

Efeito midriático da fenilefrina a 10% na comparação entre a autoinstilação de gota em olhos abertos e a vaporização em olhos fechados

Phenylephrine 10% mydriatic effect: comparison between self instillation of eye drop in open eyes and spray in closed eyes

Arlindo José Freire Portes¹, Anna Carolina Silva da Fonseca², Camila Monteiro Ruliere², Luiz Felipe Lobo Ferreira², Nicole Martins de Souza²

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia fenilefrina a 10% aplicada pelo próprio paciente por vaporização em olho fechado em relação à instilação de gota em olho aberto em indivíduos que irão realizar exame de fundoscopia e avaliar o nível de dificuldade e a adequação técnica entre os métodos de administração. **Métodos:** Ensaio clínico controlado, randomizado e pareado realizado em 2014 envolvendo 100 olhos de 50 pacientes na Policlínica Ronaldo Gazolla - RJ, sem doenças oculares ou sistêmicas que comprometiam a dilatação pupilar. Os pacientes foram submetidos à instilação de 1 gota de fenilefrina a 10% e aplicação de vaporizador do mesmo midriático no olho contralateral. O olho em que se instilou o colírio permaneceu aberto, enquanto o olho vaporizado ficou fechado durante as aplicações da medicação. O diâmetro pupilar foi medido antes da aplicação, 10, 20 e 30 minutos após. O processo de instilação ou vaporização foi observado quanto a sua adequação técnica por um dos autores. Após o processo foi perguntado ao paciente questões pré-formuladas sobre a praticidade de ambos os métodos. **Resultados:** A diferença de midríase média entre os grupos de olhos avaliados em um determinado tempo foi no máximo 0,3 mm, o que não foi clinicamente ou estatisticamente significativo (ANOVA: $F = 1,97$ e $p = 0,163609$). Porém, ao longo do tempo, a diferença entre o diâmetro da pupila no tempo inicial e no tempo de 30 minutos foi 1,15 mm para os olhos vaporizados e 1,58 mm para os olhos instilados com gotas (ANOVA: $F = 129,22$ e $p \leq 0,0001$). Percentual de 60% dos pacientes tocaram a ponta do frasco de colírio nos olhos, enquanto que 12% tocaram o orifício na ponta do vaporizador com os dedos ($p < 0,000001$). Setenta e dois por cento (72%) consideraram a instilação de gotas fácil ou muito fácil enquanto 62% consideraram a vaporização em olho fechado fácil ou muito fácil ($p = 0,238$). **Conclusão:** A instilação de gotas em olhos abertos e a vaporização de olhos fechados da fenilefrina a 10% apresentou eficácia clínica semelhante. A vaporização foi mais segura e apresentou nível de dificuldade um pouco maior do que a instilação, apesar dos pacientes serem experientes para instilar gotas e inexperientes para vaporizar a medicação em olho fechado.

Descritores: Administração tópica; Soluções oftálmicas/administração & dosagem; Fenilefrina; Olho/efeitos de droga

¹ Serviço de Oftalmologia, Policlínica Ronaldo Gazolla, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

² Curso Acadêmico de Medicina, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 17/10/2016 - Aceito para publicação em 23/11/2016

ABSTRACT

Objective: To compare the effectiveness of phenylephrine 10% applied by a spray onto the eye closed over drop instillation onto an open eye on patients who will perform ophthalmoscopy and assess the level of difficulty and technical adequacy of the administration methods. **Methods:** The study was a clinical trial, controlled, randomized and paired, performed in 2014, involving 100 eyes of 50 patients in the Polyclinic Ronaldo Gazolla - RJ, with no ocular or systemic diseases that compromised the pupillary dilation. Patients underwent 10% phenylephrine eye drop instillation onto one open eye and spray application onto the other eye, which was closed. Pupillary diameter was measured before application and 10, 20, 30 minutes after. The process of instillation or vaporization was observed for its technical correctness by one of the authors. A questionnaire was asked to the patient about the difficulty of both methods after topical administration. **Results:** The average mydriasis difference between the eye groups assessed at a given time was at most 0.3 mm, which was not clinically or statistically significant (ANOVA: $F = 1.97$ and $p = 0.163609$). However, over time, the difference between the average pupil diameter before application and after 30 minutes was 1.15 mm to vaporized eyes and to 1.58 mm in eyes instilled with drops (ANOVA: $F = 129, 22$ and $p \leq 0.0001$). Sixty per cent of patients touched the tip of the eye drop bottle onto the eye, while 12% touched the tip of the vaporizer with their fingers ($p < 0.000001$). Seventy two percent (72%) considered the drops instillation easy or very easy, while 62% considered vaporization in a closed eye easy or very easy ($p = 0.238$). **Conclusion:** The instillation of drops phenylephrine 10% in open eyes and the vaporization onto closed eyes showed similar clinical efficacy. Vaporization was safer and a little more difficult than instillation, despite the patients being experienced for instilling drops and inexperienced to vaporize the medication in a closed eye.

Keywords: Administration, topical; Ophthalmic solutions/administration & dosage; Phenylephrine; Eye/drug effects

INTRODUÇÃO

A vaporização é uma via terapêutica usada frequentemente na medicina para prevenção e tratamento de várias doenças. Medicamentos anti-histamínicos, esteróides, estabilizadores da membrana do mastócito, anticolinérgicos entre outros são liberados por vaporização nasal a fim de tratar alergias ou congestão devido a rinites ou sinusites^(1,2). Agentes para fotoproteção solar ou substitutos cutâneos temporários que formam curativos impermeáveis também podem ser aplicados por vaporização sobre a pele^(3,4).

Em oftalmologia, há vaporizadores de lubrificantes disponíveis comercialmente em diversos países, seja para aplicação em olhos abertos ou em olhos fechados. Há poucos estudos que demonstraram a eficácia dos medicamentos quando vaporizados topicamente nos olhos. As gotículas da solução oftálmica são posicionadas sob pressão entre os cílios e quando o paciente abre os olhos, elas se misturam no compartimento lacrimal⁽⁵⁾.

Estudo recente considerou que a fluoresceína liberada por vaporização ocular atinge concentrações na câmara anterior, porém em quantidade inferior a que seria atingida através da instilação de gotas⁽⁶⁾. Portes et al., em 2012, relataram que a midríase produzida por gotas de tropicamida a 1% era semelhante à da vaporização da mesma substância nos olhos. Contudo, a quantidade liberada de tropicamida a cada jato de vaporização era o dobro da encontrada em 1 gota da referida substância⁽⁷⁾.

O uso do medicamento aplicado a distância por vaporizador com o olho previamente fechado pode facilitar o tratamento em paciente adulto ou idoso com alta ametropia (que dificultam a visão adequada do frasco de colírio sobre os olhos); blefaro-hematoma (que dificulta a abertura palpebral e torna sensível o toque dos dedos na pele das pálpebras); em idosos com dificuldade de coordenação motora e em pacientes que apresentam desconforto emocional a instilação⁽⁷⁾.

Após extensa revisão bibliográfica em bases de dados como Scielo, LILACS e MEDLINE, os autores não encontraram trabalho sobre a eficácia midriática da fenilefrina a 10% por vaporização em olhos fechados.

Os objetivos deste trabalho foram:

- a) avaliar por meio de medidas seriadas por pupilometria, a midríase produzida pela aplicação tópica da fenilefrina a 10% por vaporização em olho fechado ou instilação de gota em olho aberto;
- b) Avaliar comparativamente através de questionário, qual aplicação tópica apresentou maior dificuldade;
- c) Avaliar por observação de autoinstilação qual método foi mais adequado.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada de setembro a novembro de 2014, no serviço de oftalmologia da Policlínica Ronaldo Gazolla, Universidade Estácio de Sá, Campus Arcos da Lapa – RJ. Foi feito um ensaio clínico, controlado e randomizado em uma série de 50 pacientes onde se instilou fenilefrina a 10% na forma de gotas em um dos olhos, enquanto no outro foi feita vaporização dos cílios com o olho fechado.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo ao chegarem para exame de oftalmoscopia no ambulatório de oftalmologia da Policlínica Ronaldo Gazolla às quintas-feiras.

Os olhos foram escolhidos para a administração de colírio ou vaporização de acordo com uma tabela de números pseudoaleatórios do Excel antes da aplicação. O diâmetro pupilar foi medido antes da instilação e após 10, 20 e 30 minutos, em ambos os olhos, com pupilômetro manual “PD-meter”.

Foi utilizado um frasco de colírio de solução midriática ocular de fenilefrina a 10% e um frasco acoplado a um vaporizador.

Todos os pacientes não tinham doenças oculares ou sistêmicas que pudessem afetar o diâmetro pupilar.

Critério de exclusão:

- 1) Anisocorias e/ou qualquer alteração de diâmetro pupilar;
- 2) Presença de qualquer doença sistêmica que afetasse o sistema nervoso autônomo;
- 3) Presença de sinéquias posteriores;
- 4) Presença de doenças oculares inflamatórias;
- 5) Presença de doença ocular que impedisse a medida do diâmetro pupilar.

Métodos de aplicação: todos os pacientes permaneceram sentados durante o estudo e eram instruídos a olhar para frente. O colírio era aplicado em um dos olhos, sempre da mesma forma

e do seguinte modo: o paciente foi instruído a direcionar a cabeça para traz, fazendo a extensão do pescoço e olhando para cima. A pálpebra inferior era tracionada levemente expondo o fundo de saco conjuntival inferior. Em seguida 01 gota de colírio era autoinstilada no fundo de saco inferior.

A vaporização foi feita no olho onde não foi aplicado o colírio e o paciente foi instruído a permanecer sentado, olhando para frente, em seguida ele posicionava o frasco de forma que o orifício do vaporizador ficasse à frente dos cílios a aproximadamente 2cm de distância do olho do paciente, a droga era vaporizada somente uma vez com as pálpebras fechadas. Todo este processo foi feito com destreza e rapidez. Os pacientes foram instruídos a manter o olho vaporizado fechado até 10 segundos da instilação da gota ou vaporizador. O frasco utilizado foi de plástico com 7 cm de altura por 2 cm de largura apresentando um volume de 7 ml e cada vaporização liberava em média 0,1 ml de solução oftálmica, o que correspondia a aproximadamente 02 gotas de colírio em uma área de dispersão circular de 5,5 cm de diâmetro (medidas aferidas em papel filtro). Este frasco não estava disponível para uso comercial aplicando medicamentos, portanto foi esterilizado em óxido de etileno antes do estudo e a fenilefrina a 10% foi introduzida neste recipiente de forma estéril.

Ao final dos 30 minutos, após a última medida do diâmetro pupilar, caso o paciente se queixasse de desconforto ocular o mesmo era submetido a exame biomicroscópico para descartar qualquer alteração corneana e as pálpebras também examinados ectoscopicamente a fim de descartar alguma sensibilidade na área de dispersão do vaporizador.

O processo de instilação ou vaporização foi acompanhado por um dos autores e após o processo foi perguntado ao paciente questões pré-formuladas sobre a praticidade de ambos os métodos. Aspectos relacionados à administração foram observados e classificados pelos autores (anexo 1).

O banco de dados foi montado utilizando o programa Epi info 7. O teste de “Wilcoxon signed rank” foi aplicado para as perguntas 4 e 5 do referido questionário. O teste t de Student para 2 amostras pareadas foi aplicado às questões 11 e 15 e o teste binomial para duas proporções para as perguntas 8,9,10,12,13,14. O teste de ANOVA para dois fatores com medidas replicadas comparou os resultados das midríases entre os olhos nos diversos tempos após a instilação. Os cálculos estatísticos foram feitos por calculadoras do site “vassarstats.net”.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estácio de Sá (CAAE: 29365414.2.0000.5284). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de 64,4 anos com desvio padrão de 12,38. Do total de pacientes, 16 (32%) eram homens e 34 (68%) eram mulheres. Dos pacientes referidos, 56% eram da ESF-Lapa/RJ e os demais eram particulares ou apresentavam plano de saúde.

Na tabela 1, observa-se a média da midríase de cada olho em intervalos de tempo correspondentes desde o início da instilação. Observa-se que a média do diâmetro pupilar e o desvio padrão são muito semelhantes para cada grupo. Não houve diferença clinicamente significativa das medidas (Tabela 1).

Tabela 1
Média do diâmetro pupilar nos grupos estudados após a instilação ou vaporização de fenilefrina a 10%

Tempo/Diâmetro pupilar	Pupilas e gotas Média	Desvio padrão	Pupilas e vaporização	
			Média	Desvio padrão
Antes da aplicação	4,25 mm	0,58	4,38 mm	0,66
10 minutos	4,68 mm	0,66	4,69 mm	0,74
20 minutos	5,21 mm	0,83	4,96 mm	0,70
30 minutos	5,83 mm	1,01	5,53 mm	0,86

Análise de variância (ANOVA) com dois fatores para medidas repetidas demonstrou $F = 1,97$ e $p = 0,163609$ quando se comparavam as medidas entre os grupos de vaporização e gotas. Porém, quando se comparavam os grupos em relação ao tempo, $F = 129,22$ e $p \leq 0,0001$. Portanto, a diferença das medidas entre os grupos de vaporização e gotas a cada tempo não eram significativas estatisticamente, mas a diferença das midríases dos grupos entre tempos diferentes mostrou significância estatística.

A diferença de midríase média entre os grupos de olhos avaliados em um determinado tempo foi no máximo 0,3 mm, o que não é clinicamente significativo. Porém, ao longo do tempo, a diferença entre o diâmetro da pupila no tempo inicial e no tempo de 30 minutos foi no mínimo 1,15 mm (clinicamente significativo).

Setenta de dois por cento (72%) consideraram a instilação de gotas fácil ou muito fácil, enquanto 62% consideraram a vaporização em olho fechado fácil ou muito fácil. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,238$) de acordo com o teste “Wilcoxon signed rank”.

Três (6%) dos pacientes relataram que tinham dificuldade em mirar o frasco de colírio para a gota acertar o olho e um (2%) que piscava sempre no momento da instilação. Nove (18%) dos pacientes disseram ter dificuldade em mirar o vaporizador para atingir a margem palpebral, 5 (10%) que foi difícil apertar o vaporizador e 2(4%) que foi difícil também trabalhar com um olho fechado. Quarenta e cinco pacientes (90%) não relataram qualquer dificuldade específica para instilar colírio e 32 (64%) para vaporizar os olhos.

Em 92% dos indivíduos, a gota instilada caiu nos olhos. Em 90% dos pacientes a vaporização atingiu a margem palpebral. Vinte e seis por cento repetiram a instilação da gota e 40% repetiram a vaporização. Houve diferença estatisticamente significativa entre o número de repetição de gotas em relação ao da vaporização de acordo com o teste binomial ($p = 0,0425$).

A média de gotas aplicadas por olho foi de 1,5 e a média de vaporizações foi de 1,46 ($p = 0,8036$). Sessenta por cento dos pacientes tocaram a ponta do frasco de colírio nos olhos enquanto que 12% tocaram a ponta do vaporizador com os dedos ($p < 0,000001$). A diferença entre o toque do colírio nos tecidos oculares e do orifício de saída do vaporizador com os dedos foi estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

A eficácia da fenilefrina a 10% foi clinicamente semelhante para as duas vias de administração tópica testadas. De acordo com a literatura oftalmológica, a midríase máxima provocada pela substância testada ocorre entre 20 e 30 minutos da administração tópica inicial. Nos olhos testados observou-se a maior midríase, 30 minutos após a vaporização ou instilação⁽⁸⁾.

A média da dilatação pupilar foi de 1,15 mm para os olhos vaporizados e de 1,78 mm para os olhos instilados por gotas de fenilefrina a 10%. Portes et al. (7) encontraram média de dilatação pupilar de 2,35 mm para olhos vaporizados e de 2,48 mm para olhos instilados com tropicamida a 1%. A dilatação por tropicamida tende a ser maior do que aquela provocada por fenilefrina a 10%, no entanto ela é maior quando os dois medicamentos são usados em conjunto sequencialmente, o que provoca efeito sinérgico (7,8). Van Rooij, em 2015, comparou a penetração na câmara anterior de fluoresceína instilada por colírio na superfície ocular em relação a vaporização da mesma substância com olho aberto. A quantidade do princípio ativo encontrado na câmara anterior foi cerca da metade observada após a instilação de colírio correspondente. Neste estudo, os valores da midríase encontrada foram muito próximos entre os grupos estudados, porém a quantidade de fenilefrina vaporizada equivalia a 2 gotas de fenilefrina instilada. O fato da vaporização ter sido feita a cerca de 2 cm dos

cílios também contribuiu para a boa absorção do efeito (6).

A maioria dos pacientes instilou gotas erroneamente, tocando a ponta do frasco em tecidos oculares e perioculares de forma a facilitar a administração tópica, estabilizando o frasco do produto. O toque favorece a contaminação. Na vaporização, os pacientes não relataram dificuldade em manter o frasco estável a distância. Desta forma o toque do vaporizador com os tecidos oculares não existiu.

Apesar da diferença percebida entre o nível de dificuldade da vaporização em relação ao da instilação de gotas ter sido pequeno e sem significância estatística, houve muito mais dificuldades relatadas para a vaporização do que para a instilação de gotas. Todos os pacientes já tinham experiência em instilar colírio e não tinham experiência em vaporizar seus olhos. O efeito treinamento no uso do vaporizador poderia tornar mais fácil o uso desta via de administração em relação a instilação de colírios.

ANEXO 1

Questionário - Percepção da autoinstilação ocular de drogas Comparação de gotas aplicadas com e sem dispositivo de apoio facial

1. Número do Prontuário: _____
2. Letras iniciais do nome: _____
3. Idade: _____
4. Em relação a instilação de colírio você considera:
1) Muito fácil () 2) Fácil () 3) Nem fácil nem difícil ()
4) Difícil () 5) Muito difícil ()
5. Em relação a vaporização em olho fechado, você considera:
1) Muito fácil () 2) Fácil () 3) Nem fácil nem difícil ()
4) Difícil () 5) Muito difícil ()
6. Em relação a administração tópica de colírios, você possui alguma dificuldade?
() Sim () Não
Se sim, qual(is)? _____
7. Em relação à vaporização em olho fechado, você possui alguma dificuldade?
() Sim () Não
Se sim, qual(is)? _____

Observação:

Em relação ao colírio:

8. A gota instilada caiu no olho? () Sim () Não
9. Houve necessidade de repetição da instilação para ela cair nos olhos?
() Sim () Não
10. A ponta do colírio tocou os cílios ou a pálpebra ou o olho? () Sim () Não
11. Quantas gotas foram aplicadas? _____
- Em relação a vaporização em olho fechado:*
12. A aplicação atingiu a margem palpebral? () Sim () Não
13. Houve necessidade de repetição? () Sim () Não
14. Houve toque da ponta do vaporizador com os dedos? () Sim () Não
15. Quantas aplicações foram realizadas? _____

REFERÊNCIAS

1. Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review. *Drug Deliv Transl Res.* 2013;3(1):42-62.
2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. AAAI Allergy & Asthma Medication Guide [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/treatments/drug-guide/nasal-medication>.
3. Monteiro EO. Filtros solares e fotoproteção. *Rev Bras Med.* 2010; 67(esp. 6):5-18.
4. Ferreira MC, Paggiaro AO, Isaac C, Teixeira Neto N, Santos GB. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. *Rev Bras Cir Plást.* 2011; 26(4):696-702.
5. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(2):83-7.
6. van Rooij J, Wubbels RJ, de Kruijff WP. A new spray device to deliver topical ocular medication: penetration of fluorescein to the anterior segment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(9):531-5.
7. Portes AJ, Barbosa AC, de Mello GL, Lopes MA, Cavalcanti RS. Tropicamide 1% mydriatic effect: comparison between spray in closed eyes and eye drops in open eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(6):632-5.
8. Pavan-Langston D, Dunkel EC. Handbook of ocular drug therapy and ocular side effects of systemic drugs. Boston:Little Brown; 199. Mydriatics and cycloplegics. p.226-33

Autor correspondente:

Arlindo José Freire Portes.

E-mail: freireportes@hotmail.com