

Uso tópico versus intracameral de antibiótico na profilaxia de endoftalmite pós-cirurgia de catarata

Topical versus intracameral use of antibiotics in the prevention of endophthalmitis following cataract surgery

Uso tópico versus intracameral de antibiótico en la profilaxis de endoftalmitis postquirúrgica de catarata

Milton Ruiz Alves - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. miltonruizcbo@gmail.com

Gustavo Victor - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. gustavo.victor@eyeclinic.com.br

Pedro Carlos Carricondo - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. pedro.carricondo@gmail.com

Ricardo Menon Nose - Eye Clinic, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O uso intracameral de antibiótico no final da cirurgia da catarata, em comparação com o uso tópico de antibiótico no pré e/ou pós-operatório, reduz significativamente o risco de endoftalmite pós-cirúrgica. O uso profilático desse regime terapêutico já é prática corrente na Europa e em número muito expressivo de países de outras regiões do mundo. Não é adotado de forma rotineira nos Estados Unidos porque lá não há preparação comercial de antibiótico para uso intracameral aprovada pelo *United States Food and Drug Administration* (FDA). A Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa e Catarata (ABCCR/BRASCS), com esta atualização sobre o tema pretende mostrar o impacto positivo do uso intracameral de antibiótico na redução da taxa de endoftalmite pós-cirúrgica de catarata e, ao mesmo tempo, ressaltar as evidências de boa qualidade que reforçam a segurança e a eficácia do uso desse regime terapêutico profilático.

ABSTRACT

The intracameral use of antibiotics following cataract surgery significantly reduces the risk of postoperative endophthalmitis when compared to the pre- or postoperative use of topical antibiotics. The prophylactic use of this therapeutic regimen is a current practice in Europe and in a large number of countries around the world. It is not routinely followed in the US because no commercial antibiotic for intracameral use has been approved by the Food and Drug Administration. With this update on the topic, the Brazilian Society for Cataract and Refractive Surgery intends to show the positive impact of the intracameral use of antibiotics on reducing the rates of endophthalmitis following cataract surgery and highlights evidence of good outcomes that reinforce the safety and efficacy of this prophylactic therapeutic regimen.

RESUMEN

El uso intracameral de antibiótico al término de la cirugía de catarata, si comparada al uso tópico de antibiótico en el pre y/o postoperatorio, reduce en gran manera el riesgo de la endoftalmitis postquirúrgica. El uso profilático de ese régimen terapéutico ya representa una práctica común y corriente en Europa y además en un número muy expresivo de países de otras regiones del mundo. No se adopta a modo rutinario en los Estados Unidos porque en ese país no hay preparación comercial de antibiótico para uso intracameral que sea aprobada por el *United States Food and Drug Administration* (FDA). Desde esa actualización acerca del tema, la Sociedad Brasileña de Cirugía Refractiva y Catarata (ABCCR/BRASCS, por sus siglas en portugués) tiene la intención de enseñar el impacto positivo del uso intracameral del antibiótico en el decrecimiento de la tasa de endoftalmitis postquirúrgica de catarata y, mientras eso, pone de relieve las evidencias de la buena calidad, que refuerzan la seguridad y la eficacia del uso de ese régimen terapéutico profilático.

Palavras-Chave:

Endoftalmite;
Catarata;
Antibioticoprofilaxia

Keywords:

Endophthalmitis;
Cataract;
Antibiotic Prophylaxis

Palabras Clave:

Endoftalmitis;
Catarata;
Profilaxis Antibiótica

Fonte de financiamento: declaram não haver.

Parecer CEP: não se aplica.

Conflito de interesses: declaram não haver.

Recebido em: 16/12/2016

Aprovado em: 16/12/2016

Publicado em: 31/03/2017

INTRODUÇÃO

A cirurgia de catarata é o procedimento cirúrgico eletivo mais realizado na maioria dos países ocidentais ¹. A melhora da função visual promovida pela cirurgia de catarata é responsável por consideráveis ganhos na qualidade de vida dos pacientes ². Embora o procedimento seja considerado seguro, complicações podem ocorrer. A complicação pós-cirúrgica mais temida é a endoftalmite, que é uma condição infecciosa causada por microrganismos introduzidos no interior do olho, durante ou após o procedimento cirúrgico ¹. A endoftalmite é uma infecção e, portanto, deve ser prevenida com tratamento antibiótico. A questão é qual antibiótico e forma de aplicação proveem a melhor prevenção contra endoftalmite pós-cirurgia de catarata?

Profilaxia de endoftalmite pós-cirurgia de catarata com antibiótico

Uma revisão sistemática da literatura e metanálise, consultando os bancos de dados do MEDLINE, CINAHL, Biblioteca Cochrane e EMBASE, incluiu de um lado, um ensaio clínico randomizado e 17 estudos observacionais sobre o efeito profilático do uso intracameral de antibióticos, e de outro, um ensaio clínico randomizado e um estudo observacional sobre o efeito profilático do uso tópico de antibióticos na taxa de endoftalmite, após a cirurgia de catarata ¹. Nessa revisão sistemática e metanálise, os autores encontraram evidência de qualidade alta para moderada para uma redução marcada do risco de endoftalmite com o uso intracameral de cefazolina, cefuroxima e moxifloxacino e nenhum efeito com o uso intracameral de vancomicina ¹. Os autores não encontraram nenhum efeito profilático com o uso tópico de antibióticos ¹. A endoftalmite ocorreu, em média, em uma das 2855 cirurgias com o uso intracameral de antibiótico em comparação com uma das 485 cirurgias sem o uso intracameral de antibiótico, diferença altamente significativa ($p < 0,00001$). Os autores concluíram que o uso intracameral de antibiótico é a melhor escolha para a prevenção de endoftalmite e não encontraram evidência de que a antibioticoterapia tópica previne a endoftalmite pós-cirurgia de catarata ¹. Para os autores, de dois a quatro casos de endoftalmite por 1000 cirurgias podem ser evitados com o uso intracameral de cefuroxima. E não existe efeito documentado do uso tópico de antibiótico na prevenção de endoftalmite e, ainda, o uso tópico de antibiótico pode estar associado à seleção de cepas de bactérias resistentes e por isso, não recomendaram o seu uso ¹.

Embora as taxas de endoftalmite pós-cirurgia de catarata sejam baixas (0,04% a 0,41%) ³, o fato de milhões de pessoas serem submetidas anualmente à cirurgia de catarata torna a endoftalmite um problema significativo de saúde pública ⁴.

Jabbarvand et al. ⁵ relataram a incidência de 0,023% de endoftalmite em mais de 480 mil cirurgias de catarata realizadas no Farabi Eye Hospital de 2006 a 2014. Para os autores, enquanto o uso pré-operatório de antibiótico (tópico ou sistêmico) ou pós-operatório (tópico ou subconjuntival) reduziu de 40% a 50% o risco de endoftalmite, o uso intracameral de cefuroxima foi 100% efetivo na prevenção de endoftalmite nessa série.

Rudnisky et al. ⁶ determinaram a incidência de endoftalmite pós-cirurgia de catarata durante o período de oito anos, quando mais de 75 mil cirurgias de extração de catarata foram realizadas. Nesse estudo, a taxa de endoftalmite não foi influenciada pelo uso intracameral (vancomicina ou moxifloxacino) ou subconjuntival (cefazolina, gentamicina ou cefuroxima) de antibióticos enquanto o uso pós-operatório de moxifloxacino foi associado com uma taxa menor de endoftalmite ($p=0,029$). Uma análise multivariada demonstrou que o OR (odds ratio) de endoftalmite foi inferior com o uso tópico pós-operatório de fluoroquinolona de segunda ($p=0,02$) ou de quarta geração ($p=0,008$).

Gower et al. ⁷ realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar efeitos do uso perioperatório de antibiótico na profilaxia de endoftalmite pós-cirurgia de catarata. Os autores selecionaram quatro estudos, com 100.876 adultos e 131 casos de endoftalmite, no total. A heterogeneidade dos desenhos dos estudos e a grande variação dos regimes de uso dos antibióticos tornaram impossível a realização de metanálise. As intervenções avaliadas incluíram desde o uso de vancomicina e gentamicina na solução de irrigação versus solução de irrigação sozinha; cefuroxima intracameral versus levofloxacino tópico; uso tópico de cloranfenicol-sulfamidina versus uso tópico de antibiótico sozinha; entre outros.

Dentro do estudo European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) 2007, o uso intracameral de placebo versus o uso intracameral de cefuroxima ou moxifloxacino representou risco 4,9 vezes maior de endoftalmite, que pode ser traduzido como 80% de redução da taxa de endoftalmite com o uso intracameral de antibiótico ⁸. Ressalta-se que a endoftalmite é uma infecção rara pós-cirurgia de catarata, mas tem um potencial devastador para a visão ^{9,10}.

Herrinton et al. ¹¹ conduziram uma coorte longitudinal, observacional e controlada de cerca 315 mil facoemulsificações para identificar qual o regime profilático mais efetivo, comparando o uso intracameral de antibiótico (cefuroxima ou moxifloxacino) com a administração tópica de antibiótico (gatifloxacino, ofloxacino, polimixina-trimetropim, moxifloxacino, neomicina, gentamicina ou tobramicina). Os autores encontraram 215 casos de endoftalmite (0,07% ou 0,7 casos por 1000). O uso intracameral de antibiótico foi mais efetivo que o uso tópico de um único antibiótico (OR, 0,58; CI, 0,38-0,91). A combinação do uso intracameral com o uso tópico de gatifloxacino ou moxifloxacino não foi mais efetivo que o uso intracameral único (OR, 1,63; CI, 0,48-5,47). O uso de gatifloxacino tópico na comparação com o uso de outros antibióticos tópicos, reduziu em 42% o risco de endoftalmite; o uso de neomicina, gentamicina ou tobramicina foi menos eficaz (OR, 1,97; CI, 1,17-3,31). O risco de endoftalmite nos pacientes sem agente intracameral nesse estudo foi mais baixo do que em outros estudos (risco de endoftalmite de 0,044% no grupo intracameral e de 0,070% no grupo tópico). Esses dados foram consistentes com os do estudo ESCRS (risco de endoftalmite de 0,05% no grupo intracameral e de 0,35% no grupo controle) ⁸. Os autores concluíram que o uso do antibiótico intracameral foi mais efetivo para a prevenção de endoftalmite pós-extração de catarata do que o uso de antibiótico tópico sozinho ¹¹. O uso tópico de antibiótico não adicionou efetividade ao regime intracameral. Os autores não encontraram evidência convincente para a diferença na efetividade entre cefuroxima e moxifloxacino intracameral. Neste estudo, o moxifloxacino foi usado diretamente do frasco ou diluído com partes iguais de solução salina balanceada para se conseguir a concentração de 250 microgramas por 0,1ml. Os autores relataram que em 13 olhos de 11 pacientes a solução de cefuroxima foi aplicada intracameral com erro de formulação (9 mg) o que resultou em edema macular agudo que resolveu dentro de uma semana sem maiores consequências ¹². Foi o primeiro estudo a relatar associação do uso intracameral de cefuroxima com efeitos adversos. O aumento de resistência às fluoroquinolonas pode pesar a favor da escolha da cefuroxima, particularmente nos pacientes que foram expostos à fluoroquinolona no passado. A injeção intracameral de qualquer antibiótico pode ser menos sujeita à emergência de resistência porque a dose é única e é altamente concentrada em um espaço relativamente confinado, em contraste com o uso tópico de aplicações repetidas de doses baixas e menos efetivas ¹¹. A vancomicina, também, tem sido usada em injeção intracameral para a profilaxia de infecção, sendo efetiva contra bactérias gram-positivas. Contudo, a preocupação com a emergência de resistência a tem reservado para cerca de 1% dos pacientes que são alérgicos, tanto para penicilina/cefalosporina como para fluoroquinolona ¹³. Em conclusão, os autores recomendam a injeção intracameral de cefuroxima ou de moxifloxacino em todas as facoemulsificações. O uso apenas de um agente tópico é menos efetivo e está sujeito a erros de prescrição e de não aderência. Os aminoglicosídeos tópicos são mais ineficazes na profilaxia antibiótica para endoftalmite ¹³.

Profilaxia de endoftalmite pós-cirurgia de catarata com antibiótico intracameral

A utilização intracameral de antibióticos, no final da extração da catarata, tornou-se prática comum na Europa, sendo hoje obrigatória em vários países. Apesar do reconhecimento científico da eficácia dessa prática, ela não se tornou rotineira nos Estados Unidos (EU). A maior barreira para a sua adoção é a falta de aprovação pelo United States Food and Drug Administration-FDA de uma preparação antibiótica comercial para uso intracameral ⁴.

Três grandes estudos observacionais, um dos EU ¹⁴, outro da Índia ¹¹ e um terceiro do Irã ⁵ envolvendo cerca de 640 mil pacientes demonstraram clara associação entre o uso intracameral de antibiótico (cefuroxima, cefazolina ou moxifloxacino) no final da cirurgia de catarata e a redução de endoftalmite pós-operatória ⁴. Esses achados confirmam e contribuem para tornar ainda mais robusta a evidência obtida a esse respeito, verificada, também, no estudo multicêntrico levado a cabo pela ESCRS ^{4,8}. Esses novos estudos, abordados conjuntamente com os estudos publicados anteriormente ^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24}, mostram que o uso tópico de antibiótico representou 2,66 vezes mais risco de endoftalmite pós-operatória em comparação com o uso intracameral de antibiótico ⁴.

O uso intracameral de antibiótico teve a sua eficácia reconhecida pela Academia Americana de Oftalmologia (AAO) e, mesmo assim, o uso tópico de antibiótico é o mais comum nos EU ⁴, embora essa prática quase tenha desaparecido na Europa ⁴. Na Suécia o uso intracameral de antibiótico tornou-se universal. Na França e na Dinamarca, as autoridades governamentais conjuntamente com as sociedades oftalmológicas locais, recomendam, especificamente, o uso intracameral de antibiótico ⁴.

Os antibióticos formulados para o uso intracameral podem estar associados com novos riscos para o paciente. Um editorial recente ²⁵ abordou questões sobre os riscos de formulação inadequada de antibióticos para uso intracameral, mas não identificou efeitos adversos associados ao produto comercial formulado para uso intracameral. Ressaltou, também, que se deve manter vigilância para a

possibilidade de que os antibióticos formulados para o uso intracameral promovam resistência bacteriana. Além disso, não se pode deixar de estar atento para a possibilidade de erros na escolha do diluente, diluição e esterilização do produto. Por exemplo, o preparo para uso intracameral de cefuroxima, inicialmente destinada ao uso intravenoso, diluída com solução salina, criou uma série de riscos que poderão ser ampliados quando o conteúdo de um frasco contendo o antibiótico for fracionado para o uso em vários outros pacientes; o mesmo ocorrendo quando um frasco da solução salina for fracionado e, especialmente, se essas operações ocorrerem fora de ambiente com fluxo de ar laminado, que é o que ocorre no ambiente da sala cirúrgica ²⁵.

Baseando-se nos resultados de cerca de três milhões de cirurgias de catarata anuais nos EU, a adoção do uso intracameral de antibiótico poderia potencialmente salvar mais de dois mil olhos por ano do impacto negativo da endoftalmite pós-operatória ⁴.

O uso intracameral de antibiótico para prevenir infecção pós-operatória de catarata e de outras cirurgias intraoculares começou em 2002 ²⁶. O estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado da ESCRS ⁸ que avaliou o uso profilático do antibiótico intracameral versus tópico, avaliou 16 mil pacientes e mostrou 4,92 vezes mais risco de endoftalmite com o uso tópico do antibiótico. Esse resultado disseminou o uso intracameral na Europa, a despeito da falta de uma formulação intracameral aprovada. Posteriormente, a formulação comercial da cefuroxima para uso intraocular teve aceitação generalizada em toda a União Europeia. Curiosamente, o preço fixado foi substancialmente inferior ao preço do colírio antibiótico ⁴.

A limitação principal para a adoção do uso intracameral do antibiótico nos EU é a falta de aprovação pelo FDA de uma formulação comercial para uso intracameral ⁴. Os oftalmologistas americanos são dissuadidos do uso intracameral de antibiótico pelos riscos de demandas legais e financeiras, uma vez que o produto não é aprovado para esse uso (uso off label). A manipulação do produto na sala cirúrgica é repleta de perigos, como se discutiu acima. Nos EU, apesar de existirem farmácias licenciadas para fornecerem produtos estéreis, comumente, elas são solicitadas apenas para pacientes especiais. Recentemente, o FDA realizou inspeções em 28 farmácias autorizadas para a formulação de receitas para medicamentos estéreis e identificou violações em todas elas ²⁷. Javitt ⁴, também, aponta as seguintes barreiras: a) nenhum patrocinador comercial apresentou ao FDA uma aplicação nova da droga; b) o mínimo retorno financeiro esperado e c) marcos regulatórios que regulam estudos controlados de segurança e eficácia com a droga real que o fabricante pretender comercializar. As opiniões pessoais do FDA em relação ao mérito e limitações do estudo da ESCRS ⁵ incluem: a) a taxa de endoftalmite do grupo controle foi muito mais alta do que a esperada e excedeu a taxa observada em outros estudos realizados na União Europeia; b) o potencial de viés pelo fato de o estudo não ter sido mascarado; c) os dados não foram ajustados para a possibilidade de achados falso-positivos; d) o encerramento precoce do estudo e a análise dos resultados considerando múltiplos subgrupos; e) o baixo número de casos incidentes. Baseando-se nessas limitações, o FDA recomendou a realização de outro ensaio clínico randomizado com o produto manufaturado comercialmente para demonstrar redução significativa na taxa de endoftalmite ⁴. Os custos de um estudo com essas características provavelmente excederiam o montante de 10 mil dólares por paciente e 350 milhões de dólares para o patrocinador, além da expectativa negativa de retorno financeiro do investimento.

Neste momento existe uma adoção universal de profilaxia de endoftalmite com injeção intracameral de antibiótico no final da cirurgia de catarata, e por extensão, nas outras formas de cirurgia intraocular. Essa prática já é adotada na Europa e em número muito expressivo de países. O desafio está colocado para a AAO e FDA, que, juntos, têm o dever de, no mais breve espaço de tempo, oferecer aos pacientes americanos o melhor regime de profilaxia de endoftalmite pós-cirurgia da catarata.

No Brasil, o uso intracameral de antibiótico no final da cirurgia de catarata é, também, off label. Com o objetivo de facilitar a aceitação desta prática entre nós, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa e Catarata (ABCCR) está encaminhando carta e fundamentação sobre este tema ao Conselho Federal de Medicina para que elabore e aprove um parecer sobre a profilaxia de endoftalmite com uso intracameral de antibiótico em cirurgias intraoculares.

19. ↙ Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. J Cataract Refract Surg. 2012;38:2054-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.09.004>
20. ↙ Shorstein NH, Winthrop KL, Herrington LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. J Cataract Refract Surg. 2013;39:8-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.07.031>
21. ↙ Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. J Cataract Refract Surg. 2013;39:15-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.10.037>
22. ↙ Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-Del-Campo MC, Andrés-Alba Y, Arias-Puente A. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2013;39:1399-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.03.031>
23. ↙ Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, Akura J, Inoue Y. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. J Cataract Refract Surg. 2013;39:1702-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.05.036>
24. ↙ Sharma S, Sahu SK, Dhillon V, Das S, Rath S. Reevaluating intracameral cefuroxime as a prophylaxis against endophthalmitis after cataract surgery in India. J Cataract Refract Surg. 2015;41:393-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.05.038>
25. ↙ ↙ Schimel AM, Alfonso EC, Flynn HW Jr. Endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: are intracameral antibiotics necessary? JAMA Ophthalmol. 2014;132:1269-70. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2052>
26. ↙ Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2002;28:977-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350\(01\)01269-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(01)01269-X)
27. ↙ United States Food and Drug Administration [Internet]. Summary: 2013 FDA Pharmacy Inspection Assignment [cited 2015 Nov 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm347722.htm>



Milton Ruiz Alves

<http://orcid.org/0000-0001-6759-5289>

<http://lattes.cnpq.br/6210321951145266>



Gustavo Victor de Paula Baptista

<http://orcid.org/0000-0003-3241-2846>

<http://lattes.cnpq.br/4851190387659602>



Pedro Carlos Carricondo

<http://orcid.org/0000-0002-2916-205X>

<http://lattes.cnpq.br/1871882988389691>



Ricardo Menon Nose

<http://orcid.org/0000-0003-4546-6958>

<http://lattes.cnpq.br/5286249850693953>

Patronos CBO 2017

Alcon A Novartis
Division


Allergan

Johnson & Johnson
VISION CARE COMPANIES


GENOM
OF TALMOLOGIA

 **LATINO FARMA**