: Efeito dos antiinflamatórios tópicos acetato de prednisolona 1%, nepafenaco 0.1% e ceterolaco de trometamina 0.4% na manutenção da midríase intra-operatória em facectomias: estudo clinico aleatorizado.

Responsável pela condução da pesquisa: Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira e Fernando Roberte Zanetti

Responsável pela obtenção do TCLE: _____ Nome do voluntário _____ Idade ____ RG _____
HC _____ Endereço _____
Fone _____

Justificativa e objetivos da pesquisa

Todo paciente submetido à cirurgia de catarata necessita do uso de colírios antiinflamatórios e isto é feito de forma rotineira em todas essas operações. Existem 2 tipos principais de antiinflamatórios: corticóides e não-hormonais. Os corticóides são um pouco mais baratos que os não-hormonais.

Acredita-se que estes colírios, quando utilizados antes da cirurgia, também ajudam a manter a pupila mais dilatada durante a operação. Ter a pupila bem dilatada facilita a cirurgia de catarata e diminui os riscos de complicações. O objetivo deste estudo é comparar o efeito dos colírios antiinflamatórios [corticóides (o utilizado no estudo é o acetato de prednisolona) e não-hormonais (os utilizados no estudo são nepafenaco e o ceterolaco de trometamina)] com um placebo (colírio lubrificante sem efeito médico), na dilatação da pupila durante a cirurgia.

Procedimento a que o voluntário será submetido

Serão incluídos voluntários com indicação de cirurgia de catarata. Cada voluntário será sorteado para um dos quatro grupos do estudo (grupo 1, acetato de prednisolona 1%; grupo 2, ceterolaco de trometamina 0.4%; grupo 3 nepafenaco 0.1% e grupo 4, placebo/colírio lubrificante sem efeito antiinflamatório). Para os voluntários sorteados para cada um dos grupos será prescrito a respectiva medicação na apresentação como colírios (Acetato Prednisolona 1%, Pred Fort ®, Allergan ®; Ceterolaco de Trometamina 0.4%, Acular LS®, Allergan®; Nepafenaco 0.1%, Nevanac® Alcon®; e Metilcelulose 0.5%, Fresh Tears®, Allergan®), 01 gota 6/6 horas nos 2 dias anteriores à cirurgia. Para todos voluntários também será prescrito gatifloxacino (Zymar ®), 01 gota 6/6 horas, começando 48 horas antes da cirurgia. Os pacientes serão

acompanhados durante toda a pesquisa pela equipe medica responsável pelo acompanhamento pós-operatório de cirurgia de catarata.

Riscos potenciais

O uso prolongado (> 30 dias) de colírios antiinflamatórios corticóides (acetato de prednisolona 1%) pode aumentar a pressão do olho, de forma geralmente transitória, o que ocorre em 5% dos pacientes. Se o aumento da pressão do olho não for tratada pode levar ao glaucoma. As conseqüências do glaucoma são: dano (atrofia) do nervo óptico, comprometimento do campo visual e diminuição da acuidade visual. Outra desvantagem teórica é um pequeno retardo na cicatrização corneana e limbar nos primeiros sete dias de pós-operatório.

O uso prolongado (> 7 dias) de colírios antiinflamatórios não-hormonais (cetorolaco de trometamina 0.4% e nepafenaco 0.1%) pode raramente (<0.01%) causar irritação ocular.

No caso dos voluntários sorteados para o grupo 4, ou seja, uso do placebo (colírio lubrificante sem efeito antiinflamatório - Fresh Tears ®), o único risco adicional previsível é a rara intolerância (<0.01%) ao preservativo deste colírio (derivado do cloreto de benzalcônio).

Benefício esperado da pesquisa

Espera-se como benefício da pesquisa um melhor entendimento sobre a influência dos colírios antiinflamatórios (corticóides e não-hormonais) sobre a manutenção da dilatação da pupila na cirurgia de catarata.

Observações:

1. Caso o voluntário não deseje participar deste estudo, por qualquer que seja o motivo e a qualquer momento, será garantido ao mesmo o atendimento neste Serviço conforme a rotina em vigor.
2. Todas as informações serão de caráter impessoal preservando a privacidade do voluntário.
3. O paciente tem a garantia de esclarecimentos antes, durante ou após a realização da pesquisa.
4. Não vai haver nenhuma forma de reembolso de dinheiro, já que com a participação na pesquisa você não vai ter gasto adicional, fora da rotina cirúrgica.
5. Não há risco adicional mensurável, além dos relacionados à cirurgia de catarata independentes da participação na pesquisa.
6. Será entregue uma copia do TCLE ao voluntário.
7. Telefone para eventuais dúvidas sobre este estudo: (81) 9976.0274

8. Comitê de Ética em Pesquisa.

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 - Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas – SP

Fone (019) 3521-8936 Fax (019) 3521-7187 e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Data, ___/___/___

Voluntário

Pesquisador

Testemunhas

1. Nome: _____ Assinatura: _____

2. Nome: _____ Assinatura: _____

ANEXO 3
FICHA DE COLETA DE DADOS

Questionário

Registro: [_____]

Idade (anos): [____]

Gênero: masculino ou feminino

Olho: direito ou esquerdo

Tempo de ultrassom (minutos): [____]

Densidade do componente nuclear da catarata (N0 a NIII – LOCS II): [____]

Diâmetro horizontal (milímetros) Início: [____] / Fim: [____]

Diâmetro vertical (milímetros) Início: [____] / Fim: [____]

Início da cirurgia [____]

Final da cirurgia [____]