

ENZO AUGUSTO MEDEIROS FULCO

**CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS PARA CERATOCONJUNTIVITE
ADENOVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINAS
2011**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS PARA CERATOCONJUNTIVITE ADENOVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Enzo Augusto Medeiros Fulco

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

F956c Fulco, Enzo Augusto Medeiros, 1982 -
Corticosteróides tópicos para ceratoconjuntivite
adenoviral: revisão sistemática. / Enzo Augusto Medeiros
Fulco. -- 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. Conjuntivite. 2. Revisão sistemática. 3.
Infecções humanas por adenovirus. 4. Ceratite. 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: Topical corticosteroids for adenoviral keratoconjunctivitis: systematic review

Palavras-chave em inglês:

Conjunctivitis

Adrenal cortex hormones

Systematic review

Adenovirus infection

Keratitis

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira [Orientador]

Jayter Silva de Paula

Maurício Abujamra Nascimento

Data da defesa: 30-11-2011

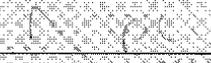
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Enzo Augusto Medeiros Fulco

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, irmãs e à Vanessa, 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 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 Fernando, grande motivador do meu aprendizado.

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

Introdução: Corticosteróides tópicos são utilizados comumente no tratamento da ceratoconjuntivite viral aguda. Tem sido sugerida a utilidade dos corticosteróides no tratamento sintomático da conjuntivite alívio dos sinais e/ou sintomas e prevenção dos infiltrados subepiteliais. Por outro lado, observou-se o relato dos possíveis efeitos colaterais, como o prolongamento da transmissão invitro do vírus e, no âmbito da medicina clínica, ensaios clínicos revelaram a eficácia duvidosa dos colírios de corticosteróides. O objetivo deste estudo foi comparar o uso dos corticosteróides tópicos, com quaisquer drogas usadas nos ensaios clínicos com o placebo. **Objetivo:** Avaliar se os corticosteróides tópicos são eficazes e seguros para o tratamento da ceratoconjuntivite adenoviral para melhorar os sintomas e evitar ou minimizar complicações relacionadas à doença. **Desenho:** Revisão sistemática. **Métodos:** Pesquisa documental na *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* (que contém o *Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register*), *MEDLINE*, *EMBASE*, *PubMed*, nas listas de referência de relatórios de ensaio identificados e no o *Science Citation Index*. Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados comparando quaisquer apresentações de corticosteróides tópico com quaisquer outras formas de tratamentos da ceratoconjuntivite adenoviral aguda. **Resultados:** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados onde os corticosteróides tópicos foram comparados com placebo no tratamento da ceratoconjuntivite adenoviral aguda. A busca digital inicial identificou quatro ensaios clínicos comparando corticosteroides e placebo no manejo da ceratoconjuntivite epidêmica somando 243 pacientes. Uma revisão sistemática foi realizada. **Conclusão:** Nenhum estudo mostrou melhora no alívio dos sinais ou sintomas. A prevenção dos infiltrados subepiteliais permanece controversa, mostrando mais comumente um adiamento na história natural da doença do que uma modificação nela. O uso destes colírios deve ser recomendado com cautela e novos ensaios clínicos são necessários para comprovar sua eficácia.

Palavras-Chave: Conjuntivite. Corticosteróides. Revisão sistemática. Infecções humanas por adenovirus. Ceratite.

ABSTRACT

Introduction: Topical corticosteroids are commonly used in the treatment of acute viral keratoconjunctivitis. It has been suggested the usefulness of corticosteroids in symptomatic relief of the signs of conjunctivitis and / or symptoms and prevention of subepithelial infiltrates. On the other hand, we observed the reported possible side effects, such as the extension of transmission of the virus in vitro, and beside that, clinical trials showing the effectiveness of corticosteroids eye drops. The aim of this study was to compare the use of topical corticosteroids, with any drugs used in clinical trials with placebo. **Objective:** To assess whether topical corticosteroids are effective and safe for the treatment of adenoviral keratoconjunctivitis to improve symptoms and prevent or minimize complications related to the disease. **Design:** Systematic review. **Methods:** We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register), MEDLINE, EMBASE, PubMed and the reference lists of identified trial reports. We used the Science Citation Index to look for articles that cited the relevant studies. We included masked randomized controlled trials in which any form of topical corticosteroid treatment had been compared with placebo in the management of acute adenoviral keratoconjunctivitis. **Results:** Were included randomized controlled trials in which any form of topical corticosteroid treatment had been compared with placebo in the management of acute adenoviral keratoconjunctivitis. The initial digital search identified 4 clinical trials comparing corticosteroids and placebo in the management of Epidemic keratoconjunctivitis totaling 243 patients. A narrative review was conducted. **Conclusion:** No study has shown improvement in relief of the signs or symptoms. Prevention of subepithelial infiltrates remains controversial, most commonly showing a delay in the natural history of disease than a change in it. The use of eye drops should be recommended with caution and new clinical trials are needed to prove its effectiveness.

Keywords: Conjunctivitis. Adrenal Cortex Hormones. Systematic review. Adenovirus infection, Keratitis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE	- CeratoConjuntivite Epidêmica
PCR	- Reação em Cadeia da Polimerase
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
CF	- Conjuntivite Folicular
FFC	- Febre Faringoconjuntival
RevMan	- Review Manger
RRR	- Redução do Risco Relativo
AD	- ADenovírus
WMD	- Diferença de Média Ponderada

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Meta-análise para alívio dos sintomas: Forest plot 1..... 40
- Figura 2** - Meta-análise para prevenção de infiltrados subepiteliais: Forest plot 2. ... 41
- Figura 3** - Análise de sensibilidade do estudo mais recente: Florest plot 3. 41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevenção do surgimento de infiltrados segundo Laibson 1970.....	36
Tabela 2 - Desaparecimento dos infiltrados subepiteliais segundo Laibson 1970.....	36
Tabela 3 - Alívio dos sintomas segundo Trauzzettel-Klosinski 1980.....	37
Tabela 4 - Prevenção da ceratite numular segundo Trauzzettel-Klosinski 1980.....	37
Tabela 5 - Incidência de ceratoconjuntivite seca segundo Trauzzettel-Klosinski 1980.....	38
Tabela 6 - Tempo de resolução dos sinais e sintomas segundo Ward 1993.....	38
Tabela 7 - Questionário avaliando utilidade do tratamento segundo Wilkins 2011	39
Tabela 8 - Alívio dos sintomas segundo Wilkins 2011.....	39
Tabela 9 – Número de paciente com infiltrados subepiteliais segundo Wilkins 2011.....	40
Tabela 10 - Avaliação da heterogenicidade dos ensaios clínicos	42
Tabela 11 - Ferramenta de avaliação dos vieses da Cochrane Collaboration.....	43
Tabela 12 - Laibson 1970 - Primeira fase do estudo.....	43
Tabela 13 - Laibson 1970 - Segunda fase do estudo	44
Tabela 14 - Trauzettel-Klosinski 1980	44
Tabela 15 - Ward 1993	45
Tabela 16 - Wilkins 2011.....	45

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS	x
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.2 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos.....	24
3.2.1 Buscas eletrônicas	24
3.2.1 Outras fontes de busca	26
3.3 Coleta de dados e análise	26
3.3.1 Seleção dos estudos.....	26
3.3.2 Extração de dados e manejo	27
3.3.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....	27
3.3.4 Medidas do efeito do tratamento.....	28
3.3.5 Questões acerca da unidade de análise.....	28
3.3.6 Forma de lidar com a falta de dados.....	29
3.3.7 Avaliação da heterogeneidade.....	29
3.3.8 Avaliação dos relatórios de vieses.....	30
3.3.9 Síntese dos dados.....	30
3.3.10 Análise de subgrupo e investigação da heterogeneidade	30
3.3.11 A análise de sensibilidade.....	31
4. RESULTADOS	32
4.1 Descrição dos estudos	33
4.3 Estudos incluídos.....	33
4.4 Participantes	33
4.5 Sumarização dos estudos	34
4.5.1 Intervenções.....	35
4.5.2 Meta-análise.....	40
5. DISCUSSÃO	46
6. REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO



Os adenovírus (AD) humanos são compostos por pelo menos 51 sorotipos (AD1 até AD51 inclusive), que se subdividem em espécies distinguíveis por reação em cadeia da polimerase (PCR)^{1,2} em subespécies (grupos A a F) com base na homologia do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e análise de restrição de comprimento de polimorfismos. A hemaglutinação, além da forma com que os vírus induzem a patogênese em roedores e, as diferentes formas nas quais estes vírus alteram células de camundongos também ajudam a diferenciar os sorotipos, espécies e subespécies.^{3,4} O grupo de infecções oculares adenovírus inclui ceratoconjuntivite adenoviral ou CeratoConjuntivite Epidêmica (CCE), Conjuntivite Folicular (CF) e Febre Faringoconjuntival (FFC).⁵

As características clínicas das infecções virais oculares são um início agudo de olho vermelho, associado à epífora excessiva, sensação de corpo estranho, linfadenopatia periauricular frequentemente e uma hiperplasia papilar e folicular da conjuntiva palpebral. Quemose da conjuntiva bulbar, equimoses e petéquias também não são incomuns, especialmente com os sorotipos 3, 7, 10, 8 e 19. Em formas graves hemorragias na superfície cutânea das pálpebras têm sido observadas^{3,4}.

Em geral, o principal modo de transmissão da doença ocular é o contato direto com o vírus nas secreções oculares ou fomentes compartilhados (toalhas, lençóis, sabão, óculos, dentre outros). Aglomeração de pacientes infectados e suscetíveis aumenta a transmissão. Outras condições que contribuem para propagação nos consultórios de oftalmologistas e outros serviços de saúde incluem: adenovírus infeccioso sobre os dedos dos pacientes e dos profissionais

de saúde, instrumentos contaminados e colírios infectados. Transmissão ocular da doença também é facilitada por microtrauma após a manipulação ocular. A aquisição da infecção por adenovírus em superfícies comuns na sala de espera também pode ser um fator de risco importante na disseminação iatrogênica⁴.

O período de incubação é de 2-14 dias, e a pessoa pode permanecer infecciosa por 10-14 dias após o aparecimento dos sintomas. Os sintomas oculares são principalmente o início repentino de irritação, dor, olhos vermelhos, fotofobia, sensação de corpo estranho e lacrimejamento excessivo. Nos casos mais graves, os pacientes podem apresentar dor ocular e periorbital e diminuição da acuidade visual. Os sintomas tendem a durar por 7-21 dias. O olho tende a ser envolvido em mais de 50% dos casos no prazo de 7 dias do início. Os sinais e sintomas são geralmente menos grave no outro olho³.

O diagnóstico geralmente é feito por exame clínico, mas pode ser confirmado no cargo pelo teste imunocromatográfico rápido.⁴ O organismo pode ser recuperado a partir dos olhos e da garganta, durante 2 semanas após o início, demonstrando que os pacientes são infecciosos durante este período. As complicações incluem a persistente opacidade subepitelial e formação de cicatrizes conjuntivais. O tratamento é de suporte. Os esteróides tópicos administrados 3-4 vezes ao dia podem ser utilizados criteriosamente para diminuir os sintomas nos casos mais graves, mas esses agentes podem prolongar o tempo de recuperação total. Uso de esteróides em infecções do vírus adenóide é raramente indicado em crianças. As lágrimas artificiais e compressas frias podem proporcionar alívio sintomático³.

A conjuntivite folicular inespecífica é a forma mais comum de infecção adenoviral ocular. Conjuntivite folicular pode ser causada por muitos sorotipos, mas AD1, 2, 4, 5 e 6 são os agentes mais frequentes. As crianças são mais comumente afetadas do que os adultos, e este tipo de infecção ocular está associada com infecção respiratória aguda. A doença é caracterizada pela sua natureza leve, autolimitada e ausência de envolvimento da córnea^{3,4}.

A febre faringoconjuntival foi descrita pela primeira vez em 1906⁶. Em 1940, o termo foi cunhado FFC após uma revisão da literatura.⁷ Por outro lado, apenas em 1955, foi descoberto que essa infecção ocular é causada por adenovírus^{8,9}. É mais comumente causada por adenovírus tipo 3 e 7, mas os tipos 1, 4, 14 e outros também têm sido relatados^{4, 10,11}.

A FFC é uma síndrome adenoviral com envolvimento corneano significativo e apresenta-se bilateralmente na maioria dos pacientes, além de pode ser precedida por uma infecção respiratória superior. É caracterizada por febre, cefaléia, faringite, CF e adenopatia pré-auricular^{4, 10}.

Ademais, a FFC inclui ambos os casos esporádicos e as epidemias em classe associadas com as escolas no inverno e acampamentos durante o verão. Piscinas inadequadamente cloradas e pequenos lagos contaminados levaram a transmissão do vírus para produzir surtos de "conjuntivite de piscina"^{2,12,13}.

A ceratoconjuntivite adenoviral, também conhecida como Ceratoconjuntivite Epidêmica (CCE) é um tipo de infecção ocular adenovírus altamente contagiosa, que tem sido relatada em todo o mundo e tem a tendência de ocorrer em surtos epidêmicos.^{3,15}

No que se refere à CCE, a real prevalência e incidência são desconhecidas em todo o mundo, porque a maioria dos casos é vista por médicos generalistas e oftalmologistas. Para tanto, esta infecção não tem que ser comunicada a qualquer autoridade médica. A infecção é mais comum em adultos, mas todos os grupos etários podem ser afetados e não existe predileção por sexo¹⁵.

As crianças infectadas podem precisar ser mantidas fora da escola ou creche por até duas semanas. A equipe médica que se torna infectado deve ser excluído das áreas de exame oftalmológico, pelo menos, duas semanas, e as áreas de isolamento devem ser designados para exame dos pacientes conhecidos ou suspeitos de terem infecções por adenovírus¹⁵.

A CCE é uma conjuntivite folicular aguda que geralmente é unilateral no início e associada com linfadenopatia pré-auricular. Os sintomas iniciais da conjuntivite folicular aguda são secreção aquosa, hiperemia, quemose, sensação de corpo estranho e dor periorbital^{3,15}. A ceratite superficial difuso é seguida por lesões focais do epitélio que mancha. Após 11-15 dias, opacidades subepiteliais começam a se formar sob os infiltrados epiteliais focais. O componente epitelial desaparece por 30 dias, mas as opacidades subepiteliais podem durar até dois anos. Em infecções graves, particularmente em crianças, uma membrana conjuntival e um assentado inchaço das pálpebras pode ocorrer e devem ser diferenciadas de celulite orbitária ou pré-septal³.

A CCE é uma doença autolimitada e tende a se resolver espontaneamente dentro de 1-3 semanas, sem complicações significativas¹⁵.

Em 20-50% dos casos, opacidade da córnea pode persistir por algumas semanas a meses (raramente até 2 anos). Este fenômeno pode diminuir significativamente a acuidade visual e causar sintomas reflexos. Em casos raros, cicatrizes conjuntivais e simbléfaro podem ocorrer secundariamente à conjuntivite membranosa¹⁵.

Ambas as membranas e pseudomembranas podem ocorrer em CCE com uma participação de distinção da córnea que varia de ceratite difusa, bem superficial para defeitos epiteliais de opacidades subepiteliais¹⁵.

Existe uma sequência de alterações com apresentações clínicas e aspectos morfológicos distintas na córnea acometida pela CCE. Há três estágios de envolvimento da córnea bem descrito^{16, 17}. Em primeiro lugar, a primeira mudança pode ser observada na primeira semana de sintomas como ceratite puntata ou erosões epiteliais, visível na retro iluminação cuidadosa, não colorando com fluoresceína e Rosa Bengala. Não é claro se isso é devido à infecção de células epiteliais individuais ou uma reação tóxica à infecção¹⁸. Em segundo lugar, ceratite epitelial focal ou puntata podem ser vistas no curso da segunda semana de infecção. As lesões podem ser muito finas, elevadas ou grosseiras e irão corar com fluoresceína ou Rosa Bengala. O espectro do envolvimento epitelial pode incluir ceratite ponteadas, edema epitelial e estromal discreto, pseudodendritos, ceratite e até mesmo ceratite filamentar. A terceira fase do envolvimento da córnea é a bem reconhecida ceratite subepitelial ponteadas observado no final da segunda semana e na terceira semana de infecção. Este é geralmente sob a ceratite epitelial focal. Uma fase epitelial e

subepitelial combinada é comum no final da segunda semana e início da terceira semana de infecção. Esta alteração é considerada um fenômeno imunopatológico e é explicado pelo estroma corneano que atua como um "mata-borrão imunológico" que absorve os antígenos produzidos pelo vírus replicando no epitélio¹⁹. Estes antígenos após entrar no estroma superficial atraem linfócitos ativados e células mononucleares que se acumulam ao redor deles. Isto foi confirmado pelo exame histopatológico após ceratoplastia lamelar^{20, 21}.

Formação de pseudomembrana é comum com os sorotipos 8, 19, 37, e rara, com 3, 4, 10. O resultado de infecção por adenovírus grave com pseudomembrana são cicatrizes hialinas, lineares e cicatrizes difusas sinequiadas e simbléfaros são frequentemente vistos^{18,21}. O tratamento envolve a remoção mecânica e esteróides tópicos.⁴

Embora, geralmente auto-limitada, a infecção ocular adenoviral pode estar associada com morbidade significativa do paciente e as consequências socioeconômicas graves causadas por abstenção do trabalho e da escola. O tratamento é primariamente de suporte.^{3,22} Compressas frias, lágrimas artificiais e anti-histamínicos tópicos podem proporcionar alívio sintomático. Os esteróides tópicos são citados por ter um papel na conjuntivite adenoviral com infiltrados sub-epiteliais em torno do eixo visual e / ou pseudomembranas^{3, 17, 23,24,25}. O uso de corticosteróides e seus efeitos para os sintomas e complicações como infiltração subepitelial foram avaliados aleatoriamente^{26,27,28,29}, trazendo diferentes interpretações e controvérsias sobre quando, como e quem são os candidatos a receberem esta intervenção.

Os corticosteróides tópicos são geralmente dados para reduzir a dor local da inflamação ocular.^{30,31,32} No entanto, a maioria das autoridades desencoraja esta prática, pois os corticosteróides têm sido responsabilizados pelo aumento da replicação viral e demora no desaparecimento dos vírus ocular em coelhos, podendo favorecendo a disseminação da epidemia³³. Além disso, o uso prolongado de corticóides tópicos aumenta os riscos de complicações oculares, como a pressão intra-ocular elevada, a formação da catarata e superinfecção por fungos²⁴.

Um agente antiviral de amplo espectro conhecido como cidofovir demonstrou promissora eficácia *in vitro* contra adenovírus em modelo ocular em coelhos³⁴. Sua eficácia foi comprovada em seres humanos recentemente, porém a toxicidade corneana local revelou que um regime de dosagem tolerável e um preparo farmacêutico melhorado poderia viabilizar o como colírio anti-viral no futuro³⁵.

Corticosteróides são conhecidos por inibir a ciclooxigenase e lipoxigenase vias inflamatórias, outras enzimas celulares e a expressão direta de citocinas e linfocinas, que ativam o sistema imunológico. Os corticosteróides tópicos inibem a formação destes infiltrados subepiteliais que, acredita-se ser de natureza imunológica, de modo que a prática comum de prescrever esteróides para CCE é atribuído ao efeito imunossupressor em vez da atividade anti-inflamatória da droga.^{30, 31,32}

Frente à revisão da literatura analisada e exposta acima, foi visto que a ceratoconjuntivite adenoviral é uma infecção prevalente no consultório do

oftalmologista e o manejo tem uma série de controvérsias, principalmente no uso de corticóide tópico, o que mostra a carência de estudos nessa área do conhecimento da Oftalmologia. O uso dessa medicação mesmo nesse cenário controverso foi documentado em estudo que comparou a conduta no cenário hospitalar e na prática privada.³⁶ Nesse sentido, faz-se necessária um estudo de revisão sistemática para esclarecer o papel dos esteróides tópicos no tratamento da ceratoconjuntivite adenoviral.

A revisão sistemática é uma síntese de diversos ensaios clínicos aleatorizados que fornecem a melhor evidência a cerca de uma questão específica. É realizada de maneira transparente e reproduzível. Desta forma, é feita a busca eletrônica, avalia-se e sintetiza-se as pesquisas relevantes. Quando duas ou mais pesquisas que tratam da mesma hipótese são detectadas, a síntese é feita através da meta-análise. A meta-análise pode aumentar a precisão de um resultado estudado. Para se ter certeza que os resultados são válidos, os métodos utilizados devem ser protocolados e, em geral são regidos pela diretrizes da *Cochrane Collaboration*. A *Cochrane Collaboration* é uma organização internacional que o objetivo primário ajudar pessoas toamrem decisões bem-informadas a cerca de cuidados de saúde, através da preparação, manutenção e acessibilidade das revisões sistemáticas e das evidências que as sustentam. A *Cochrane Collaboration* inclui acima de 15.000 contribuidores provenientes de mais de 100 países.³⁷

Após essa abordagem introdutória, passa-se então a apresentação dos objetivos estabelecidos que nortearam a consecução deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar se os corticosteróides tópicos são eficazes e seguros para o tratamento da ceratoconjuntivite adenoviral, com vistas a melhorar os sintomas e evitar ou minimizar complicações relacionadas com a doença.

2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do presente estudo foram os seguintes:

- Verificar o alívio sintomático; Usar qualquer método de medida para este desfecho que é apresentado nos ensaios.;
- Quantificar a presença de melhora e recorrência dos infiltrados subepiteliais depois da suspensão dos corticosteróides;
- Verificar os efeitos adversos do tratamento incluindo pressão intraocular acima de 22 mmHg, catarata que causam baixa visual e infecção ocular.

3. MATERIAL E MÉTODOS



Esta dissertação caracterizada como uma revisão de literatura usou as orientações da *Cochrane Collaboration* para idealizar e, ainda, desenvolver uma revisão sistemática através do *Cochrane Handbook*³⁷. Os ensaios clínicos foram avaliados segundo as diretrizes do *Consort 2010*, publicação que atualizou o guia de reportagem adequada dos ensaios clínicos randomizados.³⁸ A qualidade da meta-análise foi monitorizada usando a lista de checagem do *Prisma Statement*.³⁹

3.2 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos

3.2.1 Buscas eletrônicas

Na pesquisa documental eletrônica, buscou-se identificar os ensaios da *Central de Registro Cochrane Controlled Trials (CENTRAL)*, que contém o *Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register*, na Biblioteca Cochrane, além do *MEDLINE* e *EMBASE* e das listas de referência de relatórios de ensaio identificados e no o *Science Citation Index*.. Nessa perspectiva, não haverá restrições de linguagem ou data na busca de provas.

Para tanto, foi utilizada a seguinte estratégia de busca na base de dados *MEDLINE* e ao mesmo tempo adaptando-a para as outras bases. A busca foi realizada com termos em inglês conforme descrito abaixo:

#1 *explode "Adenovirus-Infections-Human" / all SUBHEADINGS*

#2 *(((Adenovirus) near (1or 5 or 8 or 19 or Ad5 or Ad8 or Ad19 or Ad37))
in AB, TI)*

- #3 explode "Keratoconjunctivitis-" / all SUBHEADINGS
- #4 ((Adenovirus or adenoviral or keratoconjunctivitis) in AB, TI)
- #5 (((nummular or punctuate or epithelial or subepithelial or infiltrate* or opacities) near (cornea* or keratitis)) in AB, TI)
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 explode "Adrenal-Cortex-Hormones" / agonists ,antagonists-and-inhibitors, therapeutic-use
- #8 ((corticosteroid* near topical*) in AB, TI)
- #9 explode "Prednisolone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT
- #10 explode "Dexamethasone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT
- #11 explode "Fluorometholone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT
- #12 ((prednisolone or pred?forte or dexamethasone or fluorometholone or rimexolone) in AB, TI)
- #13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 #6 and #13

Em seguida, foram identificados os ensaios clínicos randomizados na *MEDLINE*, combinando esta pesquisa com a pesquisa altamente sensível da *Cochrane* fases estratégicas 1 e 2. Estas, por sua vez, estão contidas do Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas das Intervenções. Os revisores devem trabalhar em conjunto com o Trials Search Co-ordinator do Eye and Vision Group, o qual ajudou a gerar os resultados desta busca. As buscas devem ter alta sensibilidade, o que pode resultar e relativa baixa precisão.³⁷

3.2.1 Outras fontes de busca

No processo de busca e de recuperação de informações pertinentes ao tema em discussão, pesquisou-se sobre conferências e listas de referência de estudos relevantes para as publicações futuras, como por exemplo, pesquisas apresentadas em congressos que serão publicadas em jornais em breve.

3.3 Coleta de dados e análise

3.3.1 Seleção dos estudos

No desenvolvimento desta pesquisa os dois autores responsáveis pela revisão da literatura, ao trabalharem de forma independente avaliaram os títulos e os resumos identificados pela pesquisa eletrônica e manual. As cópias de texto completo de todos os ensaios clínicos relevantes ou potencialmente relevantes foram obtidas e avaliadas de acordo com os "critérios para considerar estudos para esta revisão" como nas tabelas 12 a 16. Para o ensaio publicado em outros idiomas que não a língua inglesa e também identificado como relevante, os métodos e as seções de resultados foram traduzidos e avaliados os participantes, intervenções, desfechos e quanto a possibilidade de vieses.

Depois que as cópias completas dos textos dos artigos potencial ou definitivamente relevantes foram obtidos, o pesquisador e o orientador analisaram e categorizaram cada estudo da seguinte forma: excluído, não-claro, ou incluído.

Os autores da revisão não foram mascarados para os autores do artigo, as instituições e os resultados dos ensaios durante a avaliação.

3.3.2 Extração de dados e manejo

O pesquisador extraiu os dados para consecussão dos objetivos estabelecidos, após isso foram inseridos os dados em formulários de papel desenvolvidos pelo *Cochrane Eye and Vision Group*. Após isso, foram inseridos os dados no *Review Manger* (RevMan). O *RevMan* é um *software* para preparar e escrever protocolos e estruturar e manter a revisão³⁷.

3.3.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Dois autores avaliaram a qualidade metodológica de cada estudo de acordo com os métodos estabelecidos no capítulo 8 do Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas das Intervenções³⁷ e diretrizes *Cochrane Eyes and Vision Group*. Cinco parâmetros foram considerados, ou seja: método de alocação ao tratamento; ocultação da alocação; análise de intenção de tratar, documentação de exclusões; seguimento completo.

Cada parâmetro de qualidade de julgamento foi avaliado e classificado em alto risco, baixo risco ou incerto.

3.3.4 Medidas do efeito do tratamento

A análise dos dados seguiu as diretrizes do capítulo 9 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.1* Para tanto, no processo de planejamento desta investigação foi adotada a ferramenta estatística da meta-análise para avaliação da melhora dos sintomas e da ausência de infiltrados subepiteliais.³⁷

Os infiltrados subepiteliais, alívio de sintomas (sensação de corpo estrangeira, lacrimejamento), deficiência visual pela opacidade do cristalino e superinfecção fungos foram avaliadas como variáveis dicotômicas por nenhuma/leve e moderada/grave. Para as variáveis dicotômicas, risco relativo com intervalo de confiança 95% foram calculados pelo modelo de efeitos fixos. Havendo heterogeneidade significativa ($P < 0.01$) detectada, os modelos de efeitos aleatórios foram utilizados³⁷.

Havendo resultados globais estatisticamente significantes, redução do risco relativo (RRR) e diferença de risco foram calculados.

Pressão intra-ocular foi avaliada como dados contínuos. Estes por conseguinte, foram expressos como diferença de média ponderada (WMD).

3.3.5 Questões acerca da unidade de análise

A unidade de análise foi o paciente, uma vez que o efeito do tratamento entre os olhos podem ser erroneamente utilizado como denominador sem ajuste para a não independência entre eles. Assim, os ensaios que randomizem os

olhos para os grupos de intervenção diferentes podem ser considerados metodologicamente falhos.

3.3.6 Forma de lidar com a falta de dados

Considerando a falta de dados e a de participantes para a pesquisa em tela, buscou-se um contato com o investigador principal dos estudos clínicos. Isto posto, em função do abandono ou falta de estatísticas, tais como desvio padrão ou coeficientes de correlação. Entretanto, tornou-se inviável a obtenção de informações adicionais. Foram extraídos as informações a partir de dados presentes nos documentos publicados.

3.3.7 Avaliação da heterogeneidade

A incoerência entre as estimativas combinadas foram quantificadas através do teste do qui-quadrado para heterogeneidade e pela I^2 . O I^2 ilustra a percentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante da heterogeneidade e não devido ao erro de amostragem³⁷.

Foram examinadas todas as fontes potenciais de heterogeneidade, como as diferenças no tipo de corticóide e dosagem. Além disso, foram estratificadas os ensaios de acordo com o tipo de gotas de corticosteróides e de comparação (sem qualquer tratamento, placebo, ou outros agentes anti-inflamatórios) apresentado na tabela 10.

3.3.8 Avaliação dos relatórios de vieses

“Funnel plots”, que são gráficos para avaliação de viés de publicação, foram utilizados na análise exploratória de dados, para avaliar a eventual existência de viés em pequenos estudos. Pois, há uma série de explicações para a assimetria de um “funnel plot”, incluindo a heterogeneidade real do efeito em relação ao tamanho do estudo, bem como a má concepção metodológica de estudos pequenos e viés de publicação. Assim, esta ferramenta exploratória de dados pode ser inconsistente e, por isso, não demos ênfase indevida sobre esta ferramenta.

3.3.9 Síntese dos dados

Os resultados desta pesquisa foram combinados por meio de uma meta-análise utilizando um modelo de efeitos aleatórios quando a heterogeneidade estatística não (I quadrado valor superior a 50%) for detectada e, se não houver heterogeneidade clínica nos ensaios.

3.3.10 Análise de subgrupo e investigação da heterogeneidade

Neste estudo foram examinados as fontes potenciais de heterogeneidade, tais como diferenças no tipo de corticóide e dosagem. Heterogeneidade clínica substancial e estatisticamente significativa foi detectada. A combinação dos resultados do estudo, com ressalva e discussão realizada acerca das limitações dos resultados encontrados. Foram apresentados de forma sumarizada. A

estratificação dos ensaios foi realizada de acordo com o tipo de apresentação de corticosteróides e de comparação com outros tratamentos como os antivirais, ou anti-inflamatórios não-esteroidais.

Investigou-se os seguintes modificadores de efeito potencial, analisando os resultados dos ensaios agrupados de acordo com: tipo, duração ou dosagem do tratamento.

3.3.11 A análise de sensibilidade

Havendo um número suficiente de estudos, e uma análise de sensibilidade foi realizada para explorar as causas de heterogeneidade e uma possível robustez dos resultados. A seguinte análise de sensibilidade foi realizada³⁷:

- Repetição da análise excluindo ensaios inéditos.

4. RESULTADOS



4.1 Descrição dos estudos

A descrição dos estudos está disponível nas tabelas (12 a 16) dos estudos incluídos.

4.2 Resultados da busca

A busca digital inicial identificou 4 ensaios clínicos comparando corticosteroides e placebo no manejo da ceratoconjuntivite epidêmica. Os três ensaios clínicos preencheram os critérios diagnósticos.

E, ainda, a busca na lista de referências falhou em identificar ensaios clínicos adicionais.

4.3 Estudos incluídos

Quatro estudos satisfizeram os critérios de inclusão (veja “característica dos estudos incluídos” tabelas 14 a 16 para detalhes acerca de ensaios clínicos individuais).

4.4 Participantes

Este estudo de revisão foi baseado na informação de 242 participantes. A distribuição dos pacientes, em relação aos estudos individualmente foi a seguinte:

- Laibson (1970): 26 pacientes²⁶
- Trauzettel-Klosinski 1980: 53 pacientes²⁷

- Ward 1993: 75 pacientes²⁸
- Wilkins 2011: 88 pacientes²⁹

4.5 Sumarização dos estudos

Os ensaios são heterogêneos em termos das medicações usadas, com Laibson 1970 usando prednisolona 1%, Ward 1993 usando dexametasona 0,5%, Trauzettel-Klosinski 1980 usando dexametasona 0,1% com nemomicina e Wilkins 2011 usou dexasametasona 0,1%, que será mais abordado adiante.

Os ensaios clínicos usaram o mesmo critério clínico de inclusão. Ward 1993 incluiu militares na ativa, que se voluntarearam para o estudo e assinaram o termo de consentimento informado, que eram aptos a voltar nos retornos, sem nenhuma história de doença ocular, como ceratite por herpes simples, doença de córnea, glaucoma, cirurgia oftalmológica prévia, uso de lentes de contato, nenhuma história de alergia aos componentes ativos dos colírios ou aos preservativos das drogas estudadas, ou alguma doença que impedisse o uso de colírio de corticosteróides. Cultura de vírus foi colhida de todos os pacientes. Sorologia no dia do diagnóstico, com 3 e 6 semanas depois foram colhidas. Sairia do ensaio clínico se tivesse cultura positiva para outro vírus ou bactéria, e anticorpo fluorescente para clamídia positiva da secreção de fundo de saco. Lesão dendrítica da cornea ou erosão > 2mm em diâmetro eram critério de exclusão.

Laibson (1970) selecionou pacientes durante um surto de CCE na Filadelfia. Vinte pacientes, 16 mulheres e 4 homens foram escolhidos para a

fase inicial do ensaio clínico. Cada paciente exibia uma conjuntivite follicular marcante que, na maioria dos casos, foi acompanhada por ceratite superficial puntata. Treze pessoas tinham ambos os olhos envolvidos e nos 7 restantes apenas 1 olho foi afetado. Adenopatia preauricular estava presente em 15 pacientes. Swabs oculares para cultura de vírus foram feitos na visita inicial e amostra sanguíneas foram colhidas dosagem de títulos de anticorpo antineutralização para adenovirus. Amostras sanguíneas foram colhidas com 2 semanas, na fase convalescente. Culturas virais positivas para adenovirus tipo 8 foi encontrado em 12 de 20 pacientes. Anticorpo antineutralização foi positivo em 14 de 20 pacientes. Cinquenta e três pacientes com infecção por adenovirus tipo 8 foram aleatorizados para 6 semanas de tratamento com substituto da lágrima ou corticosteróide tópico. Exame com lâmpa de fenda foram realizados no diagnóstico, dia 2 e 7 de tratamento e após semanalmente e mais frequentemente se alguma complicação surgisse. Achados na lâmpada de fenda eram documentados com fotografia. Amostras sanguíneas e material da conjuntiva eram colhidas quando possível. Dos 215 casos, apenas 81 tiveram confirmação para o adenovirus do tipo 8.

4.5.1 Intervenções

Laibson (1970) estudou colirio de prednisolone 1%. Ward 1993 comparou dexametasona 0,5% com trifluridina. Trauzettel-Klosinski 1980 analisou a dexametasona 0,1% associada a neomicina. Wilikins 2011 analisou

dexametasona 0,1%. O grupo controle em todos os *trials* receberam placebo com lágrimas artificiais.²⁶⁻²⁹

Laibson 1970 fez um estudo em duas fases. A fase inicial mostrou que os corticosteroides previnem o surgimento dos infiltrados, como mostrado na tabela 1.²⁶

Tabela 1 - Prevenção do surgimento de infiltrados segundo Laibson 1970

	Sem infiltrados	Com infiltrados
Placebo	3	13
Corticosteróides	10	6

Qui-quadrado para tabela de contingência com correção de Yates.

Na segunda fase do estudo foi desenvolvida em pacientes que tiveram a ceratoconjuntivite e ficaram com infiltrados subepiteliais. Os corticosteróides tópicos desapareceram com os infiltrados com *P* significativo (tabela 2).

Tabela 2 - Desaparecimento dos infiltrados subepiteliais segundo Laibson 1970

	Infiltrados que desaparecem	Infiltrados que permanecem
Placebo	1	13
Corticosteróides	9	2

Teste de qui-quadrado com $P < 0,001$

Trauzzettel-Klosinski 1980 teve como resultados que o alívio dos sintomas entre corticosteroides tópicos e lágrima artificiais (60% x 40%) não foi estatisticamente significante pelo teste Quiquadrado-Vierfelder (tabela 4).

Tabela 3 - Alívio dos sintomas segundo Trauzzettel-Klosinski 1980

	Com alívio dos sintomas	Sem alívio dos sintomas	Total (n)
Esteróides	36	29	65
Lágrima	13	19	32

Também não teve diferença estatística ceratite puntata superficial (esteróide 87,3% e lágrima artificial 84,4%) e a ceratite numular (esteróide 66,2% e lágrima artificial 59,4%) como na tabela tabela 5.

Tabela 4 - Prevenção da ceratite numular segundo Trauzzettel-Klosinski 1980

	Ceratite numular	Sem ceratite numular	Total (n)
Esteróides	28	15	43
Lágrima	11	8	19

O surgimento de infiltrados foi na quarta semana dos esteróides e na terceira semana no grupo das lágrimas artificiais. Importante ressaltar que infiltrado subepiteliais e ceratite numular configuram sinônimos e foi usado na presente tese, de acordo com apresentação nos seus artigos originais.

No subgrupo com ceratite numular severa, que foi definido como ceratite com mais que 20 infiltrados, foi encontrado resultado clinicamente significativo

($p < 0,01$) com 3,1% no grupo dos esteroides e 18,8% no grupo de lágrima artificial. Irite ocorreu mais em pacientes em uso de lágrima artificial que nos esteroides (43,85 x 12,3%, $p < 0,01$).

Seis semanas após foram avaliados sintomas de coceira, queimação e sintomas de corpo estranho, sendo estatisticamente significativa com 35 no grupo que recebeu esteróides contra 18 no grupo placebo ($p < 0,05$).

Entre 9 a 18 meses depois 19 pacientes tiveram conjuntivite seca, em 12 foi ministrado esteróides e em 7 lágrimas artificiais (tabela 6).

Tabela 5 - Incidência de ceratoconjuntivite seca segundo Trauzzetel-Klosinski 1980

	Ceratoconjuntivite seca	Sem Ceratoconjuntivite seca
Esteróides	7	5
Lágrima	0	7

Ward 1993 avaliou o tempo de resolução dos sintomas nos três grupos e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 3).

Tabela 6 - Tempo de resolução dos sinais e sintomas segundo Ward 1993

	Tempo de resolução de sinais e sintomas (dias)
Placebo	11
Viropitic	11
Corticosteróides	10

Wilkins 2011 investigou três desfechos importantes. O primeiro que foi a pergunta “O tratamento te ajudou?” , o qual foi o único com *P* significativo ($p=0,0248$ teste de Wilcoxon rank sum). Os pacientes julgaram que o tratamento ajudou (Tabela 7).

Tabela 7 - Questionário avaliando utilidade do tratamento segundo Wilkins 2011

	Hipro	Hipro	Dexa	Dexa	Total	Total
	n	%	n	%	n	%
Certamente ajuda	17	39,5	28	62,2	45	51,1
Acha que ajuda	13	30,2	11	24,4	24	27,3
Incerto	6	14	2	4,4	8	9,1
Não ajuda	7	16,3	4	8,9	11	12,5
Total	43	100	45	100	88	100

Hipro=hipromelose, Dexa=dexametasona

Em segundo lugar foi avaliado o grau de desconforto na primeira visita de acompanhamento não sendo encontrado nenhum benefício entre os grupos com $p=0,2030$ (teste de Wilcoxon rank sum) (tabela 8).

Tabela 8 - Alívio dos sintomas segundo Wilkins 2011

	Hipro	Hipro	Dexa	Dexa	Total	Total
	n	%	n	%	n	%
Nenhum/leve	36	87,8	41	95,4	77	91,6
Moderado/severo	5	12,2	2	4,6	7	8,4
Total	41	100	43	100	84	100

Hipro=hipromelose, Dexa=dexametasona

Por último, foi avaliada a quantidade de pacientes que desenvolveram infiltrados subepiteliais não tendo diferença estatística clinicamente significativa (teste qui-quadrado, $p=0,3$) (tabela 9).

Tabela 9 – Número de paciente com infiltrados subepiteliais segundo Wilkins 2011.

	Infiltrados subepiteliais	Sem infiltrado subepitelial	Total (n)
Dexametasona	3	38	41
Hipromelose	7	36	43

4.5.2 Meta-análise

Devido a maior facilidade de interpretação dos dados na prática clínica, foi escolhida realizar a análise por risco relativo e, pela grande heterogenicidade entre os estudos foi realizada com o random effect model.

Uma simulação de meta-análise para alívio de sintomas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (figura 1).



Figura 1 - Meta-análise para alívio dos sintomas: Forest plot 1.

Foi feito uma segunda simulação de meta-análise caso os estudos não fossem tão heterogêneos entre si no tocante as medicações usadas e tempo de

avaliação dos objetivos. Houve vantagem no uso de corticosteróide para prevenção de infiltrados subepiteliais (figura 2).



Figura 2 - Meta-análise para prevenção de infiltrados subepiteliais: Forest plot 2.

Realizada a análise de sensibilidade com exclusão do ensaio clínico inédito (note que o poder^o (Weight) do estudo de Wilkins 2011 é zero) (figura 3).

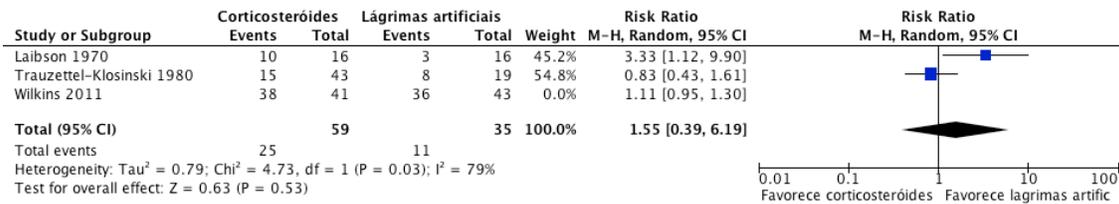


Figura 3 - Análise de sensibilidade do estudo mais recente: Florest plot 3.

Foi observado heterogenicidade clínica entre os estudos. Vide tabela tabela 10.

Tabela 10 - Avaliação da heterogenicidade dos ensaios clínicos

	Tipo corticosteroides e concentração	Tempo de uso do tratamento	Forma de uso	Coleta dos desfechos	Principais desfechos avaliados
Laibson 1970	Acetato de prednisolona 1%	4 semanas	4x/dia por 2 semanas, desmame por 2 semanas	4 semanas	Diminuição dos infiltrados subepiteliais
Trauzettel-Klosinski 1980	Dexametasona 0,1% associada com neomicina	6 semanas	2 semanas 5 gotas, 2 semanas 3 gotas e 2 semanas 1 gota	6 semanas	Alívio dos sintomas; Diminuição dos infiltrados subepiteliais
Ward 1993	Dexametasona 0,5%	4 semanas	5x/dia pelo duração dos sintomas (10 a 11 dias) e desmamados em 3 semanas 3x/dia	Paciente livre de sintomas (10 a 11 dias)	Dias livres de sinais e sintomas
Wilkins 2011	Dexametasona 0,1% sem preservativo	1 semana	4x/dia 1 semana	1 semana	Alívio dos sintomas; Diminuição dos infiltrados subepiteliais

Nenhuma característica avaliada evidenciou a necessidade de realizar análise de subgrupo, visto que em nenhum estudo fora planejado tal análise, não sendo a amostra calculada para este fim.

Avaliação do risco de viés dos estudos pode ser observada na tabela 11.

Apenas um ensaio clínico randomizado calculou a amostragem²⁹ para o ensaio clínico.

Tabela 11 - Ferramenta de avaliação dos vieses da Cochrane Collaboration

	Geração da sequência	Concepção da alocação	Cegamento	Dados incompletos	Viés de reportagem seletiva
Laibson 1970	Não disponível	Sim	Sim	Sim	Sim
Trauzettel-Klosinski 1980	Não disponível	Sim	Sim	Sim	Sim
Ward 1993	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Wilkins 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Tabelas das características dos estudos incluídos.

Tabela 12 - Laibson 1970 - Primeira fase do estudo.

Métodos	Ensaio clínico prospectivo aleatorizado
Participantes	Pacientes foram selecionados durante uma surto de ceratoconjuntivite epidêmica na Filadélfia. Vinte pacientes, 16 mulheres e quatro homens, foram escolhidos na fase inicial do estudo. Trinta e dois olhos foram incluídos, 16 para cada grupo. Cada paciente exibia uma conjuntivite folicular severa, que na maioria dos casos, foi acompanhado por ceratite puntata superficial.
Intervenções	Todos os pacientes foram iniciados com medicação quando nenhum infiltrado era evidente na córnea. Colírio do grupo de intervenção (Prednefrin Forte®) era composto de acetato de prednisolona 1%, fenilefrina hidroclorida 0,12%, clorbutanol 0,5%, antipirina 0,1% e água purificada. A lágrima artificial (Liquifilm®) era composta de álcool polivinil 1,4%, cloreto de sódio e água purificada. Pacientes era instruídos a usar os colírios 4 vezes ao dia no olho afetado por 2 semanas e 2 semanas regressivo quando foram avaliados os desfechos.
Desfechos	Dezesseis olhos receberam corticosteroides e 16 olhos receberam placebo. Dos olhos tratados com corticosteroides, 6 desenvolveram infiltrados subepiteliais e dez não desenvolveram. No grupo tratado com placebo, 13 desenvolveram infiltrados subepiteliais e 3 não desenvolveram. Teste Qui-quadrado para tabela de contingência com correção de Yates para continuidade foi 4,66, P foi entre 0,02 e 0,05 (diferença significativa).
Notas	Medicação foi parada em 1 paciente depois de 3 semanas porque a pressão intraocular aumentou de 18 para 32 mmHg.

Tabela 13 - Laibson 1970 - Segunda fase do estudo

Métodos	Ensaio clínico prospectivo aleatorizado
Participantes	Aproximadamente 9 meses a 1 ano após o início da doença. Vinte e cinco olhos de dezessete pacientes foram incluídos. Pacientes com infiltrados subepiteliais corneanos típicos, com visão de 20/25 a 20/30 com queixa de ofuscamento a noite especialmente com as luzes dos faróis dianteiros dos carros.
Intervenções	O mesmo corticosteroide tópico foi ministrado para determinar a eficácia nos pacientes com infiltrados subepiteliais de córnea já estabelecidos, de até 1 ano de duração.
Desfechos	Apenas 1 dos 14 dos olhos tratados com placebo tiveram remissão ou desapareceram após 4 semanas de tratamento. Nove olhos dos 11 tratados com prednisolona 1% mostraram marcante atenuação ou completo desaparecimento durante o curso de 4 semanas de tratamento. A diferença ente os grupos placebo e cortisona foi fortemente significativa (valor de P menor que 0,001) com o teste de qui-quadrado.
Notas	

Tabela 14 - Trauzettel-Klosinski 1980

Métodos	Ensaio clínico prospectivo aleatorizado.
Participantes	Cinquenta e três pacientes com infecção adenovírus tipo 8 receberam durante 6 semanas colírio corticosteroide tópico ou substituto da lágrima de fevereiro até setembro de 1977. Participantes não podiam ter sido tratados com nenhum dos tipos de colírios. Os grupos no momento de entrada na pesquisa eram homogêneos quanto a idade, gênero, duração dos sintomas e severidade da conjuntivite.
Intervenções	O esquema terapêutico era Chibro-Cadron® (dexametasona 0,1%, neomicina) e a lágrima artificial Vidisept® (Polivinilpirrolina e outros conservantes). Ministrava-se de forma regressiva: por 2 semanas 5 gotas, 2 semanas 3 gotas e 2 semanas 1 gota.
Desfechos	Não houve diferença no alívio de sintomas (esteroides 60% e lágrima 20%, estatisticamente não significativa), ceratite puntata superficial (esteroides 87,3% e lágrimas 84,4%), ceratite numular (esteroides 66,2% e lágrima 59,4%). Nos quadros severos houve diferença estatística significativa. Ceratite superficial severa (esteroides 18,5% e lágrima 34,4%), Ceratite numular severa (>20 infiltrados) (esteroides 3,1% e lágrima 18,8% p < 0,01) e irite e doença das camadas profundas da córnea (esteroides 12,3% e lágrima 43,8% p < 0,01). Após 6 semanas foram avaliados coceira, queimação e sensação de corpo estranho e foi encontrado resultado estatisticamente significativo: esteroides 35 pacientes e placebo 18 pacientes (p<0,05). Uma investigação com 19 pacientes com sintomas de ceratoconjuntivite seca pós-tratamento teve os seguintes achados: de 12 pacientes tratados com corticosteroides 5 melhoraram o sintomas e de 7 tratados com lágrima todo os 7 melhoraram.
Notas	Um paciente com glaucoma primário de ângulo aberto atingiu pressão intraocular de 37.

Tabela 15 - Ward 1993

Métodos	Ensaio clínico prospectivo aleatorizado
Participantes	Setenta e cinco pacientes diagnosticados como um caso de ceratoconjuntivite se eles apresentam início agudo de sensação de corpo estranho e injeção conjuntival com descarga aquosa e foram encontrados no exame com conjuntivite folicular aguda, frequentemente com adenopatia pré-auricular e uma ceratite fina perilimbar inferior.
Intervenções	Os pacientes foram distribuídos em três grupos de tratamentos, com 25 recebendo lágrima Liquifilm® (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.), 25 Viroptic® (Trifluridina Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, NC, USA), 25 dexametasona sódio fosfato 0,5%. Todas as gotas eram pra ser usadas 5 vezes ao dia até os sinais e sintomas se resolverem. Os colírios eram pra ser desmamados para 3 vezes por dia e descontinuados em 3 semanas.
Desfechos	Pacientes livres de sintomas (sem ceratite superficial, exceto pelos infiltrados subepiteliais residuais; sem adenopatia, injeção mínima ou conjuntivite folicular. Não houve diferença entre os grupos para dias livres de sintomas (ANOVA p=0,56): lágrima 11 dias, Viroptic® 11 dias, esteroides 10 dias.
Notas	-

Tabela 16 - Wilkins 2011

Métodos	Ensaio clínico prospectivo aleatorizado.
Participantes	Entre junho de 2003 e março de 2007 111 pacientes foram aleatorizados. Casos novos de conjuntivite viral aguda do departamento de emergência do Moorfields Eye Hospital. O critério de inclusão era conjuntivite uni ou bilateral mais dois dos itens a seguir: 1. Foliculos no fórnice conjuntival inferior; 2. Lindoadenopatia pré-auricular; infecção corrente ou em resolução do trato respiratório superior. Grupos mostraram-se homogêneos, incluindo a idade e gênero. Havia discretamente mais pacientes classificados como desconforto severo no baseline do grupo da hipromelose ainda que menos pacientes neste grupo foram classificados em escores maiores de Efron.
Intervenções	Um total de 120 pacientes foram randomizados para hipromelose 0,3% ou dexametasona 0,1% livre de preservativo ministrados por 1 semana quatro vezes ao dia.
Desfechos	Cento e onze pacientes foram randomizados: 56 receberam dexametasona e 55 receberam lubrificantes de hipromelose. Oitenta e oito pacientes voltaram para a revisão, tendo 45 recebido dexametasona e 43 hipromelose. A maioria dos pacientes mostrou uma diferença significativa nas respostas deles ao questionário "O tratamento te ajudou?" onde foi evidenciado que tanto a dexametasona (39/45, 87%) quanto à hipromelose (30/43, 70%) ajudaram no tratamento. Análise de todas as respostas mostrou uma significativa diferença a favor do grupo da dexametasona (p=0,0248 teste de rank sum). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na avaliação do grau de desconforto percebido pelo paciente e graduação da hiperemia conjuntival. Nenhum paciente teve uma complicação séria.
Notas	

5. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados apontou que três artigos avaliaram os sintomas como seus objetivos principais e, nenhum concluiu benefício dos corticosteroides tópicos, avaliando de forma diferente e com drogas diferentes. Dois deles usaram o mesmo desfecho (alívio de sintomas) porém, Trauzettel-Klosinski (1980), usou a associação dexametasona 0,1% e neomicina e com posologia por duas semanas 5 gotas, 2 semanas 3 gotas e 2 semanas 1 gota com avaliação ao fim das seis semanas.²⁷ Wilkins (2011) usou no grupo experimental dexametasona 0,1% sem preservativo ministrados por 1 semana, quatro vezes ao dia. Não considerando significativa heterogenicidade clínica, principalmente da época da avaliação do desfecho de 6 semanas e 1 semana entre os ensaios clínicos, e juntando-os em meta-análise não foram encontradas diferenças, porém como visto no forest plot 1.²⁹ Ward (1993) também avaliou diminuição de dias dos sintomas, porém os pacientes deveriam usar dexametasona sódio fosfato 0,5% até resolução dos sintomas e desmamados para 3 vezes por dia e descontinuados em 3 semanas. O desfecho era diminuição no número de dias de sintomas e concluiu que não houve diminuição no número de dias que entre 11 e 10 dias de seguimento.²⁸

A avaliação de um único ensaio mostrou melhora dos infiltrados subepiteliais estatisticamente significativa no uso de corticosteroides tópicos.²⁶ No próprio relato, ele afirma que os infiltrados surgiram com uma semana de diferença após retirada dos corticosteroides, ou seja, apenas prolongou em 1 semana o aparecimento do infiltrado após retirada do corticosteroide.²⁶ A prevenção dos infiltrados não foi reproduzida em ensaios clínicos

subsequentes.²⁷⁻²⁹ Realizando-se meta-análise (apesar da heterogenicidade clínica significativa, principalmente, no que diz respeito a diferença de compostos usados, séculos diferentes de execução dos estudos e não realização do cálculo da amostra nos dois do século passado), como visualizado no florest plot 2 não se verificou o benefício (figura 2). No florest plot 3 realizou análise de sensibilidade. Ao excluir-se o ensaio clínico inédito verificou-se o não benefício do tratamento (figura 3).

A análise de dias livre de sinais e sintomas, avaliado em apenas um ensaio, mostrou que não houve diferença entre os tratamentos.²⁸

Dado discutido na publicação alemã, que difere das outras publicações, foi a significativa incidência da ceratoconjuntivite seca.²⁷ Os autores discutiram a interferência dos corticosteroides no sistema imunológico que traria maior “fragilidade” às células de defesa e conseqüentemente um oportunismo do adenovírus danificar as células e impedir a recuperação do olho. Hoje, está que documentado a neomicina muito comumente leva a ceratite superficial puntata e quando usada por longo períodos e alta concentração proporciona uma dificuldade de reepitelização corneana.^{40,41,42,43} O uso de brometo de benzalcônio que também foi usado no ensaio clínico, conservante não mais usado pela sua toxicidade a córnea, que pode desencadear ou agravar sintomas de ceratoconjuntivite seca.^{44,45,46,47}

O Questionário aplicado perguntando aos pacientes se eles julgavam o tratamento aplicado ter ajudado (onde os 4 tipos de respostas eram: com certeza ajuda, acho que ajuda, incerto e não ajudou) foi o único parâmetro avaliado que

falou a favor do tratamento com dexametasona.²⁹ Por outro lado, no momento, nenhum tratamento foi eficaz no alívio de sintomas e sinais da conjuntivite viral.

Os ensaios clínicos que usam questionários subjetivos estão propensos a limitação do viés de auto-reportagem que é influenciado diretamente pela idade avançada, o nível educacional baixo, a função cognitiva comprometida (inteligência verbal) e defeitos da função afetiva (sentimento de ansiedade) podem gerar relatos com vieses importantes. Por outro lado, considerando a ausência de viés, a decisão clínica, quando avaliados dados subjetivos e objetivos, deve-se tomar a decisão clínica do tratamento em conjunto com ambas as variáveis, respeitando as prioridades do paciente e o risco benefício do tratamento.⁴⁸

Paralelo, quanto ao uso dos corticosteroides para infiltrados subepiteliais, após a análise da evidência atual, conclui-se que não houve mudança no curso natural da doença, apenas retardando o aparecimento dos infiltrados.²⁶⁻²⁹

As duas principais dificuldades enfrentadas pelos ensaios clínicos em conjuntivite viral aguda são: o tratamento com o placebo por si só podem ser benéficos por lavar os trocar virais e a doença é auto-limitada, tendo rápida resolução na maioria dos casos. O uso de corticosteróide por um curso maior que uma semana não tem base científica que justifique esta conduta.²⁶⁻²⁹ O uso por curto período deve ser ponderado pelos riscos vaseados em experimentos de prolongar a replicação viral e por se estruturar em apenas evidência de um ensaio clínico randomizado. Além disso, o único desfecho estudado com

significância estatística foi um questionário subjetivo e não pautado na avaliação de dados clínicos.²⁹

Assim sendo, novos ensaios clínicos são necessários para esclarecer o uso de corticosteroides tópicos na ceratoconjuntivite viral.

6. REFERÊNCIAS

1. Kinchington PR, Turse SE, Kowalski RP, Gordon YJ. Use of polymerase chain amplification reaction for the detection of adenoviruses in ocular swab specimens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35 (12):4126-4134.
2. Sarantis H, Johnson G, Brown M, Petric M, Tellier R. Comprehensive detection and serotyping of human adenoviruses by PCR and sequencing. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42(9):3963-3969.
3. M.d JES. *External Disease and Cornea*. American Academy of Ophthalmology; 2009.
4. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular infection and immunity*. Mosby; 1996.
5. Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. *Smolin and Thoft's The cornea: scientific foundations and clinical practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Beale R. Sur une forme particuliere de conjunctivite aigue avec follicules. *Ann Oculist.* 1907;(87):1.
7. Hogan M, Crawford N. Epidemic keratoconjunctivis: with a review of the literature and a report of 125 cases. *Am J Ophthalmol.* 1942;(25):2059.
8. JAWETZ E, KIMURA SJ, HANNA L, et al. Studies on the etiology of epidemic keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1955;40(5 Part 2):200-209; discussion, 209-211.
9. JAWETZ E, KIMURA S, NICHOLAS AN, THYGESON P, HANNA L. new type of APC virus from epidemic keratoconjunctivitis. *Science.* 1955;122(3181):1190-1191.
10. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(3):205-211.
11. KENDALL EJ, RIDDLE RW, TUCK HA, et al. Pharyngo-conjunctival fever; school outbreaks in England during the summer of 1955 associated with adenovirus types 3, 7, and 14. *Br Med J.* 1957;2(5037):131-136.
12. Zinsser H, Joklik WK. *Zinsser microbiology*. Appleton & Lange; 1992.
13. TANAKA C. Epidemic keratoconjunctivitis in Japan and the Orient. *Am. J. Ophthalmol.* 1957;43(4 Part 2):46-50.
14. Vincent MT, Celestin N, Hussain AN. Pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2004;69(6):1465-1470.

15. Anon. Epidemic Keratoconjunctivitis. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1192751-overview>. Accessed October 3, 2011.
16. Dawson CR, Hanna L, Wood TR, Despain R. Adenovirus type 8 keratoconjunctivitis in the United States. 3. Epidemiologic, clinical, and microbiologic features. *Am. J. Ophthalmol.* 1970;69(3):473-480.
17. Laibson PR. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1975;15(4):187-201.
18. Maudgal PC. Cytopathology of adenovirus keratitis by replica technique. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(11):670-675.
19. JONES BR. Adenovirus infections of the eye in London. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1962;82:621-640.
20. Lund OE, Stefani FH. Corneal histology after epidemic keratoconjunctivitis. *Arch. Ophthalmol.* 1978;96(11):2085-2088.
21. Tullo AB, Ridgway AE, Lucas DR, Richmond S. Histopathology of adenovirus type 8 keratitis. *Cornea.* 1987;6(3):234.
22. Viswalingam ND. Adenovirus keratoconjunctivitis: an enigma. *Eye (Lond).* 1993;7 (Pt 3 Suppl):5-7.
23. Pineda R 2nd, Dohlman CH. The role of steroids in the management of Acanthamoeba keratitis, fungal keratitis, and epidemic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1994;34(3):19-31.
24. Hyndiuk RA, Chin GN. Corticosteroid therapy in corneal disease. I. *Int Ophthalmol Clin.* 1973;13(4):103-123.
25. Kaufman HE. Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(4):290-293.
26. Laibson PR, Dhiri S, Oconer J, Ortolan G. Corneal infiltrates in epidemic keratoconjunctivitis. Response to double-blind corticosteroid therapy. *Arch. Ophthalmol.* 1970;84(1):36-40.
27. Trauzettel-Klosinski S, Sundmacher R, Wigand R. [The effects of topical steroids in epidemic kerato-conjunctivitis (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1980;176(6):899-906.
28. Ward JB, Siojo LG, Waller SG. A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea.* 1993;12(3):216-221.

29. Wilkins MR, Khan S, Bunce C, et al. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(9):1299-1303.
30. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(177):3-28.
31. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(16):1711-1723.
32. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
33. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Short-term treatment With a potent topical corticosteroid of an acute ocular adenoviral infection in the New Zealand white rabbit. *Cornea.* 2001;20(6):657-660.
34. Romanowski EG, Gordon YJ. Efficacy of topical cidofovir on multiple adenoviral serotypes in the New Zealand rabbit ocular model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(2):460-463.
35. Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, et al. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology.* 2002;109(5):845-850.
36. Kowalski R, Foulks G, Gordon Y. Comparison of treatment regimens for ocular Infection: community vs academic practice. *Ann Ophthalmol.* 2000;32(4):295-300.
37. Higgins JPT, Green S, (Prof.) SG, Collaboration C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley and Sons; 2008.
38. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 2010;152(11):726-732.
39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):e1-34. Epub 2009 Jul 23.
40. Stern GA, Schemmer GB, Farber RD, Gorovoy MS. Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Arch. Ophthalmol.* 1983;101(4):644-647.

41. Petroustos G, Guimaraes R, Giraud J, Pouliquen Y. Antibiotics and corneal epithelial wound healing. *Arch. Ophthalmol.* 1983;101(11):1775-1778.
42. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea.* 2006;25(10):1133-1138.
43. Palmer RM, Kaufman HE. Tear film, pharmacology of eye drops, and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(4):11-16.
44. Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):464-470.
45. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther.* 2001;18(5):205-215.
46. Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am. J. Ophthalmol.* 1974;78(1):98-105.
47. Berdy GJ, Abelson MB, Smith LM, George MA. Preservative-free artificial tear preparations. Assessment of corneal epithelial toxic effects. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110(4):528-532.
48. Sharma PS, Eden KB, Guise J-M, Jimison HB, Dolan JG. Subjective risk vs. objective risk can lead to different post-cesarean birth decisions based on multiattribute modeling. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(1):67-78.