

# Avaliação clínica do tratamento tópico das úlceras de córnea bacterianas com ciprofloxacina a 0,3%<sup>+</sup>

*Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis*

Cesar Moreira Sampaio <sup>(1)</sup>

Milton Ruiz Alves <sup>(2)</sup>

Newton Kara José <sup>(3)</sup>

Christiane Farini Sciamarella <sup>(4)</sup>

## RESUMO

Foi realizado um estudo clínico, prospectivo, envolvendo 30 pacientes com úlcera de córnea bacteriana cultura positiva, tratados aleatoriamente com colírio de ciprofloxacina a 0,3% ou com colírios fortificados de cefalotina (50 mg/ml) e gentamicina (14 mg/ml). O tratamento com ciprofloxacina alcançou 86,7% de cura enquanto os pacientes tratados com a associação dos antibióticos fortificados alcançou 80% de cura. Não ocorreram efeitos adversos graves com nenhum dos regimes terapêuticos utilizados. Estes achados sugerem que, nas condições desse estudo, a ciprofloxacina a 0,3% é efetiva como agente único para o tratamento de úlcera de córnea bacteriana.

**Palavras-chave:** Córnea; Úlcera bacteriana; Antimicrobiano.

## INTRODUÇÃO

O exame bacterioscópico e citológico do material da úlcera obtido por raspado nem sempre fornece subsídios suficientes para servir de base para a escolha inicial do antibiótico <sup>1</sup>.

Sabe-se que, tanto bactérias gram-positivas quanto gram-negativas podem causar ulcerações corneanas graves. A terapêutica antibiótica inicial deverá cobrir virtualmente todas as bactérias. A maioria das autoridades recomendam o uso mínimo de dois antibióticos fortificados até que o agente causal e sua sensibilidade ao antibiótico seja documentada <sup>1,2,3,4</sup>.

Tratá-las com um único agente antibacteriano, pressupõe que se tenha disponível um antibiótico de uso oftalmológico de amplo espectro que seja eficaz e seguro. A ciprofloxacina é efetiva *in vitro* contra *S. aureus* e estafilococos coagulase negativos, *Streptococcus pneumoniae* e *Strep-*

*tococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus*, *Moraxella* e a maioria dos bacilos entéricos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* <sup>4,5,6</sup>. Concentrações corneanas eficazes de ciprofloxacina podem ser conseguidas e mantidas através da via tópica <sup>7</sup>. Efeitos colaterais com o seu uso são raros e desaparecem sem tratamento <sup>4,6,8,9</sup>. LEIBOWITZ <sup>4</sup> num estudo clínico prospectivo multicêntrico de casos de ceratite bacteriana com cultura positiva, confirmou a eficácia clínica e segurança do uso tópico da ciprofloxacina a 0,3 % contra dois esquemas terapêuticos adotados, que consistiam da associação de dois antibióticos fortificados: cefazolina (33 mg/ml) e gentamicina (14 mg/ml) ou tobramicina (14 mg/ml). Concluiu que a ciprofloxacina 0,3 % foi segura e efetiva como agente único para o tratamento de ceratites bacterianas.

O objetivo deste trabalho é comparar a eficácia clínica e segurança do

<sup>+</sup> Colírio contendo ciprofloxacina 0,3% cedido pelo Laboratório Frumstost.

<sup>(1)</sup> Residente de terceiro ano da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

<sup>(2)</sup> Médico Assistente Doutor.

<sup>(3)</sup> Professor Adjunto da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da USP e Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas.

<sup>(4)</sup> Residente de segundo ano.

**Endereço para correspondência:** Milton Ruiz Alves, R. Luiz Coelho, 308, conj. 15-16, CEP: 01309-000 - S.Paulo.

uso tópico da ciprofloxacina 0,3% com a associação de cefalotina (50 mg/ml) e gentamicina (14mg/ml) no tratamento de ceratites bacterianas, na cidade de São Paulo.

#### PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo clínico, prospectivo, envolvendo 44 pacientes admitidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período compreendido entre abril de 1993 e março de 1994. Os pacientes foram submetidos ao estudo microbiológico através de colheita de material da úlcera corneana que serviu para avaliação do esfregaço em lâmina (coloração de Gram e Leishmann) e de cultura (agar sangue, agar chocolate e agar Sabourand) e antibiograma.

Avaliou-se o tamanho da ulceração (área sem epitélio e de infiltração estromal) para o acompanhamento da evolução.

Os pacientes foram submetidos aleatoriamente a um dos tratamentos: uso tópico de ciprofloxacina a 0,3% (uma gota a cada 15 minutos nas primeiras 12 horas, uma gota cada 30 minutos completando as primeiras 24 horas, uma gota a cada hora no segundo dia, uma gota a cada duas horas no terceiro dia e prosseguindo-se com uma gota a cada três horas por tempo não inferior a 14 dias) ou dos colírios fortificados de cefalotina (50 mg/ml) e de gentamicina (14 mg/ml) que foram empregados alternativamente, sendo que de cada um deles foi instilada uma gota a cada hora nas 24 horas iniciais, uma gota a cada duas horas nas 24 horas seguintes, e prosseguindo-se a cada quatro horas por tempo determinado pela evolução do quadro clínico. Todos os pacientes foram medicados com colírio de atropina a 1%, uma gota quatro vezes ao dia e os casos que apresentavam necrose corneana receberam, também,

colírio de acetil-cisteína a 10%, instilando-se uma gota a cada quatro horas.

Foi considerado curado o paciente que apresentou completa reepitelização da lesão sem sinais de infecção; inalterado com reepitelização incompleta e evidência de infecção presente, e piorado com aumento no diâmetro ou profundidade da ulceração em presença de sinais de infecção ativa.

Todos os pacientes foram utilizados para o estudo de segurança, mas apenas os que apresentaram cultura positiva foram empregados para o estudo de eficácia dos esquemas terapêuticos empregados.

#### RESULTADOS

Dos 44 pacientes com úlcera de córnea presumivelmente bacteriana, 30 (68,2 %) apresentaram cultura positiva para bactéria e foram selecionados para o estudo de eficácia clínica e microbiológica. Em 15 desses pacientes foi possível identificar os seguintes fatores predisponentes associados ao desencadeamento das ulcerações corneanas bacterianas: trauma prévio com vegetal (três casos), trauma com agulha, com bola e com vidro (um caso, cada); uso de lente de contato hidrofílica (três casos) e uso de lente de contato gás permeável para afacia, edema corneano pseudofácico, conjuntivite papilar gigante, retirada de ponto pós-ceratoplastia penetrante, uso de colírio anestésico e ceratopatia de exposição por seqüela de paralisia facial (um caso, cada).

Dos 15 pacientes tratados com ciprofloxacina a 0,3 %, oito eram do sexo masculino, em oito o olho direito foi o acometido, e apresentavam idade variando de 2 a 79 anos, sendo que sete deles apresentavam 50 ou mais anos. Neste grupo, seis pacientes apresentaram o maior diâmetro da ulceração entre 2 e 4 mm e nos outros nove casos além de 4 mm. Compuse-

ram o grupo controle, os outros 15 pacientes tratados com os colírios fortificados de gentamicina (14 mg/ml) e cefalotina (50mg/ml). Destes, nove pacientes eram do sexo masculino, em oito o olho direito foi o acometido, e apresentavam idade variando de 10 a 67 anos, sendo que sete deles tinham idade igual ou superior a 50 anos. Neste grupo, o diâmetro das ulcerações, em sete úlceras foi avaliado entre 2 e 4 mm e maior que 4 mm nos outros oito casos.

Dos pacientes com cultura negativa, sete foram tratados com ciprofloxacina e os outros oito com os colírios fortificados (um deles teve como medicação associada pimaricina e ketoconazol).

No exame do material de esfregaço, corado pelo Gram e pelo Leish-

TABELA 1  
Bactérias isoladas das úlceras corneanas  
(pré-tratamento)

| tratamento  | agente   | Nº de culturas   |
|---|--|------------------|
| ciprofloxacina                                    | <i>S. aureus</i>                               | 2                |
|   | <i>S. aureus</i> +<br><i>Flavobacterium sp</i> | 1                |
|   | <i>S. epidermidis</i>                          | 3                |
|   | <i>P. aeruginosa</i>                           | 3                |
|   | <i>S. pneumoniae</i>                           | 1                |
|   | <i>S. viridans</i>                             | 2                |
|   | <i>Moraxella sp</i>                            | 1                |
|   | <i>M. morgani</i>                              | 1                |
|   | <i>S. flexneri</i>                             | 1                |
|   | controle*                                      | <i>S. aureus</i> |
| <i>S. epidermidis</i>                             |  | 3                |
| <i>S. pneumoniae</i>                              |  | 1                |
| <i>S. pneumoniae</i> +<br><i>S. agalactiae</i>    |  | 1                |
| <i>S. viridans</i>                                |  | 1                |
| <i>E. faecalis</i>                                |  | 1                |
| <i>P. aeruginosa</i>                              |  | 2                |
| <i>S. marcescens</i>                              |  | 1                |
| <i>S. beta hemolítico</i> +<br><i>E. faecalis</i> |  | 1                |

\* gentamicina e cefalotina fortificados.

*Avaliação clínica do tratamento tópico das  
úlceras de córnea bacterianas com  
ciprofloxacina a 0,3%*

mann, constatou-se presença de bactérias em 20 (66,7%) dos pacientes com cultura positiva e na maioria das lâminas foram encontrados neutrófilos degenerados. O exame do material de esfregaço obtido dos 14 pacientes com cultura negativa não detectou bactérias em 9 deles (64,3%), e encontrou bactérias nos outros casos, detectando também em um deles presença de leveduras.

As bactérias isoladas das culturas dos materiais obtidos das ulcerações corneanas estão relacionadas na Tabela 1.

Os resultados obtidos das avaliações de sensibilidade *in vitro* das cepas de bactérias aos antibióticos testados estão na Tabela 2.

Enquanto no grupo tratado com ciprofloxacina 12 dias foi a média de tempo em que se deu a reepitelização completa, no grupo controle ela aconteceu em 12,5 dias. A medicação antibiótica foi descontinuada cerca de sete dias depois da cicatrização da lesão.

Os resultados da avaliação de efi-

| medicação \ úlcera | total |   | curado |        | inalterado |        | piorado |        |
|--------------------|-------|---|--------|--------|------------|--------|---------|--------|
|                    | N     | % | N      | %      | N          | %      | N       | %      |
| ciprofloxacina     | 15    |   | 13     | (86,7) |            |        | 2       | (13,3) |
| controle           | 15    |   | 12     | (80,0) | 1          | (6,7)* | 2       | (13,3) |

\* tratado posteriormente com ciprofloxacina e curado.  
Teste exato de Fisher p = 0,8352

cácia dos regimes terapêuticos empregados estão na tabela 3. Um dos pacientes do grupo controle, com cultura positiva para *Moraxela sp*, tratado inicialmente sem melhora com os colírios fortificados, teve a terapêutica mudada para ciprofloxacina no quinto dia e evoluiu com reepitelização da lesão no décimo dia. Dos pacientes que evoluíram com piora, dois deles foram submetidos a recobrimento conjuntival e os outros dois a ceratoplastia parcial penetrante (três por descemetocle e outro por perfuração corneana).

Nenhum dos pacientes apresentaram reações adversas graves. No grupo tratado com ciprofloxacina um paciente apresentou um precipitado cristalino branco na área de ulceração que desapareceu antes da total reepitelização da lesão.

#### COMENTÁRIOS

Neste estudo houve maior incidência de ulceração no sexo masculino e em pessoas com mais de 50 anos. Fatores predisponentes foram identificados na metade dos casos.

As bactérias isoladas das ulcerações corneanas foram *S. aureus* (7 cepas); *S. epidermidis* (6 cepas); *P. aeruginosa* (5 cepas); *S. pneumoniae* e *S. viridans* (3 cepas, cada); *E. faecalis* (2 cepas); *S. beta hemolítico*, *Moraxela sp*, *M. morgani*, *Shigella flexneri*, *Flavobacterium sp*, *S. agalactiae* e *S. marcescens* (uma cepa cada). Como neste estudo, os agentes *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. pneumoniae* foram as bactérias mais frequentemente isoladas de úlceras de córnea em laboratório de referência, na cidade de São Paulo<sup>10,11</sup>.

A avaliação microbiológica inicial (esfregaço em lâmina com coloração pelo Gram e Leishmann) constatou presença de bactérias em 66,7% dos pacientes com cultura positiva. Para JONES<sup>2</sup> esta avaliação com o emprego das colorações pelo método de Gram e Giemsa constitui recurso relativamente válido para detectar a presença

**TABELA 2**

Resultados das avaliações de sensibilidade *in vitro* das cepas de bactérias aos antibióticos testados.

| Ag. etiológico            | ciprofloxacina |               | gentamicina  |               | cefalotina   |               |
|---------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|                           | N/S            | %             | N/S          | %             | N/S          | %             |
| <i>S. aureus</i>          | 7/5            |               | 7/5          |               | 5/3          |               |
| <i>S. epidermidis</i>     | 6/6            |               | 6/5          |               | 4/3          |               |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 2/2            |               | 2/2          |               | 3/2          |               |
| <i>S. viridans</i>        | 1/1            |               | 1/1          |               | 2/2          |               |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 4/3            |               | 4/2          |               | 3/1          |               |
| <i>Moraxela sp</i>        | 1/1            |               | 1/1          |               | 1/1          |               |
| <i>M. morgani</i>         | 1/1            |               | 1/0          |               | 1/0          |               |
| <i>E. faecalis</i>        | 1/1            |               | 1/1          |               | 2/1          |               |
| <i>Flavobacterium sp</i>  | 1/1            |               | 1/1          |               | -            |               |
| <i>S. agalactiae</i>      | 1/1            |               | 1/1          |               | 1/1          |               |
| <i>S. marcescens</i>      | 1/1            |               | 1/1          |               | -            |               |
| <i>S. flexneri</i>        | 1/1            |               | 1/1          |               | 1/1          |               |
| <i>S. beta-hemolítico</i> | -              |               | -            |               | 1/1          |               |
| <b>TOTAL</b>              | <b>27/24</b>   | <b>(88,9)</b> | <b>27/21</b> | <b>(77,8)</b> | <b>24/16</b> | <b>(66,7)</b> |

N: número total de cepas; S: número de cepas sensíveis.

e o tipo geral do organismo presente no esfregaço em lâmina. Nos seus casos de ceratite bacteriana, a coloração pelo Gram identificou corretamente o organismo responsável em 75% dos casos de infecção por agente único e em 37% dos casos de infecções mistas (média de 61 %).

As culturas foram positivas em 68,2% dos pacientes admitidos neste estudo. A sensibilidade *in vitro* das cepas de bactérias aos antibióticos testados mostrou 88,9% de sensibilidade à ciprofloxacina, 77,8% à gentamicina e 66,7% à cefalotina.

A média de tempo decorrido do início da terapêutica à completa reepitelização dos casos que evoluíram para a cura alcançou 12 dias nos casos tratados com ciprofloxacina e 12,5 dias nos casos controles.

Com relação a eficácia clínica, 86,7% dos casos tratados com ciprofloxacina evoluíram para cura contra 80% dos casos do grupo controle. Esta diferença não resultou significativa. Ainda, um dos pacientes do grupo controle que permanecia inalterado, no quinto dia de seguimento teve os colírios fortificados trocados por ciprofloxacina e evoluiu para cicatrização no décimo dia.

Não foram constatadas em nenhum dos grupos reações adversas graves. Apenas um dos pacientes tratados com ciprofloxacina apresentou um depósito cristalino branco superficial na área de ulceração que desapareceu ainda durante a reepitelização da lesão.

Concluimos desse estudo clínico que o uso de ciprofloxacina a 0,3%, em relação ao emprego dos colírios fortificados, atingiu os objetivos desejados de cura das ulcerações bacterianas sem retardar o tempo de reepitelização, com segurança e tolerância por parte dos pacientes.

O uso tópico de ciprofloxacina como agente antibacteriano único para tratamento inicial de úlceras corneanas bacterianas, contribui para uma maior aderência do paciente ao regime terapêutico, requer utilização de menos medicação com redução de custos, e dispensa a necessidade de se manipular a preparação de soluções de antibióticos fortificados, o que poderia levar a erros e a complicações nos seus usos<sup>12</sup>.

#### SUMMARY

*A prospective clinical study was conducted in 30 culture-proven cases of bacterial keratitis treated with ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution or with fortified cephalothin (50 mg/ml) and fortified gentamicin (14 mg/ml). Treatment with ciprofloxacin yielded a 86.7% success rate. The other therapeutic regimen yielded a 80% success rate. No serious side effects accompanied ciprofloxacin administration. These findings suggest that under the conditions of the report ciprofloxacin 0.3 % is safe and effective as a single agent for the treatment of bacterial keratitis.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. LEIBOWITZ, H. M. - Preface. *Am. J. Ophthalmol.*, 112 (suppl.): 1S, 1991.
2. JONES, D. B. - Strategy for the initial management of suspected microbial keratitis. In: **Symposium on medical and surgical diseases of the cornea.** Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. The C. V. Mosby Co., St. Louis. 1980, p. 86-119.
3. HYNDIUK, R. A.; SKORICH, D. N.; BURD, E. M. - Bacterial Keratitis. In: **Infections of the eye.** Eds. Tabbara, K. F.; Hyndiuk, R. A. Little, Brown and Co. Boston, 1986, p. 303-30.
4. LEIBOWITZ, H. M. - Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for the treatment of bacterial keratitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 112 (suppl.): 34S-45S, 1991.
5. O'BRIEN, T. P.; SAWUSCH, M. R.; DICK, J. D.; GOTTSCH, J. D. - Topical ciprofloxacin treatment of Pseudomonas Keratitis in rabbits. *Arch. Ophthalmol.*, 106:1444-6, 1988.
6. NEU, H. - Microbiologic aspects of fluoroquinolones. *Am. J. Ophthalmol.*, 112 (suppl.): 15S-24S, 1991.
7. McDERMOTT, M. L.; TRAN, T. D.; COWDEN, J. W. - Corneal stromal penetration of topical ciprofloxacin in humans. *Ophthalmology*, 100: 197-200, 1993.
8. ALVES, M. R.; KARA JOSÉ, N. - Estudo comparativo da eficácia clínica e microbiológica da ciprofloxacina 0,3% e da tobramicina 0,3% no tratamento de conjuntivites bacterianas agudas. *Rev. Bras. Oftalmol.*, 52: 371-77, 1993.
9. MILANI, J. A. A.; ALVES, M. R. - Precipitado cristalino branco e uso tópico de diversas concentrações de ciprofloxacina em defeitos epiteliais em coelhas. *Rev. Bras. Oftalmol.*, (em publicação).
10. LIMA, A. L. H.; NISHI, M.; LOTTEMBERG, C. L.; GUIDUGLI, T. - Úlcera de córnea em serviço de referência. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 51: 118-120, 1988.
11. WAKISAKA, E.; FERREIRA, M. A.; ROCHA, F. J.; FREITAS, L. L.; GUIDUGLI, T.; LIMA, A. L. H. - Cultura de material provindo de úlceras de córnea em laboratório de referência. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 53:196-200, 1990.
12. BOWE, B. E.; SYNDER, J. M.; EIFERMAN, R. A. - An *in vitro* study of the potency and stability of topical fortified aminoglicosídeos. *Am. J. Ophthalmol.*, 111: 686-9, 1990.