

# Comparação do uso tópico de cetotifeno com a olopatadina no tratamento de conjuntivites alérgicas

*Comparison between topical use of ketotifen and olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis*

Ana Luisa Höfling-Lima<sup>1</sup>  
Alfredo J. M. Andrade<sup>2</sup>  
Patrícia M. F. Marback<sup>2</sup>  
Michel Eid Farah<sup>3</sup>  
Vera Mascaro<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar e comparar a eficácia e tolerância do uso tópico do fumarato de cetotifeno a 0,05% e cloridrato de olopatadina a 0,1% no tratamento de pacientes com conjuntivite alérgica. **Método:** Foi realizado estudo clínico mascarado, randomizado comparando a eficácia, segurança e os efeitos colaterais com o uso da solução oftálmica de fumarato de cetotifeno a 0,05% e cloridrato de olopatadina a 0,1% no alívio dos sintomas e sinais em pacientes com conjuntivite alérgica. Trinta e quatro pacientes obedecendo aos critérios de inclusão do protocolo receberam um frasco com a droga mascarada e instilaram uma gota duas vezes por dia em cada olho durante 30 dias. Os sintomas e sinais dos pacientes foram avaliados em uma visita pré-tratamento e cinco com tratamento (1º dia, 2º dia, 7º dia, 14º dia e 30º dia). **Resultados:** A gravidade da conjuntivite alérgica foi semelhante nos dois grupos do estudo. Tanto cetotifeno como a olopatadina foram equivalentes e eficazes na diminuição dos sintomas de prurido, ardor e lacrimejamento. Quanto aos sinais, a hiperemia em conjuntiva bulbar foi atenuada nos dois grupos. Na avaliação das reações adversas observou-se ardor após a administração de ambos colírios e a ocorrência de prurido no grupo do cetotifeno. Não foi observada nenhuma reação de hipersensibilidade das drogas estudadas. **Conclusões:** Este estudo evidencia que a solução oftálmica de fumarato de cetotifeno a 0,05% e o cloridrato de olopatadina a 0,1% quando instilados duas vezes ao dia durante 30 dias, são eficazes e seguros no alívio dos principais sintomas das conjuntivites alérgicas.

**Descritores:** Cetotifeno/uso terapêutico; Dibenzoxepinas/uso terapêutico; Soluções oftálmicas; Conjuntivite alérgica/quimioterapia

## INTRODUÇÃO

As alergias oculares são doenças frequentes e representam uma importante porcentagem das consultas em clínicas oftalmológicas. Os pacientes alérgicos raramente têm comprometimento da visão, porém apresentam, em alguns casos, intenso desconforto<sup>(1)</sup>.

A manifestação da alergia ocular ocorre com alterações nas conjuntivas oculares e nas pálpebras onde os mastócitos destes tecidos, quando ativados, liberam mediadores da inflamação pré-formados em seus grânulos e mediadores recém sintetizados de suas membranas celulares através da cascata do ácido aracônico causando as manifestações clínicas da alergia<sup>(2-4)</sup>.

Os principais sintomas de alergia ocular são: prurido e a hiperemia conjuntival, podendo existir outros sintomas como lacrimejamento, secre-

<sup>1</sup> Livre Docente e Adjunta do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

<sup>2</sup> Pós Graduando nível Doutorado do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

<sup>3</sup> Livre Docente do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

<sup>4</sup> Setor de Doenças Externas Oculares do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Os autores declaram não haver interesse comercial nos medicamentos avaliados e não receberam nenhum benefício de forma direta ou indireta para a execução da pesquisa ou suporte financeiro a pesquisa.

**Endereço para correspondência:** Av. Ibjauá, 331 - 4º andar - São Paulo (SP) CEP 04524-020. E-mail: hoflinglima@hoflinglima.med.br

ção mucóide, fotofobia, sensação de corpo estranho. Grande variação do quadro clínico é observado para paciente em períodos diferentes<sup>(5)</sup>.

No exame citológico da conjuntiva em pacientes com alergia conjuntival observa-se eosinófilos com frequência que varia de 20-80% dependendo do momento em que a amostra for colhida, do tempo de manifestação alérgica e da frequência de repetição do exame citológico<sup>(6-7)</sup>.

Das drogas usadas para tratamento tópico destacamos dois medicamentos recentemente disponibilizados no Brasil que são a olopatadina<sup>(4,8)</sup> e o cetotifeno<sup>(9-10)</sup> com ação de bloqueio nos receptores H<sub>1</sub> e estabilização dos mastócitos. O cetotifeno é uma medicação já usada por via oral e agora disponibilizada para uso tópico, possui propriedade de anti-histamínico H<sub>1</sub> de 2ª geração e antianafiláticas, agindo em várias vias da inflamação, como nos mediadores presentes nos neutrófilos, nas proteases dos mastócitos, e inibe os mediadores da reação lenta da anafilaxia<sup>(10-11)</sup>. Esta droga tem descrito baixa atividade antiserotonérgica e anticolinérgica<sup>(9)</sup>. Outras propriedades pouco conhecidas seria a de inibição do fator da atividade plaquetária e redução nas funções dos eosinófilos e sua viabilidade<sup>(11-12)</sup>. Ambas drogas estão liberadas para uso no Brasil.

A medicação antialérgica ideal deveria ser única (monoterapia) e com poucas instalações por dia, apresentar rapidez no início da ação, com longa duração do efeito sobre os sintomas e sinais e não levar ao aparecimento de reações adversas, e também não desenvolver taquifilaxia ou hipersensibilidade, sem interação medicamentosa e de baixo custo.

#### OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo verificar e comparar a eficácia, segurança e as reações adversas do tratamento tópico da conjuntivite alérgica com cetotifeno e olopatadina.

#### MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico mascarado e randomizado, com pacientes portadores de conjuntivite alérgica, no período de 01 de fevereiro a 30 de junho de 1999. Após a avaliação dos pacientes e obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão foi feita a comunicação da possibilidade de participação no estudo. Na seqüência foi esclarecido a cada paciente o conteúdo do protocolo, com a leitura e assinatura do termo de consentimento.

Critérios de inclusão: pacientes em qualquer faixa etária, com diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica, do sexo masculino e feminino e que permitissem o exame oftalmológico adequado.

Critérios de exclusão: 1) pacientes portadores de conjuntivite alérgica e que necessitassem de tratamento sistêmico ou tópico com corticosteróide; 2) portadores de hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da droga do

estudo; 3) portadores de glaucoma de ângulo fechado; 4) outras enfermidades oculares que possam interferir nos resultados; 5) uso concomitante com outra medicação ocular; 6) mulheres grávidas ou lactantes; 7) uso de lentes de contato durante o período do estudo; 8) enfermidades sistêmicas e não controladas ex.: Diabetes e Hipertensão Arterial; 9) que não tivessem o tempo mínimo de cinco dias de interrupção do uso de qualquer outra medicação tópica; 10) uso via oral de hipoglicemiantes orais, medicamentos depressores do sistema nervoso central e hábito de ingestão de bebidas alcoólicas.

De cada paciente os sinais e sintomas somente de um olho foi computado para este estudo e a escolha do olho para análise por sorteio "cara ou coroa", considerou-se olho direito como cara e olho esquerdo como coroa. A introdução do tratamento foi randomizada previamente e os frascos com as medicações tópicas foram mascarados pelo Laboratório Ophthalmos que obteve a olopatadina 0,1% (Patanol®) diretamente em farmácias locais e o cetotifeno 0,05% fornecido pelo fabricante (CIBA Vision). Nos Quadros 1 e 2 estão

**Quadro 1. Descrição dos componentes e propriedades físico-químicas do princípio ativo presentes em 1 ml do colírio de cetotifeno a 0,05%**

Características	
Nome Comercial	Solução Oftálmica de Fumarato de Cetotifeno 0,05%
Componente ativos	0,69 mg Fumarato de Cetotifeno equivalente a 0,5 mg de Cetotifeno
Componentes inativos	Glicerol, Hidróxido de Sódio/Ácido Clorídico (para ajuste de pH), Água destilada
Preservante	Cloreto de Benzalcônio 0,01%
Cor / aspecto da solução	Branca/cristalino
Solubilidade	Hidrossolúvel
Peso molecular	425,50 Mol
PH	4,4-5,8
Osmolalidade da solução	210-300 mOsmol/Kg

**Quadro 2. Descrição dos componentes e propriedades físico-químicas do princípio ativo presentes em 1 ml do colírio de olopatadina a 0,1%**

Características	
Nome Comercial	Solução Oftálmica de Cloridrato de Olopatadina 0,1%
Componente ativos	1,11 mg Cloridrato de Olopatadina equivalente a 1 mg de Olopatadina
Componentes inativos	Fosfato de Sódio dibásico, Cloreto de sódio, Glicerol, Hidróxido de Sódio/Ácido Clorídico (para ajuste de pH), Água destilada
Preservante	Cloreto de Benzalcônio 0,01%
Cor / aspecto da solução	Branca/cristalino
Solubilidade	Hidrossolúvel
Peso molecular	373,88 Mol
PH	7
Osmolalidade da solução	300 mOsmol/Kg

descritos os componentes e propriedades físico-químicas das soluções com as drogas utilizadas neste estudo. Somente os monitores médicos entregaram aos pacientes os medicamentos.

O tratamento prescrito com as duas drogas foi de instilação no fundo de saco conjuntival de uma gota duas vezes por dia em ambos olhos, com intervalo de 12 horas, observando após 30 minutos em média da instilação a presença de algum incômodo nos seus olhos. Os pacientes foram conscientizados de que deveriam utilizar o colírio ininterruptamente por 30 dias e que o uso de qualquer outra medicação tópica ou sistêmica sem o prévio conhecimento dos médicos não seria desejável. Todas as avaliações foram realizadas por dois médicos oftalmologistas treinados previamente quanto à padronização dos critérios das avaliações e em cada item avaliado a opinião dos médicos deviam concordar, caso não seria revisto caso em separado, num total de 6 visitas, na seguinte distribuição: uma antes do início do tratamento e outra no 1º dia, 2º dia, 7º dia, 14º dia e 30º dia. Somente os pacientes com todas as visitas realizadas, tiveram seus dados analisados no final do protocolo.

As informações do olho avaliado no protocolo foram documentados em questionários individuais para cada visita o que permitiu a análise seqüencial dos resultados. Em todas as visitas foram observados os sintomas, sinais e reações adversas em ambos olhos. Os sintomas: prurido; ardor; lacrimejamento; secreção e fotofobia; que foram graduados com base num escore de acordo com as respostas dos pacientes às perguntas feitas pelos monitores médicos, de acordo com o grau de gravidade de 0, 1, 2 e 3 (Quadro 2).

Os sinais observados foram: hiperemia conjuntival; edema da pálpebra, conjuntiva e limbo; presença e grau da gravidade das papilas na conjuntiva bulbar e grau de cicatrização na conjuntiva tarsal superior; presença e grau do *pannus* vascular na região límbica; presença e intensidade dos nódulos de “Trantas”; intensidade da coloração da conjuntiva bulbar com fluoresceína; presença do tipo de ceratite epitelial se difuso ou localizado. Todos os sinais foram graduados segundo a presença e grau de gravidade num escore de 0, 1, 2 a 3 (Quadro 4).

A utilização deste tipo de formato nas escalas permite que a soma total dos escores de graduação para cada variável, entre o dia inicial e o 30º dia, resulte um número entre 0 e 18.

A avaliação dos efeitos adversos foi analisada em todas as visitas sendo observados: prurido; ardor; cefaléia; olho seco; sensação de corpo estranho; alteração no paladar e presença de crises de rinite. A graduação dos efeitos colaterais seguiu os mesmos critérios utilizados para os sintomas oculares (Quadro 3).

O menisco lacrimal foi avaliado por dois testes: teste de Schirmer e o teste de tempo de ruptura do filme lacrimal, este último foi realizado com fluoresceína bastão sem a utilização de colírio anestésico prévio, sendo o bastão umedecido com soro fisiológico a 0,9%. Os exames laboratoriais, com a reali-

**Quadro 3. Definição dos escores das graduações dos sintomas nas conjuntivites alérgicas**

Sintomas	Graduação dos Sintomas			
	Ausente (Grau 0)	Leve (Grau 1)	Moderado (Grau 2)	Grave (Grau 3)
Prurido				
Ardor	Ausente	Apenas visível	Claramente visível mas não grave	Claramente visível e grave
Lacrimejamento				
Secreção				
Fotofobia				

**Quadro 4. Definição dos escores das graduações dos sinais nas conjuntivites alérgicas**

Sinais	Graduação dos Sinais			
	Ausente (Grau 0)	Leve (Grau 1)	Moderado (Grau 2)	Grave (Grau 3)
Hiperemia				
Edema pálpebra				
Edema conjuntiva	Ausente	Apenas visível	Claramente visível mas não grave	Claramente visível e grave
Cicatrizes tarsais				
Neovascularização				
Nódulos de Trantas				
Fluoresceína				
Ceratite difusa				
Ceratite em fenda				

zação do raspado de conjuntiva tarsal inferior em 3 lâminas e a cultura em meio sólido de ágar chocolate, analisados pelo Laboratório de Microbiologia Ocular da UNIFESP/EPM. O exame citológico da conjuntiva tarsal inferior foi realizado na visita pré-tratamento e no 30º dia em ambos olhos dos pacientes do estudo, observando nas amostras a contagem de grânulos livres, eosinófilos degenerados ou íntegros e a contagem neutrófilos degenerados.

No 30º dia de tratamento a medicação foi recolhida dos pacientes e os frascos ficaram armazenados no Laboratório Ophthalmos por 30 dias.

Ficou previsto no início do estudo a possibilidade de abertura do envelope individual correspondente ao número do paciente para esclarecimentos no caso de intercorrência com a informação sobre a droga de uso, caso este procedimento fosse necessário o paciente automaticamente sairia do estudo em qualquer fase do estudo. Os monitores médicos não poderiam alterar o protocolo do estudo uma vez iniciado, e os critérios éticos foram conduzidos conforme os princípios da Declaração de Helsinque.

Os testes estatísticos foram realizados pelo programa de computação SPSS®, versão 8.0 (SPSS Brasil Ltda.). Foram utilizados: teste de Friedman<sup>(13)</sup>, complementado pelo teste das comparações múltiplas<sup>(14)</sup>, quando necessário; teste do qui-quadrado<sup>(13)</sup> foi aplicado obedecendo-se às restrições de Cochran, e neste caso quando presentes usamos o teste exato de Fisher<sup>(13)</sup> e o teste de Mann-Whitney<sup>(13)</sup>. Para rejeição da hipótese de nulidade usamos um valor de  $p \leq 0,05$ , simbolizado

quando significativo com um asterisco (\*). Todos os testes foram considerados bicaudais. As médias foram calculadas e apresentadas apenas a título de informação.

## RESULTADOS

Dos quarenta pacientes com conjuntivite alérgica que foram avaliados para iniciar o estudo apenas 34 compareceram a todas as visitas, sendo assim seis pacientes foram excluídos do estudo por não terem comparecido a todas as avaliações recomendadas no protocolo. A investigação dos motivos destas falhas no comparecimento esclareceu que os pacientes relataram a dificuldade de locomoção na cidade nos dias marcados, excluindo-se assim outras causas para o não comparecimento. Nenhum caso de hipersensibilidade às drogas do estudo foi observado nos pacientes avaliados.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram melhora dos seus sintomas ao final do tratamento independente do grupo analisado.

A análise da eficácia das drogas do estudo foi feita com 34 pacientes que cumpriram o protocolo completo, divididos em 18 pacientes que receberam tratamento com fumarato de cetotifeno a 0,05% e 16 com tratamento tópico com cloridrato de olopatadina a 0,1%. Dezenove pacientes eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino, com idade média 27 anos (5 até 73 anos).

Entre os dois grupos foi demonstrado homogeneidade da amostra em relação à gravidade de conjuntivite alérgica, sinais e sintomas das conjuntivites (Tabela 1), pois dezoito pacientes que usaram cetotifeno a 0,05%, 15 eram portadores de quadro alérgico leve e 3 com quadro moderado e dos 16 pa-

cientes que usaram olopatadina a 0,1%, 14 eram portadores de quadro clínico alérgico leve e 2 com quadro moderado.

A observação das alterações de lubrificação interpretadas pelo teste do tempo de ruptura do filme lacrimal, teste de Schirmer e alterações na integridade do epitélio e os testes laboratoriais de citologia evidenciam também por quê os dois grupos foram homogêneos.

A análise pelo teste de Friedman da evolução da gravidade dos sintomas, sinais e efeitos colaterais nos pacientes tratados com cetotifeno ou olopatadina durante o período estudado evidencia que os sintomas de prurido, ardor e lacrimajamento foram equivalentes e significativamente de menor intensidade. Evidencia-se uma tendência de melhora de fotofobia e secreção na mucosa conjuntival (Tabela 2).

Na avaliação da evolução do sintoma de prurido, observou-se que o uso do cetotifeno proporcionou melhora significativa deste sintoma já a partir do 1º dia sendo que entre o 7º e 30º dia houve a melhora mais significativa. O uso da olopatadina também foi eficiente de forma significativa em proporcionar a melhora do sintoma prurido, porém não pudemos detectar pelo teste utilizado (TCM) o período em que a melhora foi mais intensa (Tabela 2).

Na avaliação do sintoma ardor observou-se que o uso do cetotifeno levou a melhora significativa, não sendo detectado o período de melhora mais intensa. O uso da olopatadina proporcionou uma diminuição significativa do ardor, sendo o período de melhora mais intenso o entre a avaliação feita no 1º dia de tratamento (Tabela 2).

Realizando-se os testes de associação entre as variáveis para avaliar e comparar o controle dos sintomas prurido, ardor, lacrimajamento, secreção e fotofobia evidencia-se a equivalência dos dois tipos de drogas usadas para tratamento de conjuntivite alérgica perene com cetotifeno e a olopatadina. Observou-se uma exceção que ocorreu após 7 dias de tratamento quando os pacientes em uso da olopatadina tinham menos ardor, em relação aos pacientes que fizeram uso do cetotifeno ( $p=0,0305^*$  ou  $3,05\%^*$ ) (Tabela 3).

Independente do grupo analisado e da intensidade da melhora todos os pacientes do estudo relataram diminuição em seus sintomas com o uso dos colírios.

Quanto aos sinais de hiperemia da conjuntiva bulbar e a integridade do epitélio conjuntival após o uso das medicações tópicas apresentaram melhora significativa com ambos os tratamentos. Os demais sinais apresentaram tendência de melhora, sem significância estatística (Tabela 2).

O uso tópico do cetotifeno foi eficaz em propiciar a tendência de melhora da hiperemia conjuntival, já a partir do 1º dia e com melhora significativa no 14º dia. A intensidade desta ação farmacológica foi estável entre 1º ao 30º dia. Foi observado também melhora significativa da hiperemia nos pacientes que usaram a olopatadina tópica, porém alguns pacientes tiveram tendência de apresentar novamente hiperemia conjuntival no 30º dia (Tabela 2).

Para os sinais de: edema de pálpebra; edema de conjun-

**Tabela 1. Soma dos escores das graduações do grau de gravidade dos sintomas, sinais em pacientes com conjuntivite alérgica tratados com colírio de cetotifeno (N= 18) ou olopatadina (N= 16) e resultados estatísticos**

Variáveis analisadas	Médias		Teste de Mann-Whitney z calc	
	Cetotifeno 0,05%	Olopatadina 0,1%		
Sintomas	Prurido	4,28	3,56	-0,614
	Ardor	1,89	2,06	-0,350
	Lacrimajamento	1,56	1,62	0,000
	Secreção	0,61	0,56	-0,143
	Fotofobia	1,44	0,50	-1,396
Sinais	Hiperemia	2,72	2,00	-0,722
	Edema pálpebra	0,77	0,25	-1,123
	Edema conjuntiva	0,83	0,69	-0,244
	Cicatrizes	0,61	0,87	-0,123
	Neovascularização	0,94	1,06	-0,078
	Trantas	1,56	1,31	-0,104
	Epitélio conjuntival corado com fluoresceína	1,55	1,50	-0,387
	Ceratite difusa	0,94	0,12	-0,631
	Ceratite em fenda	4,17	3,00	-0,775

<sup>1</sup> Grau de gravidade: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave

\* Significante para  $p \leq 0,050$  ou  $5,0\%$

**Tabela 2. Escores da graduação da gravidade dos sintomas e sinais em pacientes com conjuntivite alérgica tratados com colírio de cetotifeno (N= 18) ou olopatadina (N= 16) e resultados estatísticos**

Variáveis analisadas <sup>†</sup>	Colírios	Dia pré	1º dia	2º dia	7º dia	14º dia	30º dia	Teste de Friedman $\chi^2$	Teste das comparações múltiplas		
Sintomas	Prurido	Cetotifeno	1,333	0,611	0,722	0,500	0,556	0,556	18,570*	*Pré>7º dia, pré>14º dia, pré>30º dia	
		Olopatadina	1,000	0,438	0,438	0,563	0,500	0,625	13,226	*O teste não conseguiu detectar diferença	
	Ardor	Cetotifeno	0,722	0,278	0,111	0,389	0,111	0,278	19,305*	O teste não conseguiu detectar diferença	
		Olopatadina	0,813	0,500	0,188	0,062	0,188	0,313	24,719*	Pré>7º dia	
	Lacrimejamento	Cetotifeno	0,611	0,222	0,278	0,111	0,111	0,222	16,203*	O teste não conseguiu detectar diferença	
		Olopatadina	0,688	0,250	0,125	0,188	0,125	0,250	22,778*	O teste não conseguiu detectar diferença	
	Secreção	Cetotifeno	0,222	0,111	0,111	0,055	0,055	0,055	5,541	-	
		Olopatadina	0,188	0,125	0,062	0,000	0,062	0,125	5,000	-	
	Fotofobia	Cetotifeno	0,333	0,389	0,278	0,111	0,055	0,278	10,077	-	
		Olopatadina	0,250	0,062	0,062	0,062	0,000	0,062	10,769	-	
	Sinais	Hiperemia	Cetotifeno	0,889	0,500	0,500	0,333	0,167	0,333	27,255*	Pré>14º Dia
			Olopatadina	0,065	0,250	0,250	0,250	0,125	0,500	17,895*	O teste não conseguiu detectar diferença
Edema de pálpebra		Cetotifeno	0,278	0,167	0,111	0,055	0,111	0,055	7,593	-	
		Olopatadina	0,188	0,000	0,000	0,062	0,000	0,000	8,750	-	
Edema de conjuntiva bulbar		Cetotifeno	0,222	0,222	0,167	0,111	0,055	0,055	8,571	-	
		Olopatadina	0,125	0,188	0,062	0,125	0,062	0,125	6,538	-	
Cicatrizes		Cetotifeno	0,111	0,055	0,111	0,111	0,111	0,111	5,000	-	
		Olopatadina	0,188	0,188	0,125	0,125	0,125	0,125	4,000	-	
Neovascularização		Cetotifeno	0,167	0,111	0,167	0,167	0,167	0,167	5,000	-	
		Olopatadina	0,250	0,250	0,125	0,188	0,125	0,125	7,632	-	
Nódulos de Trantas		Cetotifeno	0,278	0,278	0,222	0,222	0,222	0,333	3,696	-	
		Olopatadina	0,313	0,250	0,188	0,188	0,188	0,188	4,000	-	
Epitélio conjuntival corado com fluoresceína		Cetotifeno	0,333	0,444	0,278	0,167	0,278	0,055	12,174*	O teste não conseguiu detectar diferença	
		Olopatadina	0,250	0,438	0,313	0,250	0,125	0,125	12,273*	O teste não conseguiu detectar diferença	
Ceratite difusa		Cetotifeno	0,167	0,167	0,167	0,167	0,167	0,111	5,000	-	
		Olopatadina	0,000	0,000	0,062	0,000	0,000	0,062	4,000	-	
Ceratite em fenda		Cetotifeno	0,667	0,778	0,722	0,667	0,722	0,611	3,000	-	
		Olopatadina	0,438	0,438	0,438	0,625	0,500	0,563	1,542	-	

<sup>†</sup> Grau de gravidade: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave  
 \* Significante para  $p \leq 0,05$

tiva; cicatrizes em tarso superior; neovascularização; nódulos de “Trantas”; ceratite difusa e ceratite em fenda não houve diferença significativa tanto no grupo dos pacientes tratados com cetotifeno como com a olopatadina (Tabela 2).

A avaliação e comparação de melhora dos sinais de conjuntivite alérgica realizados pelos testes de associação entre as variáveis evidenciaram uma equivalência das respostas observadas com os tratamentos estudados, com uma exceção no 2º dia de tratamento onde os pacientes que usaram a olopatadina apresentaram menos ceratite em fenda em relação aos pacientes que usaram cetotifeno.

Os sinais de papilas em conjuntiva tarsal superior e a intensidade de edema no limbo corneal que evoluíram com melhora após o tratamento, são de difícil mensuração e optamos por não aplicar a análise estatística.

As únicas reações adversas relatadas após o uso dos dois colírios foram: prurido e ardor. Os pacientes que usaram cetotifeno apresentaram prurido e ardor significantes como reação adversa, não sendo possível pelo teste de comparação múltipla detectar em que período esta reação foi pior. Em

relação à análise do uso de olopatadina levando a reações adversas verificou-se que o ardor foi significativo para o grupo estudado, não sendo possível detectar o período de piora desta reação (Tabela 4). Os resultados da avaliação das reações adversas não evidenciaram diferença significativa entre os tratamentos efetuados nas tabelas de associação.

O tratamento da conjuntivite alérgica com cetotifeno ou olopatadina modificou, mas de forma não significativa, o tempo de ruptura do filme lacrimal e os resultados do teste de Schirmer. Os mesmos resultados analisados comparando-se os efeitos de um e outro tratamento nestas variáveis evidenciam a equivalência dos tratamentos. No exame citológico da conjuntiva realizado antes do tratamento observa-se neutrófilos degenerados, eosinófilos íntegros e degenerados, presença de grânulos livres. Com ambos os tratamentos observa-se alteração do número de grânulos eosinofílicos detectados, porém esta tendência não é estatisticamente significativa. A comparação dos resultados observados entre os grupos evidencia a equivalência entre os tratamentos. A análise do número de culturas positivas da conjuntiva em cada grupo antes

**Tabela 3. Resultados da estatística das tabelas de associação segundo a presença ou ausência dos sintomas em pacientes com conjuntivite alérgica tratados com colírio de cetotifeno (N= 18) ou olopatadina (N= 16) e o período analisado**

Sintoma	Dia	Teste	Significância
Prurido	pré	Exato de Fisher	p = 0,727 ou 72,7%
	1º	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	2º	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	7º	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	14º	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
Ardor	pré	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	1º	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	2º	Exato de Fisher	p = 0,441 ou 44,1%
	7º	Exato de Fisher	p = 0,0305 ou 3,05% *
	14º	Exato de Fisher	p = 0,441 ou 44,1%
Lacrimejamento	pré	$\chi^2$	p > 0,050 ou 5,0%
	1º	Exato de Fisher	p = 0,441 ou 44,1%
	2º	Exato de Fisher	p = 0,557 ou 55,7%
	7º	Exato de Fisher	p = 0,441 ou 44,1%
	14º	Exato de Fisher	p = 0,652 ou 65,2%
Secreção	pré	Exato de Fisher	p = 0,571 ou 57,1%
	1º	Exato de Fisher	p = 0,652 ou 65,2%
	2º	Exato de Fisher	p = 0,545 ou 54,5%
	7º	Exato de Fisher	p = 0,529 ou 52,9%
	14º	Exato de Fisher	p = 0,727 ou 72,7%
Fotofobia	pré	Exato de Fisher	p = 0,440 ou 44,0%
	1º	Exato de Fisher	p = 0,116 ou 11,6%
	2º	Exato de Fisher	p = 0,207 ou 20,7%
	7º	Exato de Fisher	p = 0,545 ou 54,5%
	14º	Exato de Fisher	p = 0,529 ou 52,9%
	30º	Exato de Fisher	p = 0,207 ou 20,7%

\* Cetotifeno > olopatadina

e depois do tratamento evidencia que o tratamento não mudou de forma significativa a microbiota da conjuntiva.

#### DISCUSSÃO

Foi possível pela comparação entre os grupos tratados em relação à gravidade dos sinais e sintomas de alergia ocular demonstrar que os grupos eram homogêneos, permitindo a análise deste estudo.

A aceitação dos pacientes às drogas do estudo foi boa, não houve desistência do tratamento devido intolerância ou efeitos colaterais. Resultados semelhantes foram observados por outros autores em relação a olopatadina tópica<sup>(15)</sup> e ao cetotifeno tópico<sup>(16-17)</sup>.

Optamos por não usar colírio placebo nos pacientes com alergia para a análise comparativa, pois o placebo pode diminuir a manifestação alérgica pela ação mecânica de diluição dos antígenos e gerar resultados falso-positivos nas respostas ao tratamento<sup>(18)</sup>.

As soluções oftálmicas de cetotifeno e olopatadina como droga antialérgica de uso tópico foram testadas e significativamente eficazes na diminuição de sintomas e sinais importantes da doença alérgica ocular como o prurido, o ardor e o lacrimejamento, o que também foi observado por estudos anteriores<sup>(15,17)</sup>.

A hiperemia conjuntival foi também avaliada e representa importante parâmetro para os pacientes quanto à melhora da doença. Verificou-se com o uso dos colírios melhora significativa na hiperemia conjuntival, concordando com estudos

**Tabela 4. Escores da gravidade das reações adversas em pacientes com conjuntivite alérgica tratados com colírio de cetotifeno (N= 18) ou olopatadina (N= 16) e resultados estatísticos**

Reações adversas <sup>†</sup>	Colírio	1º dia	2º dia	7º dia	14º dia	30º dia	Teste de Friedman $\chi^2$	Teste das comparações múltiplas <sup>‡</sup>
Cefaléia	Cetotifeno	0,000	0,111	0,055	0,055	0,000	6,250	-
	Olopatadina	0,062	0,062	0,062	0,062	0,000	2,222	-
Prurido	Cetotifeno	0,611	0,500	0,278	0,333	0,278	13,930*	O teste não conseguiu detectar diferença
	Olopatadina	0,313	0,313	0,250	0,375	0,250	5,779	-
Ardor	Cetotifeno	0,667	0,667	0,722	0,611	0,722	19,925*	O teste não conseguiu detectar diferença
	Olopatadina	0,313	0,438	0,313	0,438	0,438	20,091*	O teste não conseguiu detectar diferença
Olho seco	Cetotifeno	0,055	0,000	0,000	0,000	0,000	5,000	-
	Olopatadina	0,062	0,000	0,000	0,000	0,062	4,000	-
Sensação corpo estranho	Cetotifeno	0,111	0,055	0,055	0,111	0,000	4,615	-
	Olopatadina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,062	5,000	-
Hiperemia	Cetotifeno	0,111	0,055	0,055	0,111	0,167	3,696	-
	Olopatadina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	-
Edema	Cetotifeno	0,000	0,000	0,000	0,055	0,055	4,000	-
	Olopatadina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	-
Alteração do paladar	Cetotifeno	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	Olopatadina	0,062	0,062	0,000	0,000	0,000	5,000	-
Rinite	Cetotifeno	0,000	0,055	0,055	0,055	0,167	8,333	-
	Olopatadina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	-

<sup>†</sup> Grau de gravidade: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave

<sup>‡</sup> Nenhuma variável apresentou significância pelo Teste das comparações múltiplas

\* Significante para p ≤ 0,050 ou 5,0 %

anteriores que estudaram pacientes alérgicos tratados com olopatadina a 0,05%<sup>(15)</sup>. Relatos sobre regressão da hiperemia conjuntival com a instila o de cetotifeno tópico são escasos na literatura.

Como observado em outros estudos a instila o dos colírios de olopatadina e cetotifeno a 0,05% a cada 12 horas, foi suficiente para provocar o efeito farmacológico desejado<sup>(15)</sup>. A instila o duas vezes por dia   um fator importante em facilitar a manuten o dos pacientes em tratamento, principalmente em casos de doença alérgica da conjuntiva de caráter sazonal ou perene, onde algumas medica es são instiladas mais freqüentemente para garantir o seu efeito terapêutico. Algumas drogas antialérgicas preconizadas para instila o de tr s ou quatro vezes ao dia, são a lodoxamida, levocabastina e o ketorolac<sup>(19)</sup>. A compara o das solu es oft micas de cetotifeno a 0,025% e 0,05% instiladas quatro vezes ao dia em pacientes com conjuntivite alérgica apresenta resultados de melhora dos sintomas entre os pacientes que instilaram o cetotifeno a 0,025% em 23% dos casos, 85% dos pacientes que instilaram soluço oft mica de cetotifeno a 0,05% obtiveram melhora. Com estas observa es concluiu-se que a soluço de cetotifeno a 0,025% não foi eficaz na redu o dos sintomas da alergias ocular nos pacientes avaliados como a soluço de cetotifeno a 0,05%<sup>(17)</sup>, dados estes semelhantes aos observados neste estudo.

Entre os pacientes estudados observou-se o ardor como rea o adversa tanto em pacientes usando cetotifeno como olopatadina, ocorrendo durante os 20 a 30 minutos seguintes   instila o. Os pacientes que usaram cetotifeno relataram também prurido após a instila o, sintoma este que diminuiu de intensidade no transcorrer do tratamento. Estas queixas podem ser justificadas por incompatibilidade de pH entre a soluço oft mica e a conjuntiva<sup>(20)</sup>, pois o uso tópico destes medicamentos não levou a nenhuma rea o de hipersensibilidade local ou sist mica.

O cetotifeno como uma nova droga antialérgica t pica, ao ser comparada a olopatadina t pica, teve seus efeitos de controle dos sintomas e sinais das conjuntivites alérgicas eficazes e estáveis durante os 30 dias do estudo. Apresentando um uso seguro e bem tolerado na posologia de duas vezes por dia, com intervalo médio de 12 horas. Todos pacientes consideraram seu uso confortável, semelhante aos resultados obtidos com a olopatadina t pica.

Concluímos que ambas são drogas equivalentes e atuaram de forma eficaz e segura na remissão dos sintomas relacionados   conjuntivite alérgica.

#### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate and compare the efficacy and tolerance to the topical use of 0.05% ketotifen fumarate and 0.1% olopatadine hydrochloride in the treatment of patients with allergic conjunctivitis. **Methods:** A masked, randomized clinical study was performed in order to compare the efficacy,

safety and side effects of the use of 0.05% ketotifen fumarate and 0.1% olopatadine hydrochloride ophthalmic solutions for the alleviation of symptoms and signs in patients with allergic conjunctivitis. Thirty-four patients, fulfilling the inclusion criteria of the protocol were divided into two groups and received a flask with the masked drug, instilling one drop twice daily in each eye for 30 days. Signs and symptoms of these patients were evaluated on a visit before treatment and on five visits during the treatment (days 1, 2, 7, 14 and 30). **Results:** Severity of allergic conjunctivitis was the same in both studied groups. Both ketotifen and olopatadine were equivalent and efficient regarding decrease in itching, burning and lacrimation symptoms. Bulbar conjunctival hyperemia was attenuated in both groups. Evaluation of adverse reactions showed the occurrence of burning on administration of both drugs and ketotifen led to occurrence of itching. No hypersensitivity reaction to the studied drugs was observed. **Conclusions:** This study evidences that 0.05% ketotifen fumarate and 0.1% olopatadine hydrochloride ophthalmic solutions, when instilled twice daily for 30 days, were efficient and safe regarding alleviation of the main symptoms and signs of allergic conjunctivitis.

**Keywords:** Ketotifen/therapeutic use; Dibenzoxepins/therapeutic use; Ophthalmic solutions; Conjunctivitis, allergic/drug therapy

#### REFERÊNCIAS

- Sheldrick JH, Vernon SA, Wilson A, Read SJ. Demand incidence and episode rates of ophthalmic disease in a defined urban population. *BMJ* 1992; 305:933-6.
- Brody JM, Foster CS. Vernal conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection & immunity*. St Louis: Mosby; 1996. p. 367-75.
- Liesegang TJ. Atopic keratoconjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection & immunity*. St Louis: Mosby; 1996. p. 376-90.
- Reiss J, Abelson MB, George MA, Wedner HJ. Allergic conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection & immunity*. St Louis: Mosby; 1996. p. 345-58.
- McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1203-14.
- Abelson MB, Madiwale N, Weston JH. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983;101:555-6.
- Friedlaender MH, Okumoto Y, Kelley J. Diagnosis of allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1198-9.
- Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996;12:401-7.
- Carrasco E, Galleguillos F, Bernath Z. The orally administered anti-allergic agent, ketotifen; efficacy in atopic and non-atopic bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*1981;9:335-42.
- Craps L. Ketotifen in the oral prophylaxis of bronchial asthma: a review. *Pharmatherapeutica* 1981;3:18-35.
- Heyman SN, Karmeli F, Brezis M, Rachimilewitz D. The effect of ketotifen on nitric oxide synthase activity. *Br J Pharmacol* 1997;120:1545-51.
- Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM. Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990;40:412-48.
- Holander M, Wolfe DA. *Non-parametric statistical methods*. New York: John Wiley & Sons; 1974.

14. Siegel S. Non-parametric statistics for the behavioral sciences. New York: Mc Graw-Hill; 1956.
15. Abelson MB, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:797-804.
16. Mikuni I, Nagajima A, Kogure F, Uchida Y, Kitano S, Shimizu Y, Yuasa T, Mimura Y. Evaluation of ketotifen ophthalmic solution on efficacy and safety on allergy conjunctivitis and vernal conjunctivitis: results on multiclinic open trial. *Rinsho Iyaku* 1988;4:2371-83.
17. Mikuni I, Nagajima A, Kogure F, Uchida Y, Kitano S, Shimizu Y, Yuasa T, Mimura Y. Clinical effect of ketotifen ophthalmic solution on allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis: multicentre double-blind study in comparisons with disodium cromoglycate ophthalmic solution. *Rinsho Hyoka* 1989;17:275-9.
18. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. *Arch Ophthalmol* 1990;108:84-8.
19. Verin P. Treating severe eye allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 6:44-8.
20. Bar-Ilan A, Nuemann R. Basic considerations of ocular drug-delivery systems. In: Zimmerman TJ, Kooner KS, Sharir M, Fechtner RD, editors. *Textbook of ocular pharmacology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 139-55.



*Congresso Brasileiro de  
Prevenção da Cegueira  
e Reabilitação Visual*

## CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA



# 15º CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DA CEGUEIRA E REABILITAÇÃO VISUAL

**1 A 4 DE SETEMBRO DE 2002  
EXPO TRADE - CURITIBA - PR**

**Comissão Executiva:**

Dra. Saly Moreira	Presidente
Dr. Jayme Arana	1º Vice-Presidente
Dr. Kenji Sakata	2º Vice-Presidente
Dr. Hamilton Moreira	1º Secretário
Dr. José Joaquim Júnior	2º Secretário
Dr. Ivo Luvizotti	1º Tesoureiro
Dr. José Jorge Neto	2º Tesoureiro

**Secretaria Executiva:**

CBO Eventos  
Al. Santos, 1343 - Conj. 505 - CEP: 01419-001 - São Paulo - SP  
Tel: (11) 3266 4000 / Fax: (11) 3171 0948 - Email: eventos@cbo.com.br