

# Avaliação do colírio de brimonidina 0,2% em comparação à nafazolina 0,025% + feniramina 0,3% nas cirurgias de estrabismo

Evaluation of 0.2% brimonidine eye drops compared to 0.025% naphazoline + 0.3% pheniramine in strabismus surgery

Luíza Marchesini Peixoto<sup>1</sup> , Flávia Pereira Chaves<sup>1</sup> , Renata Santos Alves<sup>1</sup> , Celso Lopez Fernandez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Departamento de Oftalmologia, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

**Como citar:** Peixoto LM, Chaves FP, Alves RS, Fernandez CL. Avaliação do colírio de brimonidina 0,2% em comparação à nafazolina 0,025% + feniramina 0,3% nas cirurgias de estrabismo. Rev Bras Oftalmol. 2024;83:e0009.

**doi:** <https://doi.org/10.37039/1982.8551.20240009>

## Descritores:

Estrabismo; Tartarato de brimonidina; Hiperemia; Hemorragia, Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos

## Keywords:

Strabismus; Brimonidine tartrate; Hyperemia; Hemorrhage; Ophthalmologic surgical procedures

**Recebido:**  
18/7/2023

**Aceito:**  
12/12/2023

## Autor correspondente:

Luíza Marchesini Peixoto  
Rua Paraná, 137 – Brás  
CEP: 03041-010 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: luizampeixoto@hotmail.com

**Instituição de realização do trabalho:**  
Setor de Estrabismo, Departamento de Oftalmologia, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

**Fonte de auxílio à pesquisa:**  
não financiado.

**Conflitos de interesse:**  
não há conflitos de interesses.



Copyright ©2024

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito do colírio de brimonidina 0,2% na redução da hiperemia e do sangramento ocular durante as cirurgias de estrabismo, em comparação com o colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3%.

**Métodos:** Foram avaliados 14 pacientes com estrabismo e indicação de correção cirúrgica bilateral. Foi instilado antes do procedimento, de forma aleatória, um colírio em cada olho dos pacientes avaliados. A análise subjetiva da hiperemia conjuntival e do sangramento perioperatório foi realizada de forma duplo-cega, por dois cirurgiões. A avaliação objetiva do nível de hiperemia conjuntival foi realizada por análise das imagens obtidas por meio do software ImageJ®.

**Resultados:** A análise de modelos multivariados de efeito misto indicou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação à hiperemia (avaliador 2) e ao sangramento intraoperatório (avaliadores 1 e 2), com maiores escores nos casos tratados com colírio de nafazolina + feniramina. Entretanto, não houve diferença estatística na análise objetiva realizada por meio da saturação de cores obtidas pelo programa ImageJ®.

**Conclusão:** O colírio de brimonidina pode ser superior ao colírio de nafazolina + feniramina na redução do sangramento, levando-se em conta apenas a análise subjetiva.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effect of 0.2% brimonidine eye drops in reducing hyperemia and ocular bleeding during strabismus surgeries, in comparison with 0.025% naphazoline + 0.3% pheniramine eye drops.

**Methods:** Fourteen patients with strabismus and indication for bilateral surgical correction were evaluated. Before the procedure, the eye drops were instilled randomly in each eye of the evaluated patients. The subjective analysis of conjunctival hyperemia and perioperative bleeding was performed in a double-blind manner, by 02 surgeons. The objective assessment of the level of conjunctival hyperemia was performed by analyzing the images obtained using the ImageJ® software.

**Results:** The analysis of multivariate mixed effect models indicated statistically significant differences between the groups in relation to hyperemia (rater 2) and intraoperative bleeding (raters 1 and 2) with higher scores in cases treated with naphazoline + pheniramine eye drops. However, there were no statistically significant differences in the objective analysis of color saturation obtained by the ImageJ® program.

**Conclusion:** Brimonidine eye drops may be superior to naphazoline + pheniramine eye drops in reducing bleeding, taking into account the subjective analysis only.

## INTRODUÇÃO

Nas cirurgias de estrabismo existe uma preocupação com a redução do sangramento peroperatório, visto que o sangramento dos vasos da superfície ocular durante essas cirurgias interfere na visualização dos detalhes anatômicos, e a hemostasia completa é essencial para otimizar os resultados cirúrgicos, assim como melhorar o conforto do paciente e o aspecto estético da conjuntiva no pós-operatório.<sup>(1)</sup>

A adrenalina tópica (epinefrina) diluída e o agonista alfa-1-adrenérgico (fenilefrina) são medicações comumente utilizadas no início das cirurgias de estrabismo para melhora da hemostasia. Entretanto, o uso da adrenalina tópica traz várias desvantagens. Primeiro, se absorvido sistemicamente pela mucosa nasofaríngea, pode causar efeitos colaterais cardiovasculares, como taquicardia e aumento da pressão arterial. Esses efeitos colaterais podem ser indesejáveis em pacientes com fatores de risco cardiovascular. Em segundo lugar, na cirurgia de estrabismo com suturas ajustáveis, a dilatação concomitante da pupila (via receptores  $\alpha_1$ ) e a leve inibição da acomodação (via receptores  $\beta_2$ ) podem prejudicar a capacidade do paciente de cumprir as tarefas de fixação necessárias para uma avaliação precisa do alinhamento ocular no peroperatório e no pós-operatório imediato. Além disso, mesmo em cirurgias gerais, a miídrise pode dificultar a análise do resultado (perda de referência do desvio pelo tamanho da pupila) e da necessidade de ajustes intraoperatórios. A fenilefrina, por outro lado, não atua nos receptores beta-adrenérgicos e, portanto, não tem efeito sobre a acomodação. No entanto, ainda induz miídrise com diminuição da profundidade de campo e aumento das aberrações oculares. Isso, por sua vez, pode interferir na capacidade de ver claramente alvos distantes e próximos para produzir uma resposta acomodativa apropriada. Além disso, pode causar os mesmos efeitos colaterais sistêmicos que a adrenalina em indivíduos suscetíveis, como pacientes adultos/idosos com estrabismo.<sup>(1)</sup>

Alguns estudos têm proposto uso da brimonidina tópica pré ou intraoperatória na tentativa de redução da hiperemia ou hemorragia conjuntival em cirurgia refrativa,<sup>(2)</sup> de vitrectomia,<sup>(3)</sup> de catarata<sup>(4)</sup> ou de estrabismo.<sup>(5)</sup>

O tartarato de brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico que é utilizado para reduzir a pressão intraocular nos tratamentos de glaucoma, mas quando administrado no peroperatório de cirurgias oculares, pode reduzir hiperemia e hemorragia subconjuntival.<sup>(3)</sup>

A nafazolina é um agonista alfa-adrenérgico utilizado como vasoconstrictor e a feniramina é um anti-histamínico anti-H<sub>1</sub>. A associação dessas medicações promove melhora da hiperemia ocular.

Este estudo teve o objetivo de avaliar o efeito do colírio de brimonidina peroperatório na profilaxia de hiperemia e o sangramento ocular nas cirurgias de estrabismo, em comparação com associação de colírio (nafazolina + feniramina), já utilizado na oftalmologia para redução de hiperemia ocular. O fato de comparar com uma medicação que também proporciona redução da hiperemia, por ser vasoconstrictora, visa minimizar o viés da avaliação dos cirurgiões que classificarão a hiperemia e o sangramento ocular, assim como avaliar se a brimonidina apenas reduz hiperemia conjuntival pré-operatória ou também contribui realmente para a redução do sangramento intraoperatório.

O estudo justifica-se por buscar uma medicação com riscos mínimos e de baixo custo que contribua para a redução do sangramento intraoperatório nas cirurgias de estrabismo, proporcionando maior agilidade no tempo cirúrgico e minimização dos sintomas do paciente no pós-operatório, além da melhora do aspecto estético ocular e do tempo de recuperação cirúrgica.

## MÉTODOS

Trata-se de ensaio clínico randomizado duplo-cego. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC.

Foram avaliados pacientes portadores de estrabismo, examinados no ambulatório de estrabismo do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC e operados no Hospital Estadual Mário Covas no período de 3 meses (julho a outubro de 2022) com indicação cirúrgica de correção do desvio em ambos os olhos.

Foram selecionados, aleatoriamente, 14 pacientes que estavam com cirurgias agendadas no período do estudo e se enquadravam nos critérios de inclusão. Nenhum deles se recusou a participar. Foram excluídos do estudo os pacientes que realizaram cirurgias no mesmo período, mas que apresentaram pelo menos um dos critérios de exclusão. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgias sob anestesia geral.

Os critérios de inclusão no estudo foram indicação de cirurgia bilateral e simétrica (mesmos músculos abordados em cada olho), peso mínimo de 20kg e idade mínima de 6 anos (devido aos efeitos colaterais da brimonidina tópica em crianças menores).<sup>(5)</sup>

Os critérios de exclusão do estudo foram pacientes com idade menor do que 6 anos e peso menor do que 20kg, reoperações e indicação de cirurgia de correção do estrabismo em apenas um dos olhos ou cirurgias assimétricas.

Todos os pacientes foram esclarecidos a respeito dos procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (maiores e responsáveis) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (menores), CAEE 58949522.0.0000.0082.

Foram selecionados, de forma aleatória, os olhos que receberam o colírio de brimonidina 0,2% e o colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3%, sendo que cada olho operado, em cada paciente, recebeu um dos tipos dos colírios. Uma pessoa não participante do estudo transferiu os colírios para frascos idênticos (identificados como Colírio 1 e Colírio 2), de forma que os avaliadores não soubessem qual medicação estaria sendo instilada em cada olho do paciente; e uma randomização dos colírios instilados em cada participante do estudo foi realizada por meio de uma planilha do Excel®. A primeira gota dos colírios foi instilada, de forma mascarada, 15 minutos antes do procedimento, e uma gota complementar foi instilada 5 minutos antes do início do procedimento (de acordo com o protocolo de dosagem Norden).<sup>(2)</sup>

Após 15 minutos da instilação da primeira gota, foram obtidas imagens de ambos os olhos do paciente, a uma distância padronizada de 15cm, antes do início do procedimento.

Após a instilação dos colírios, antes do início do procedimento, os dois cirurgiões mais experientes presentes na cirurgia classificaram, de forma duplo-cega, a hiperemia conjuntival, por meio da avaliação de todos os quadrantes, de ambos os olhos em ausente (0), leve (1+), moderada (2+), intensa (3+).

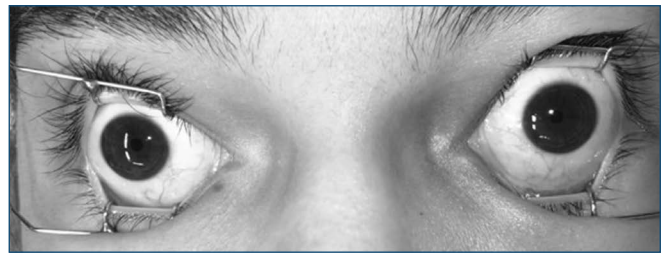
Após o término do procedimento, os mesmos cirurgiões classificaram, por meio de análise subjetiva (ou seja, de acordo com o acompanhamento do procedimento), de forma duplo-cega, o sangramento intraoperatório de ambos os olhos em leve (1+), moderado (2+) e intenso (3+).

A avaliação objetiva da hiperemia conjuntival foi realizada pela análise das imagens, por meio do software ImageJ®, o qual atua no processamento de imagem com intensidade de cinza dos *pixels*. Com isso, a análise dos vasos sanguíneos e do nível de hiperemia dos olhos foi realizada em escala de cinza. Para tal análise, as imagens foram convertidas inicialmente em 8 bits de profundidade e iluminação (Figuras 1 e 2). Em seguida, foi utilizada a ferramenta *polygon selections*, para demarcação da área a ser analisada. Foram definidas as medidas, na ferramenta *analyze*, de modo a mensurar o valor médio da saturação de cinza (correspondendo à intensidade da hiperemia), bem como seu valor máximo e mínimo.

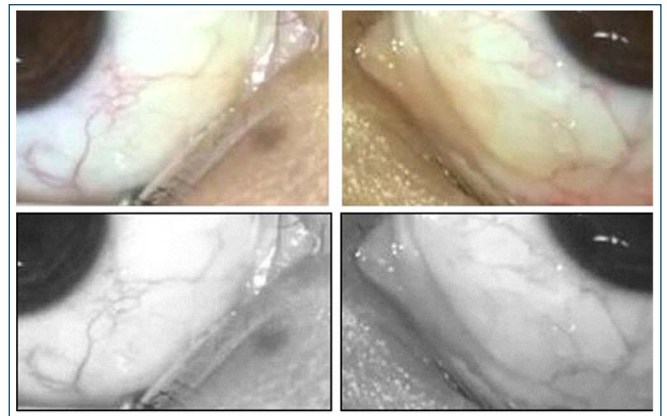
Apenas após concluído o resultado do estudo, os pesquisadores e avaliadores souberam que o Colírio 1 correspondia à brimonidina 0,2% e Colírio 2 à nafazolina 0,025% + feniramina 0,3%.



**Figura 1.** Registro iconográfico de ambos os olhos após uso dos colírios em estudo.



**Figura 2.** Demonstração da imagem 1 em 8 bits de profundidade de iluminação.



**Figura 3.** Imagem ampliada dos vasos sanguíneos e hiperemia de ambos os olhos, bem como suas correspondentes imagens em 8 bits.

## RESULTADOS

Dos 14 pacientes avaliados neste estudo, 9 (64,29%) eram do sexo feminino, com média de idade de 16,21 anos (Tabela 1). A média de músculos operados por olho foi de  $1,57 \pm 0,51$ .

**Tabela 1.** Característica da amostra

Sexo	
Masculino	5 (35,71)
Feminino	9 (64,29)
Idade	16,21 ± 9,53 (14)

Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão (mediana).

A tabela 2 mostra o comparativo dos desfechos entre os dois grupos de colírios.

A análise de modelos multivariados de efeito misto indica diferenças estatisticamente significantes entre

**Tabela 2.** Comparativos dos desfechos entre os dois grupos de colírios por meio de modelos multivariados de efeito misto

	Colírio 1	Colírio 2	Valor de p
<b>Hiperemia</b>			
Avaliador 1	0,21±0,43 (0)	0,50±0,65 (0)	0,018
Avaliador 2	0,36±0,63 (0)	0,57±0,65 (0,5)	0,151
<b>Sangramento</b>			
Avaliador 1	1,43±0,51 (1)	1,92±0,62 (2)	0,003
Avaliador 2	1,21±0,43 (1)	1,57±0,51 (2)	0,029
Saturação (Image J®)	196,30±52,81 (209,71)	206,68±15,18 (210,60)	0,463

Resultados expressos por média ± desvio-padrão (mediana).

os grupos em relação à hiperemia (avaliador 2) e ao sangramento intraoperatório (ambos avaliadores 1 e 2) com maiores escores nos casos tratados com Colírio 2. Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significantes na análise objetiva realizada por meio da saturação de cores obtidas pelo programa ImageJ®.

A tabela 3 mostra a análise de frequências dos desfechos sendo tratados categoricamente. A análise das frequências de resposta categorizada por meio do teste exato de Fisher indicou não haver diferenças nos desfechos de acordo com o tipo de colírio ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3.** Análise das frequências de resposta categorizada por meio do teste exato de Fisher

	Colírio 1	Colírio 2	Valor de p
<b>Hiperemia avaliador 1</b>			
0	11 (78,57)	8 (57,14)	0,420
1	3 (21,43)	5 (35,71)	
2	0	1 (7,14)	
3	0	0	
<b>Hiperemia avaliador 2</b>			
0	10 (71,43)	7 (50,00)	0,695
1	3 (21,43)	6 (42,86)	
2	1 (7,14)	1 (7,14)	
3	0	0	
<b>Sangramento avaliador 1</b>			
1	8 (57,14)	3 (21,43)	0,071
2	6 (42,86)	9 (64,29)	
3	0	2 (14,29)	
<b>Sangramento avaliador 2</b>			
1	0	0	0,060
2	11 (78,57)	6 (42,86)	
3	3 (21,43)	8 (57,14)	

Resultados expressos por n (%).

## DISCUSSÃO

O tartarato de brimonidina é um agonista seletivo do receptor alfa-2-adrenérgico, atualmente comercializado como solução oftálmica de 0,1 a 0,2% para o tratamento da hipertensão ocular. Além disso, tem propriedade vasoconstritora, sem causar midríase, por não atuar nos receptores alfa.<sup>(1)</sup>

Muitos estudos analisaram apenas a brimonidina na redução da hiperemia, sem a análise do sangramento e

sem comparação a outras drogas.<sup>(1,3,5)</sup> Outros estudos semelhantes analisaram a brimonidina e a fenilefrina nas cirurgias de estrabismo, em comparação a um grupo placebo, sendo essas drogas consideradas superiores ao placebo e igualmente eficazes entre si, em relação à redução do sangramento intraoperatório.<sup>(6,7)</sup> Outro estudo avaliou o uso da brimonidina peroperatória, em comparação a um grupo de pacientes sem uso de outras medicações e analisou a hiperemia e o sangramento intraoperatório por critérios objetivos (uso do *software* ImageJ® para avaliação da hiperemia e necessidade do uso de cautério para quantificar sangramento), tendo como resultado menor incidência de hiperemia e sangramento no grupo no qual foi utilizada a brimonidina.<sup>(8)</sup>

A nafazolina apresenta atividade simpatomimética, embora não seletiva, ou seja, esse fármaco pode atuar tanto nos receptores alfa quanto nos receptores beta-adrenérgicos. Assim, quando ligada aos receptores alfa-adrenérgicos pode causar vasoconstricção local e midríase; e quando ligada aos receptores beta-adrenérgicos e ocasiona efeitos adversos sistêmicos, como vasodilatação secundária ou de reflexo, taquicardia, broncodilatação e aumento da lipólise, os quais são raros nas formulações tópicas.<sup>(9)</sup> Em nosso estudo, entretanto, nenhum paciente avaliado apresentou midríase com a instilação do colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3%, evitando o viés na análise mascarada dos colírios instilados durante a cirurgia, e nenhum paciente apresentou efeitos sistêmicos no intraoperatório.

No nosso estudo, comparamos medicações que são facilmente encontradas no mercado e já foram avaliadas em outros trabalhos quanto a seu efeito vasoconstrictor, muitas vezes isoladamente. Assim como neste estudo, em nenhum outro foi possível a análise objetiva do sangramento intraoperatório, o que nos motivou a manter a análise subjetiva dessa quantificação, já que consideramos um importante fator que impulsiona o uso de medicações peroperatórias na cirurgia de estrabismo.

A análise estatística deste estudo demonstrou que houve diferença estatística entre os colírios apenas na análise subjetiva do sangramento intraoperatório (quando considerado classificação de 2 diferentes cirurgias), sendo o colírio de brimonidina 0,2% superior ao colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3% nesse quesito. Já a análise subjetiva da hiperemia e a análise objetiva por meio da comparação da saturação das imagens de cada olho não mostrou diferença entre os colírios.

Dessa forma, de acordo com nosso estudo, o que podemos considerar como pontos importantes no uso dessas

medicações na redução do sangramento nas cirurgias de estrabismo é que o colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3% é uma opção com custo bem menor em relação à brimonidina e com poucos efeitos colaterais (inclusive não causando midríase nos pacientes deste estudo), além de não ser contraindicado em crianças. Já a brimonidina, de acordo com outros trabalhos,<sup>(1,2)</sup> foi considerada melhor que o placebo na redução do sangramento e pode ser uma opção considerada, entretanto, é contraindicada em crianças menores de 2 anos (e em outros trabalhos não é recomendada em crianças abaixo de 6 anos).<sup>(10)</sup>

Devemos considerar, no entanto, algumas limitações deste estudo: a amostra foi pequena; a classificação do sangramento intraoperatório foi realizada de forma subjetiva, levando em consideração apenas a opinião dos avaliadores; e todas as cirurgias foram realizadas sob anestesia geral, limitando a análise dos efeitos dos colírios nas anestésias tópicas e cirurgias ajustáveis.

## CONCLUSÃO

O presente estudo não mostrou diferença estatística entre os colírios analisados, quanto à hiperemia ocular, de acordo com o critério objetivo de análise das imagens, entretanto houve diferença estatisticamente significativa na redução do sangramento durante o procedimento com o uso do colírio de brimonidina 0,2% em comparação ao colírio de nafazolina 0,025% + feniramina 0,3%, de acordo com a análise subjetiva de dois avaliadores.

O uso de colírios intraoperatórios na cirurgia de estrabismo, portanto, pode ser um aliado na redução do sangramento e na otimização dos resultados cirúrgicos, sendo uma alternativa de baixo custo e poucos efeitos colaterais, já que são utilizados em doses mínimas e por um curto período.

## REFERÊNCIAS

1. Dahlmann-Noor AH, Cosgrave E, Lowe S, Bailly M, Vivian AJ. Brimonidine and apraclonidine as vasoconstrictors in adjustable strabismus surgery. *J AAPOS*. 2009;13(2):123-6.
2. Norden RA. Effect of prophylactic brimonidine on bleeding complications and flap adherence after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2002;18:468-71.
3. Desco MC, Martín JC, Mataix-Boronat J, Pascual-Camps I, Palacios-Pozo E, Barón-García M, et al. Prophylactic effect of brimonidine to minimize the incidence of subconjunctival hemorrhage in the early postoperative period after 23G pars plana vitrectomy. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211045753.
4. Desco MC, Navea A, Ferrer E, Menezo JL. Effect of prophylactic brimonidine on bleeding complications after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(2):228-32.
5. Kim DH, Yang HK, Han SB, Hwang JM. Effect of topical brimonidine 0.15% on conjunctival injection after strabismus surgery in children. *J Ophthalmol*. 2021;2021:5574194.
6. Gupta A, Kekunnaya R, Sachdeva V, Rao HL. Strabismus surgery hemostasis. *Ophthalmology*. 2012;119(3):649-50.
7. Hong S, Kim CY, Seong GJ, Han SH. Effect of prophylactic brimonidine instillation on bleeding during strabismus surgery in adults. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):469-70.
8. Ucar F, Cetinkaya S. The Results of Preoperative Use of Topical Brimonidine in Strabismus Surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2021;37(4):230-5.
9. Wang R, Souza NF, Fortes JA, Santos GJ, Faria Neto JR, Zytinski L. Apical ballooning syndrome secondary to nasal decongestant abuse. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):e75-8.
10. Al-Shahwan S, Al-Torbak AA, Turkmani S, Al-Omran M, Al-Jadaan I, Edward DP. Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2143.