



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ROBERTO DAMIAN PACHECO PINTO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE DEXAMETASONA
0,1% / IODO-POVIDINE 0,4% VERSUS LÁGRIMAS
ARTIFICIAIS NO TRATAMENTO DA CONJUNTIVITE VIRAL
AGUDA PRESUMIDA**

CAMPINAS

2015

ROBERTO DAMIAN PACHECO PINTO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE DEXAMETASONA
0,1% / IODO-POVIDINE 0,4% VERSUS LÁGRIMAS
ARTIFICIAIS NO TRATAMENTO DA CONJUNTIVITE VIRAL
AGUDA PRESUMIDA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas, área de concentração em Oftalmologia

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida
pelo aluno **ROBERTO DAMIAN PACHECO PINTO** e orientado
pelo **PROF DR RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA**

CAMPINAS

2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P658e Pinto, Roberto Damian Pacheco, 1984-
Ensaio clínico randomizado de dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% versus lágrimas artificiais no tratamento da conjuntivite viral aguda presumida / Roberto Damian Pacheco Pinto. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.

Coorientador: Carlos Eduardo Leite Arieta.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dexametasona. 2. Adenovírus humanos. 3. Conjuntivite. 4. Povidona-iodo. I. Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti, 1973-. II. Arieta, Carlos Eduardo Leite, 1956-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis : a randomized clinical trial - dexamethasone/povidone for conjunctivitis

Palavras-chave em inglês:

Dexamethasone

Adenoviruses, Human

Conjunctivitis

Povidone-iodine

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira [Orientador]

Eliane Chaves Jorge

Eduardo Melani Rocha

José Paulo Cabral de Vasconcellos

José Barreto Campello Carvalheira

Data de defesa: 02-12-2015

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ROBERTO DAMIAN PACHECO PINTO

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA

COORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA**
 - 2. PROFA. DRA. ELIANE CHAVES JORGE**
 - 3. PROF.DR. EDUARDO MELANI ROCHA**
 - 4. PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS**
 - 5. PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 02/12/2015

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmã, pelo incentivo e constante dedicação a minha formação.

À Flávia Cid Gomes, pelo companheirismo, amor, paciência e apoio sem limites.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, pelo empenho na formação de seus alunos e incentivo à pesquisa.

À Profa. Dra. Rosane Silvestre de Castro, pelos ensinamentos e conselhos, os quais não se limitam à Oftalmologia, mas são úteis para todos os aspectos da vida.

Ao Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta, cujo exemplo de profissionalismo e ética é de inspiração a todos.

Aos residentes de Oftalmologia da Unicamp, minha segunda família, pela parceria e amizade, nos momentos de alegria e dificuldades; em especial aos amigos co-autores, sem os quais o trabalho não seria possível: Ricardo Abe, André Venâncio, João Paulo Felix e Rafael Zacchia; e aos colegas de residência, Bruna Zen, Gustavo Rodrigues, Maria Eugenia Pozzebon, Cesar Lima e Elisa Barbosa, pela amizade e incentivo na rotina de trabalho.

A todos os professores, médicos contratados, funcionários e voluntários da clínica oftalmológica do Hospital das Clínicas da Unicamp, pelos ensinamentos e estímulo profissional durante todos esses anos.

Aos pacientes, motivo para a constante busca de novos conhecimentos e que gentilmente participaram desse projeto, o tornando possível.

RESUMO

Objetivos: O objetivo do presente estudo foi determinar se dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% tópico reduz a duração da conjuntivite viral aguda presumida quando comparada a utilização de lágrimas artificiais, bem como verificar se o supracitado tratamento alivia de forma mais eficaz os sintomas da doença.

Desenho: Trata-se de ensaio clínico randomizado, mascarado. **Métodos:** Cento e vinte e dois pacientes com diagnóstico clínico de conjuntivite viral aguda foram randomizados em grupo tratamento e grupo controle. Médicos e pacientes foram mascarados para tratamento. Foram coletados swabs do fórnice conjuntival para análise de PCR. Pacientes do grupo tratamento receberam dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% quatro vezes ao dia, enquanto pacientes do grupo controle receberam lágrimas artificiais na mesma frequência, ambos durante sete dias. Escore de sintomas foi obtido no dia de entrada e em cada dia de acompanhamento: 5, 10 e 30 dias após. O principal desfecho foi a duração da doença. Entretanto, outras variáveis igualmente observadas foram desconforto geral, prurido, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, vermelhidão e edema palpebral, efeitos adversos, pressão intraocular, duração e incidência de infiltrados corneanos sub-epiteliais.

Resultados: Não houve diferença estatística significativa no que tange a melhora de sintomas, pressão intraocular e incidência de infiltrados subepiteliais entre os grupos tratamento e controle em nenhum dos dias de acompanhamento. Pacientes do grupo tratamento apresentaram mais ardência ($p<.001$) e duração menor da conjuntivite (9.4 ± 4.6 dias - média - no grupo dexametasona 0,1%/iodopovidine 0,4% versus 11.8 ± 4.9 dias - média - no grupo lágrimas artificiais, $p=.009$). **Conclusão:** O uso de dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% tópico, quando usado na periodicidade de quatro vezes ao dia, parece diminuir a duração da conjuntivite, apesar de produzir maior ardência do que as lágrimas artificiais e não apresentar significativa melhora dos sintomas em relação ao referido grupo controle.

Palavras Chave: conjuntivite viral, dexametasona, iodo-povidine, adenovírus.

ABSTRACT

Purpose: To determine whether topical dexamethasone 0.1%/povidone-iodine 0.4% reduces the duration of presumed viral conjunctivitis better than artificial tears and whether the treatment relieves the symptoms of this disease. **Design:** It's a randomized, masked, controlled trial. **Methods:** One hundred and twenty-two patients with a clinical diagnosis of presumed viral conjunctivitis were randomized to either the treatment group or the control group. Physicians and patients were masked to the treatment. Swabs were taken from the conjunctival fornix for adenovirus PCR analyses. Patients in the treatment group received topical dexamethasone 0.1%/povidone-iodine 0.4% eye drops four times daily, and patients in the placebo group received artificial tears four times daily, both for seven days. Symptoms were recorded on the day of recruitment and at the time of a follow-up examination 5, 10 and 30 days later. The main outcome was duration of the disease. The others outcomes were overall discomfort, itching, foreign body sensation, tearing, redness, eyelid swelling, side effects of the eye drops, intraocular pressure and the incidence of subepithelial corneal infiltrates. **Results:** There was no statistically significant difference between the treatment group and the control group in terms of the patients' symptoms, intraocular pressure, and incidence of subepithelial cornea infiltrates during the entire follow-up period. Patients of the treatment group reported more stinging ($p<.001$) and a shorter conjunctivitis duration (9.4 ± 4.6 days in the dexamethasone 0.1%/povidone-iodine 0.4% group versus 11.8 ± 4.9 days in the artificial tears group, $p=.009$). **Conclusion:** The use of topical dexamethasone 0.1%/povidone-iodine 0.4% eye drops four times daily appears to reduce the duration of conjunctivitis, although it causes more stinging than artificial tears.

Keywords: viral conjunctivitis, dexamethasone, povidone-iodine, adenovirus.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAC	Cloreto de benzalcônio
DNA	Ácido desoxirribonucléico
Kb	Quilo par de bases (1.000 pb)
Min	Minutos
mM	Milimol
Nm	Nanômetro
Pb	Par de bases
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PIO	Pressão intraocular
Pmol	Picomol
RPS	Teste rápido antígeno
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
μl	Microlitro

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Fluxograma dos participantes do estudo.....	30
Figura 2 Duração da conjuntivite reportada pelos pacientes.....	32
Figura 3 Pressão intraocular.....	36

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Sequência de primers que flanqueiam uma região conservada do gene da β -Globina utilizados na PCR.....	25
Tabela 2 Características clínicas e demográfica.....	31
Tabela 3 Comparação dos sintomas entre os grupos: todos pacientes.....	33
Tabela 4 Comparação dos sintomas entre os grupos: pacientes com PCR+.....	33
Tabela 5 Percepção do paciente a respeito do tratamento.....	34
Tabela 6 Incidência de infiltrados subepiteliais.....	35
Tabela 7 Efeitos colaterais.....	37

SUMÁRIO

	Pág.
1- INTRODUÇÃO.....	13
1.1- Etiologia e prevalência.....	13
1.2- Sintomatologia e diagnóstico.....	14
1.3- Tratamento.....	16
2- JUSTIFICATIVA.....	20
3- OBJETIVOS.....	21
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4.1- Desenho do estudo.....	22
4.2- Local e população do estudo.....	22
4.3- Critérios de inclusão e exclusão.....	22
4.3.1- Critérios de inclusão.....	22
4.3.2- critérios de exclusão.....	22
4.4- Aleatorização e mascaramento.....	23
4.5- Reação em cadeia de polimerase.....	24
4.5.1- Extração de DNA de Swab Ocular.....	24
4.5.2- Detecção do gene da Beta-globina pela Reação em Cadeia da Polimerase.....	24
4.5.3- Detecção do DNA do Adenovírus Humano através da Reação em Cadeia da Polimerase.....	25

4.6- Coleta de dados.....	26
4.7- Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística.....	27
4.8- Aspectos éticos da pesquisa.....	28
5- RESULTADOS.....	29
6- DISCUSSÃO.....	38
7- CONCLUSÃO.....	43
8- REFERÊNCIAS.....	44
9- APÊNDICES.....	53
9.1- Apêndice 1.....	53
9.2- Apêndice 2.....	55
9.3- Apêndice 3.....	59
9.4- Apêndice 4.....	67
10- ANEXO.....	70
10.1- Anexo 1.....	70

INTRODUÇÃO

1.1- Etiologia e prevalência

A conjuntivite viral aguda é uma das desordens mais comuns na saúde primária oftalmológica e geral. Aproximadamente 3% de todas consultas no âmbito dos serviços de emergência estão relacionadas a queixas oculares, sendo a conjuntivite a responsável por 30% dos casos⁽¹⁾. A proporção de etiologia viral varia conforme a idade, localização, estação, ou técnica de detecção laboratorial. É altamente contagiosa, comumente pelo lapso de 10 a 12 dias do início dos sintomas, enquanto os olhos estão vermelhos. É tipicamente causada por adenovírus, um grupo de vírus não envelopados icosaédricos que contem 35kb de fita-dupla de DNA e são pertencentes à família Adenoviridae, do gênero Mastadenovirus. Os adenovírus são divididos em sete espécies (A-G), baseado em sua morfologia, propriedades oncogênicas, tamanho genoma e sequência de DNA⁽²⁻⁵⁾.

Nesse contexto, o grupo de infecções oculares por adenovírus inclui ceratoconjuntivite adenoviral ou Cerato Conjuntivite Epidêmica, Conjuntivite Folicular e Febre Faringoconjuntival⁽⁶⁾. Outras causas menos comuns incluem herpes vírus simples, varicela zoster, picornavírus, poxvírus, vírus da imunodeficiência humana, influenza vírus, vírus EpsteinBarr e rubéola. Um estudo americano em adultos e crianças em um serviço de emergência oftalmológica concluiu que 62% dos casos de conjuntivite infecciosa aguda tem causa adenoviral⁽⁷⁻⁹⁾. Outro estudo, do Japão, demonstra que o adenovírus é o agente causal de 75% dos casos de suspeita de conjuntivite viral⁽¹⁰⁾. No Brasil, contudo, dados epidemiológicos a respeito da prevalência de infecções oculares pelo adenovírus são raros. Maranhao et al., estudou um grupo de 75 swabs de olhos de pacientes com queixas clínicas de conjuntivite e reportou que 60% destes tiveram teste PCR positivo para adenovírus⁽¹¹⁾, enquanto outro estudo brasileiro relata prevalência de 36.6%⁽¹²⁾. Entretanto, dados estatísticos precisos de incidência e prevalência de conjuntivite adenoviral em níveis globais ainda não estão disponíveis. A razão disso se deve ao fato de que boa parcela dos casos são indetectáveis, já que muitos pacientes não

procuram assistência médica, bem como à falta de estudos epidemiológicos em diversos países. De acordo com dados oriundos da Alemanha, a infecção é mais comum em adultos, podendo, contudo, afetar qualquer grupo etário. Não há, ademais, predileção por sexo⁽¹³⁾.

No que tange aos custos decorrentes da conjuntivite, importa ressaltar que os dispêndios diretos incluem diagnóstico e tratamento (auto tratamento e tratamento por profissionais médicos, medicamentos, perda de dias de trabalho, cuidados informais etc.)⁽¹⁴⁾, ao passo que os indiretos englobam a utilização de serviços médicos (por exemplo, consultas médicas evitáveis, retornos), queda de qualidade de vida e redução da frequência à escola para crianças em idade escolar⁽¹⁵⁾. Nesse passo, a prescrição inadequada de antibióticos em casos de diagnóstico incorreto constitui um dos maiores responsáveis pelo custo relacionado à conjuntivite. A despesa decorrente da prescrição de antibióticos para o tratamento da referida moléstia, segundo o British National Health System (NHS), é de aproximadamente 8.7 milhões de dólares por ano⁽¹⁶⁾. Além disso, infecções conjuntivais hospitalares podem gerar gastos significativos. Um estudo demonstrou, por exemplo, que um surto de ceratoconjuntivite em um hospital universitário gerou um custo de 29.527 dólares em cuidados médicos, investigativos e queda de produtividade⁽¹⁷⁾.

1.2- Sintomatologia e diagnóstico

Geralmente, o diagnóstico de conjuntivite viral é realizado somente com dados clínicos. Nesse sentido, os pacientes podem fornecer uma história recente de exposição a um indivíduo que apresentava os olhos vermelhos, ou podem ter uma história recente de sintomas de infecção das vias aéreas superiores. O principal modo de transmissão da conjuntivite viral é o contato direto do paciente com o vírus nas secreções oculares ou do compartilhamento de objetos (toalhas, lençóis, sabão, óculos, dentre outros). Ademais, a aglomeração de pacientes infectados e suscetíveis à aquisição da doença aumenta, indubitavelmente, a probabilidade de transmissão da conjuntivite viral. Destaca-se, ainda, que consultórios de oftalmologistas e outros serviços de saúde similares contribuem para a propagação

da conjuntivite em razão de adenovírus infeccioso sobre os dedos dos pacientes e dos profissionais de saúde, instrumentos contaminados e colírios infectados. A aquisição da infecção por adenovírus em decorrência da presença deste em superfícies comuns na sala de espera de consultórios e demais serviços de saúde também pode ser um fator de risco relevante na disseminação iatrogênica. Por fim, a transmissão ocular da doença também é facilitada pela ocorrência de microtrauma após a manipulação ocular⁽¹⁾.

A infecção ocular pode ser unilateral ou bilateral. Os pacientes podem reportar ardência, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, vermelhidão, descarga mucosa, edema palpebral e fotofobia. Os sinais de conjuntivite viral aguda, por sua vez, incluem folículos na pálpebra inferior, linfonodo pré-auricular, epífora, hiperemia, quemose, edema e hiperemia palpebral, hemorragias puntiformes conjuntivais, ceratite puntacta e ocasionalmente membranas e pseudomembranas⁽¹⁾.

Além disso, infiltrados corneanos subepiteliais podem se desenvolver de 1 a 2 semanas após o início da conjuntivite. Esta alteração é considerada um fenômeno imunopatológico e é explicado pelo estroma corneano que atua como um “mataborrão imunológico”, que absorve os antígenos produzidos pelo vírus replicados no epitélio⁽¹⁸⁾. Estes antígenos, após entrarem no estroma superficial, atraem linfócitos ativados e células mononucleares que se acumulam ao redor deles. Esse aspecto foi confirmado por exame histopatológico após a realização de ceratoplastia lamelar^(19,20). Em 20 a 50% dos casos, a opacidade da córnea pode persistir por algumas semanas a meses (raramente até 2 anos). Este fenômeno pode diminuir significativamente a acuidade visual, bem como causar sintomas reflexos. Em casos raros, cicatrizes conjuntivais e simbléfaro podem ocorrer secundariamente à conjuntivite membranosa. Ademais, membranas e pseudomembranas podem ocorrer na conjuntivite viral aguda, assim como alterações corneanas que variam de ceratite difusa superficial até defeitos epiteliais e opacidades subepiteliais⁽²¹⁾.

Os testes laboratoriais não são, via de regra, necessários. Entretanto, embora os referidos testes possam ser caros e demorados, revelam-se úteis em algumas circunstâncias⁽²²⁻²⁶⁾. Citologia conjuntival com coloração Giemsa, culturas virais, técnicas de anticorpos fluorescentes, ensaio imunoenzimático,

fixação de complemento e ensaio de cadeia de polimerase (PCR) estão entre os meios possíveis de confirmação do diagnóstico⁽²⁷⁾. De outro lado, os testes rápidos disponíveis comercialmente para detecção do antígeno de adenovírus são menos sensíveis e também menos específicos quando comparados aos testes para detecção de ácido nucleico, não se podendo ignorar, todavia, a utilidade deles, já que podem ser realizados de forma mais prática e rápida na prática clínica. Por fim, a detecção de ácido nucleico com adição de técnicas de amplificação de ácido nucleico, como reação cadeia polimerase (PCR), é o teste de escolha para a detecção viral da conjuntivite adenoviral, uma vez que tem alta especificidade, alta sensibilidade e rapidez⁽³⁾.

1.3- Tratamento

A conjuntivite viral é uma condição autolimitada. Dessa forma, a infecção, de modo geral, resolve-se espontaneamente no período de 2 a 4 semanas. Além disso, o tratamento para conjuntivite adenoviral é de suporte. Desse modo, os pacientes usualmente são instruídos a usarem compressas frias e lubrificantes, os quais proporcionam conforto e alívio dos sintomas. Para pacientes que são susceptíveis, contudo, um antibiótico tópico pode ser usado para prevenir eventual superinfecção bacteriana. Já os esteroides tópicos podem ser utilizados para pseudomembranas ou, ainda, quando infiltrados subepiteliais prejudicam a visão, apesar destes poderem retornar após a descontinuação dos esteroides⁽¹⁾.

Nesse contexto, ressalta-se que uma revisão recente da literatura acerca da ceratoconjuntivite adenoviral conclui que não há agente efetivo que atue na causa da conjuntivite: o tratamento se mantém puramente sintomático⁽²⁸⁾. Entretanto, em que pesem os tratamentos atuais, muitos pacientes ainda tem desconforto significativo e, considerando a desproporcional morbidade e o potencial impacto econômico, bem como a ausência de uma solução para a conjuntivite infecciosa, mostra-se desejável a existência de um agente que, concomitantemente, reduza os sintomas e diminua a transmissão do vírus.

Diante disso, deve-se ponderar que vários agentes já foram avaliados no tratamento da conjuntivite viral aguda. Os antiinflamatórios não esteroidais não demonstraram ter atividade antiviral *in vitro* ou em modelos animais⁽²⁹⁾ e,

quando avaliados em ensaios clínicos randomizados mascarados, não apresentaram superioridade em relação às lágrimas artificiais^(30,31). No que tange aos antivirais, o ganciclovir demonstrou ser efetivo *in vitro* na atividade inibitória contra vários tipos adenovirais, porém, quando avaliado em ensaio clínico randomizado, não demonstrou melhora estatística em relação ao grupo controle⁽³²⁾. Já no que se refere ao cidofovir, outro agente antiviral, estudos prévios *in vitro* e em animais testaram sua eficácia contra o adenovírus, reduzindo títulos virais, bem como o tempo de duração da replicação do vírus⁽³³⁻³⁵⁾. No entanto, em estudo clínico, o predito agente antiviral, utilizado isoladamente ou em combinação com ciclosporina tópica, não acelerou a melhora dos sintomas clínicos da conjuntivite viral aguda, quando comparado com o curso natural da doença, e, apesar de reduzir a frequência de opacidades corneanas, seu uso é restrito em decorrência da toxicidade local⁽³⁶⁾. Já os interferons são proteínas naturais produzidas em resposta à infecção viral para inibir a propagação viral e, tendo estudo experimental *in vitro* já demonstrado seu efeito inibitório em adenovírus, revelam-se potenciais meios de tratamento para a conjuntivite viral⁽³⁷⁾. Porém, os estudos prospectivos randomizados em humanos não demonstraram benefício⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Em que pese tal conclusão, estudo distinto demonstrou que o colírio de interferon pode ter efeito preventivo em pacientes expostos ao adenovírus⁽⁴¹⁾.

A dexametasona, por sua vez, é um potente e bem tolerado esteroide que tem sido usado extensivamente como agente tópico monoterapia bem como combinado com outros tratamentos^(42,43), sendo, em geral, utilizada para reduzir a dor local e a inflamação ocular⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. No entanto, embora o uso de dexametasona possa ter alguma eficácia para amenizar os sintomas da conjuntivite viral aguda em curto prazo, estudos em modelos coelhos sugeriram que mesmo um curso curto de corticoides, com relativa baixa potência e sem a adição de um antiviral adequado, pode aumentar a replicação viral e prolongar a infectividade⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Além disso, o uso prolongado de corticoides tópicos eleva os riscos de complicações oculares, como, por exemplo, pressão intra-ocular elevada, formação da catarata e superinfecção por fungos⁽⁵⁰⁾.

Noutro vértice, o iodo-povidine é um antisséptico extensivamente utilizado na preparação de cirurgias em geral, usos oftalmológicos e desinfecção laboratorial⁽⁵¹⁻⁵⁷⁾. A utilização recorrente de tal agente para as supracitadas

finalidades decorre do fato de que soluções diluídas com iodo-povidine inibem vírus, bactérias, fungos e alguns outros parasitas⁽⁵⁸⁾. Em uma investigação no Japão, uma quantidade de vírus, incluindo adenovírus e herpes, foram muito susceptíveis ao iodo-povidine *in vitro*, mesmo em concentrações abaixo de 1.0%⁽⁵⁹⁾. Outros estudos que também demonstraram a ação iodo-povidine, *in vitro*, foram o de Monnerat et al., na concentração de 0.8%⁽⁶⁰⁾, e o de Akanuma, na concentração de 0.2%⁽⁶¹⁾. Assim, o iodo-povidine revelou-se uma opção potencial para reduzir o contágio em casos de infecções adenovirais. Em relação a estudos com pacientes, o iodo-povidine na concentração de 2.5% foi comparado a vasoconstritores, corticoide e interferon, obtendo os melhores resultados quando comparado a esses outros agentes⁽³⁹⁾. Quando usado nessa mesma concentração (2.5%) em estudo prospectivo com recém-natos durante uma epidemia de conjuntivite adenoviral, o grupo que recebeu irrigação iodo-povidine apresentou melhora dos scores clínicos em relação ao grupo controle⁽⁶²⁾. Em adultos, estudo não controlado com iodo-povidine, na concentração de 2%, demonstrou recuperação dos sintomas em 77% dos pacientes em uma semana⁽⁶³⁾.

Por fim, a dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% é um colírio contendo um esteroide e um antisséptico, que demonstrou ser um promissor como agente terapêutico para o tratamento da conjuntivite adenoviral. Nesse passo, um estudo prospectivo simples não mascarado avaliou o efeito da dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% em humanos (6 pacientes, 9 olhos), com sintomas de conjuntivite aguda, os quais tiveram teste rápido positivo para antígeno antiviral (RPS), e mostrou sucesso terapêutico do sobredito colírio, com resolução da injeção conjuntival, descarga mucosa e queda dos títulos virais⁽⁶⁴⁾. Além disso, estudo *in vitro* do mesmo autor, destinado à avaliação dessa formulação contra outros agentes com significativa morbidade como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Fusarium solani* e *Acanthamoeba castellanii*, mostrou também a grande eficácia da dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4%, com morte de 99,9% após exposição de 15 segundos em *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *C. albicans* e de 60 segundos em *F. solani*, não tendo sido observada ação em *A. catellanii*⁽⁶⁵⁾. Em adição, em estudo diverso, a combinação dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% foi comparada à tobramicina 0,3%/dexametasona 0,1%, cidofovir 0,3% e à solução

salina balanceada em córnea de modelos de coelhos. Como resultado, observou-se que a dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% melhorou significativamente os sinais clínicos em comparação aos outros tratamentos, além de proporcionar a redução dos títulos virais. Já o cidofovir, por outro lado, mostrou maior toxicidade, enquanto a tobramicina/dexametasona prolongou o tempo de duração da doença⁽⁶⁶⁾.

JUSTIFICATIVA

Considerando que a conjuntivite viral aguda é uma condição de grande prevalência e impacto socioeconômico, é altamente desejável a utilização de uma droga que seja capaz de reduzir os sintomas, a transmissibilidade e o tempo de duração da doença. Assim, a obtenção de resultados favoráveis com o uso de dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% no tratamento da conjuntivite viral aguda em estudos prévios (*in vitro*, em modelos animais e clínico não controlado) indicam a necessidade de realização de um ensaio clínico fase III, a fim de que seja testada a eficácia da droga em um grupo maior de pacientes, bem como para que sejam contrapostos e sopesados os benefícios terapêuticos e os efeitos adversos.

OBJETIVOS

3.1- Objetivo principal

O principal objetivo desse estudo foi determinar se dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% reduz a duração da conjuntivite viral aguda presumida de modo mais efetivo do que lágrimas artificiais e se o tratamento diminui os sintomas da doença.

3.2- Objetivos secundários

Os objetivos secundários são os de avaliar o efeito da dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% em relação à incidência de infiltrados subepiteliais, à variação de pressão intraocular e aos efeitos colaterais, quando comparada às lágrimas artificiais.

MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, mascarado.

4.2- Local e população do estudo

Os pacientes foram recrutados na sala de Emergência Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Brasil, entre Novembro de 2011 e Junho de 2012.

4.3- Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1- Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes com história de conjuntivite unilateral ou bilateral (com características clínicas como aparecimento súbito de conjuntivite folicular aguda, descarga mucosa, hiperemia e quemose) com menos de 1 semana de duração. Além disso, era necessário que os pacientes apresentassem pelo menos uma das seguintes características compatíveis com conjuntivite viral: folículos na conjuntiva tarsal inferior, linfadenopatia preauricular ipsilateral, precedente de sintomas gripais (incluindo febre, coriza, sintomas respiratórios, náusea, vômito, diarreia ou mialgia), ou história recente de contato com familiar ou colega de trabalho que tenha apresentado quaisquer dos sintomas típicos da doença.

4.3.2- Critérios de exclusão

- História de conjuntivite alérgica;
- Uso de medicação ocular após início dos sintomas;

- Uso de lente de contato;
- História de doença herpética ocular;
- História de cirurgia ocular;
- História de doença crônica ocular (exceto erro refrativo);
- Alergia a iodo;
- Gravidez;
- Idade menor que 18 anos;
- Glaucoma;
- Blefarite ou olho seco grave;
- Defeito epitelial da córnea;
- Descarga purulenta;
- Inflamação intraocular;

4.4- Aleatorização e mascaramento

Os pacientes que preencheram os critérios do vertente estudo e concordaram em participar foram randomizados para receber dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% (pH=6.7, sem preservativos, preparado e fornecido pela Ophthalmos®, São Paulo, Brasil) ou lágrimas artificiais (metilcelulose 0.5% com cloreto de benzalcônio como preservativo, pH=6.6, preparado e fornecido pela Ophthalmos®, São Paulo, Brasil), por sorteio, realizado no momento de saída do Serviço de Emergência Oftalmológica, em que os pacientes recebiam a medicação em envelopes não identificados; os envelopes eram opacos, selados e codificados numericamente contendo frascos não identificados de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% ou lágrimas artificiais. Os mesmos foram preparados e eram entregues aos pacientes por profissionais não envolvidos diretamente com o estudo, sendo o preparo e a entrega realizados por pessoas diferentes.

Os pacientes foram instruídos a instilarem uma gota no olho sintomático, quatro vezes ao dia, durante sete dias. A identidade do colírio foi mascarada para investigador e paciente até o encerramento do estudo. Ao final deste, o código da randomização foi obtido.

4.5- Reação em cadeia da polimerase

No primeiro dia, amostras de swab conjuntival foram coletadas dos pacientes com suspeita de conjuntivite, e submetidas à reação em cadeia da polimerase (PCR), para detecção do adenovírus, no Laboratório de Vírus/FCM/Unicamp, da seguinte forma:

4.5.1- Extração de DNA de Swab Ocular

As amostras foram colocadas em solução estéril de NaCl a 0,9% e mantidas em freezer a -80 graus até o momento da extração. Após centrifugação do material, o sedimento obtido foi submetido à extração do ácido nucléico, a partir da utilização de kits comerciais e conforme as especificações do fabricante. O produto final foi solubilizado em água e sua concentração foi medida utilizando-se espectrofotômetro em comprimento de onda de 260nm e mantido em freezer a -80 graus até sua utilização.

4.5.2- Detecção do gene da Beta-Globina pela Reação em Cadeia da Polimerase

A amplificação de um fragmento do gene da Beta-Globina (β -Globina) humana foi utilizada para checar a qualidade do DNA em todas as amostras testadas. O produto obtido de 110 pares de bases indicou, principalmente, a presença de DNA nas amostras, bem como que o DNA extraído é de boa qualidade e que não contém substâncias inibidoras da reação, garantindo, assim, um controle interno de qualidade do experimento, indispensável à segurança dos

resultados. A reação em cadeia da polimerase seguiu o método previamente descrito⁽⁶⁷⁾, para PCR simples. Foram complementados 40 ciclos de amplificação para cada amostra e cada ciclo foi constituído de 3 etapas: **a)** separação das hélices de DNA por aquecimento a 94° C durante 30 segundos; **b)** ligação complementar entre os “primers” e o DNA em temperatura de 55° C por 1 minuto (anelamento) e **c)** síntese do DNA pela Taq polimerase, em temperatura de 72° C por 2 minutos (extensão).

Os ciclos foram realizados automaticamente em equipamento apropriado (“DNA Thermal Cycler” - MJ, EUA). As amostras foram aquecidas inicialmente a 94° C, por 3 minutos, para a inativação de qualquer atividade de proteases que pudesse interferir com a reação enzimática e, após o último ciclo, o período de extensão final (72° C) foi de 8 minutos. Foram utilizados dois iniciadores que flanqueiam uma região constante do gene da β -globina (Tabela 1).

Tabela 1- Sequência de primers que flanqueiam uma região conservada do gene da β -Globina utilizados na PCR

Primers*	Sequência (5' → 3')
PCO3	ACACAACGTGTGTTCACTAGC
PCO4	CAACTTCATCCACGTTTCACC

4.5.3- Detecção do DNA do Adenovírus Humano através da Reação em Cadeia da Polimerase

Os primers de adenovírus foram selecionados da sequência de DNA da região do hexon do Adenovírus tipos 2 e 5 (produto 300pb⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾). Cada 50µl da reação foi constituída de 10mM Tris-HCl (pH 8.3), 50mM de cloreto de potássio, cloreto de magnésio e glicerol, 200pmol de deoxinucleotídeos trifosfatos, 0,2pmol de cada primer (HAdv 1 - 5`GCCGCAGTGGTCTTATGCACATC 3` e HAdv2 - 5` CAGCACGCCGCGGATGTCAAGT 3`), 1,25 de Taq DNA polimerase,

1 µl de DNA extraído e água destilada estéril. O programa padrão para PCR foi o seguinte: 94°C por 7 min seguido por 35 ciclos de 2 min a 94°C, 1.5 min a 55°C e 2 min a 72°C. A temperatura de anelamento foi essencial para assegurar a detecção do Adenovírus subgênero B (tipos 7 e 11)⁽⁷⁰⁾. Todas as amplificações foram realizadas em termociclador automático, marca MJ, e os produtos obtidos foram analisados em gel de agarose a 3%, corado com brometo de etídeo. Como controle negativo, foi utilizada água e, como controle positivo, foi utilizado um plasmídeo contendo o gene hexon do adenovírus.

4.6- Coleta de dados

Os pacientes foram examinados no momento de entrada (baseline) e solicitados a retornar 5 (± 1), 10 (± 1) e 30 (± 2) dias após a avaliação inicial. A principal variável foi observada foi a duração da doença. As outras variáveis igualmente avaliadas foram desconforto geral, prurido, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, vermelhidão, edema palpebral, efeitos adversos do colírio, pressão intraocular (PIO) e incidência de infiltrados corneanos subepiteliais.

Cada sintoma, presente ou ausente, foi relatado pelo paciente na consulta inicial e de seguimento. Além disso, cada paciente reportou sua opinião a respeito da utilidade do tratamento no que se tange ao alívio de seus sintomas através de uma escala de 4 pontos: não ajudou (0), incerto (1), acho que ajudou (2), com certeza ajudou (3). O questionário e os critérios de seleção dos pacientes foram obtidos de um ensaio clínico de conjuntivite similar⁽³⁰⁾, tendo sido promovidas adaptações (Anexo 2).

Infiltrados subepiteliais corneanos também foram pesquisados por meio do exame de biomicroscopia com lâmpada de fenda, além da avaliação da córnea, conjuntiva e câmara anterior. Não obstante, pressão intraocular aferida em cada atendimento, através de tonômetro de aplanção. Os pacientes foram interrogados a respeito da duração da conjuntivite no trigésimo dia. Os examinadores dos pacientes foram os mesmos na avaliação inicial e nas consultas de seguimento. Pacientes faltantes foram contactados por telefone para comparecer na visita seguinte. Se isso não fosse possível, o questionário e o relato quanto à duração dos

sintomas foram obtidos por meio de entrevista telefônica. A cada visita, os pacientes eram interrogados a respeito do uso regular da medicação, e a importância do uso correto desta era reforçada. Os pacientes que apresentaram infiltrados subepiteliais da córnea em algum momento do estudo descontinuaram o uso do colírio e foram tratados com corticosteroides (prednisolona tópica 0.1% durante quatro semanas).

Os pacientes foram instruídos a contactar algum dos principais investigadores por via telefônica se estivessem sentindo qualquer efeito colateral significativo dos colírios. Se o investigador, contudo, não estivesse disponível no momento do contato, os pacientes eram instruídos a procurar o Serviço de Emergência Oftalmológica do Hospital das Clínicas/Unicamp, que encontra-se à disposição 24 horas por dia. Além disso, foi questionado aos pacientes a respeito de efeitos colaterais nos dias 5, 10 e 30 de seguimento.

4.7- Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística

Um estudo anterior mostrou que 78% dos pacientes relataram que as lágrimas artificiais melhoraram os seus sintomas⁽⁷²⁾. Este estudo foi desenvolvido para ter uma chance de 80% ($p < 0.05$) de detectar diferença de 19% de percepção de melhora dos pacientes. Levando em conta uma perda de 5% a título de *follow-up*, nossa meta foi recrutar 112 pacientes.

A análise estatística foi realizada pelo Serviço de Estatística da comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Foi utilizado o *software* SAS System para Windows (Statistical Analysis System) 9.1.3. SAS *software*, Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA, para análise estatística. O teste de qui-quadrado ou Fisher foi usado para variáveis categóricas, já para variáveis contínuas fez-se uso do teste de Mann-Whitney. Por fim, o teste ANOVA para medidas repetidas foi empregado para comparar medidas longitudinais entre grupos e tempo, seguido pelo profile test. As variáveis foram transformadas em categorias devido à falta de distribuição normal. Valores $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.8- Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas/Unicamp (CEP: 742/2011 e CAAE: 0664.0.146.000-11) e um consentimento livre esclarecido escrito (Apêndice 1) foi obtido de todos os pacientes. Nós nos certificamos que todos regulamentos institucionais e governamentais a respeito do uso ético de pacientes voluntários foram devidamente respeitados nesse estudo, como preconiza a declaração de Hensinki. O estudo foi registrado no www.clinicaltrials.gov: NCT01481519.

RESULTADOS

Um total de 122 pacientes que preencheram os critérios estabelecidos foram inicialmente incluídos no presente estudo. O fluxograma dos pacientes incluídos está representado na figura 1. Conforme se pode extrair do referido esquema gráfico, onze pacientes não retornaram no quinto dia de seguimento, sendo oito deles pertencentes ao grupo lágrimas artificiais e três ao grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%. Além disso, verifica-se que cento e nove pacientes foram avaliados no décimo dia de seguimento (56 do grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 53 do grupo lágrimas artificiais), enquanto que cento e quatro pacientes submeteram-se à avaliação no trigésimo dia de seguimento (55 do grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 49 do grupo lágrimas artificiais). Sete pacientes apresentaram infiltrados subepiteliais precoce: dois no quinto dia de seguimento (ambos do grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%) e cinco no décimo dia de seguimento (quatro do grupo lágrimas artificiais e um do grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%). Nesses casos, o uso do colírio relativo ao estudo foi descontinuado, sendo esses pacientes excluídos, em razão da condição referida requerer monitoramento e tratamento específico com corticoides. Todos os pacientes com infiltrado subepitelial precoce tiveram o problema resolvido sem consequências tardias após a utilização de prednisolona 0.1% tópica por 4 semanas.

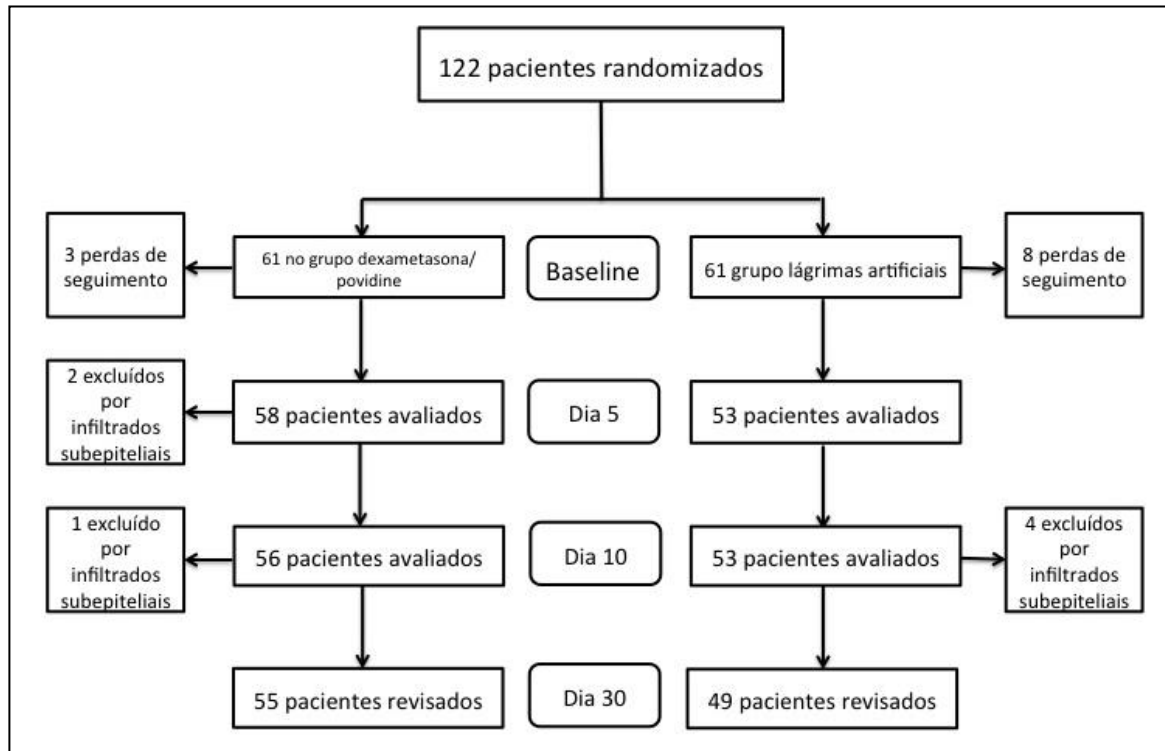


Figura 1- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Fluxograma dos Pacientes.

As características dos 122 pacientes incluídos no corrente estudo estão demonstradas na tabela 2. Setenta e dois pacientes tiveram teste de PCR positivo para adenovírus e a incidência deste foi igual para os dois grupos (36 para dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 36 para lágrimas artificiais). Ademais, ambos os grupos tiveram resultados similares nas características clínicas e demográficas.

Tabela 2- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Características Clínicas e Demográficas de Todos Pacientes e Pacientes PCR Positivo para Adenovírus.

	Todos pacientes			Adenovirus PCR +		
	Dexametasona/Povidine (n=61)	Lágrimas artificiais (n=61)	Valor p	Dexametasona/Povidine (n=36)	Lágrimas Artificiais (n=36)	Valor p
Média idade (anos)	36.93 (±12,92)	35.25 (±13.74)	0.38*	34.80 (±12.0)	34.80 (±13.70)	0.813*
Masculino (%)	37.7	45.9	0.36**	41.6	47.2	0.63**
Média dias com sintomas	2.23 (±1,45)	1.89 (±1.11)	0.25*	2.31 (±1.40)	1.94 (±1.10)	0.312*
Infecção vias aéreas superiores associada (%)	34.4	22.9	0.14**	44.4	16.6	0.01**
Folículos na conjuntiva tarsal inferior (%)	93.4	95.0	1.0***	97.2	94.4	1.0***
Nódulo preauricular (%)	16.3	19.6	0.64**	16.6	13.8	0.74**
Contato com pessoa com olho vermelho (%)	52.4	54.0	0.86**	58.3	58.3	1.0**
* Teste Mann-Whitney ** Teste qui-quadrado Pearson *** Teste de Fisher						

A duração da conjuntivite reportada pelos pacientes foi de 9.4 (±4.6) dias (média) para o grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 11.8 (±4.9) dias (média) para o grupo lágrimas artificiais; este resultado foi estatisticamente significativo, $p=0.009$ (Figura 2). Se considerarmos apenas pacientes com PCR positivo para análise, o grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% tem 9.8 (±4.1) dias, ao passo que o grupo lágrimas artificiais totaliza 12.2 (±4.1) dias. Esse resultado também é estatisticamente significante, $p=0.018$ (teste Mann-Whitney, $n=56$ no grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e $n=49$ no grupo lágrimas artificiais).

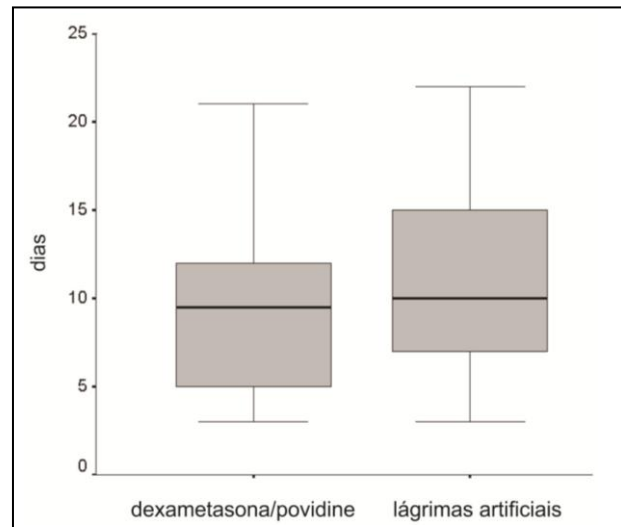


Figura 2- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Duração Referida pelos Pacientes.

A comparação dos sintomas entre os grupos aferidos na avaliação inicial, bem como no quinto e no décimo dia de seguimento estão resumidas com a porcentagem dos pacientes em que a condição estava presente, e estão demonstrados na tabela 3 (todos pacientes) e 4 (pacientes com PCR positivo). Nós consideramos, para a efetivação da análise estatística, apenas os pacientes cujos dados foram extraídos em todos os dias de seguimento (n=56 para grupo tratamento e 53 para grupo controle). Ambos os colírios utilizados reduziram de forma significativa os sintomas ($p < 0.001$), o que era esperado, já que se trata de uma condição auto-limitada. Entretanto, não se observou diferença estatística significativa considerável quando da comparação, no que tange à redução dos sintomas, entre os grupos dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e lágrimas artificiais.

Quando perguntados a respeito do benefício do tratamento, 12 (20.7%) dos pacientes pertencentes ao grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% responderam que o colírio não ajudou ou não tinham certeza se ajudou, enquanto 46 (79.6%) afirmaram que achavam que ajudou ou definitivamente ajudou. Por outro lado, 12 (22.6%) dos pacientes inseridos no grupo lágrimas artificiais responderam que o indigitado medicamento não ajudou ou não tinham certeza se ajudou, ao passo que 41 (77.4%) asseveraram que achavam que este ajudou ou definitivamente ajudou (tabela 5). Desse modo, não se verificou diferença estatística significativa entre as respostas fornecidas pelos pacientes do grupo que recebeu dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e do grupo lágrimas artificiais ($p=.800$, teste qui-quadrado).

Tabela 5- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Percepção do Tratamento Referido pelos Pacientes.

Resposta do paciente	Dexametasona/Povidine (n=58)	Lágrimas Artificiais (n=53)	Valor p
Não ajudou/não tem certeza	12 (20,7%)	12 (22,6%)	0.8
Acho que ajudou/ com certeza ajudou	46 (79,3%)	41 (77,4%)	
Teste qui-quadrado Pearson			

A incidência dos infiltrados subepiteliais da córnea no quinto, décimo e trigésimo dia após a avaliação inicial em cada grupo foi comparada. A incidência total, observando-se os dois grupos em todo período de seguimento, foi de 13.93% (17 casos). No quinto dia, 2 (3.4%) pacientes apresentaram infiltrados subepiteliais no grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%, enquanto nenhum paciente do grupo lágrimas artificiais apresentaram infiltrados. No décimo dia, verificou-se a ocorrência de 1 (1.7%) caso no grupo tratamento e 4 (7.5%) casos no grupo

controle. No trigésimo dia, 8 (14.5%) casos no grupo tratamento e 2 (4%) no grupo controle. Os resultados em comento estão demonstrados na tabela 6. Desse modo, constatou-se que não houve diferença estatística significativa na incidência de infiltrados subepiteliais da córnea entre grupo lágrimas artificiais e dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% em nenhum dos dias de seguimento [$p=.496$ (dia 5), $p=.198$ (dia 10), $p=.098$ (dia 30); Teste Fisher]. Os pacientes com infiltrados precoces tiveram sua medicação descontinuada, e todos pacientes com infiltrados subepiteliais da córnea tiveram o problema resolvido sem sequelas, a partir da utilização de prednisolona 0.1% tópica pelo período de quatro semanas.

Tabela 6- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Incidência de Infiltrados Subepiteliais nos dias de seguimento 5, 10 e 30.

	Dexametasona/Povidine	Lágrimas Artificiais	Valor p
Dia 5	2 (3,4%)	0 (0%)	0,496
Dia 10	1 (1,7%)	4 (7,5%)	0,198
Dia 30	8 (14,5%)	2 (4,0%)	0,098
Teste de Fisher			

A pressão intraocular foi aferida na avaliação inicial (baseline) e nos dias de seguimento. Os pacientes do grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% tiveram pressão intraocular média de 12.1mmHg (baseline), 12.1mmHg (dia 5), 11.8mmHg (dia 10), 11.9mmHg (dia 30). Os pacientes do grupo lágrimas artificiais tiveram pressão intraocular média de 12.2mmHg (baseline), 12.3mmHg (dia 5), 11.8mmHg (dia 10), 12.3mmHg (dia 30). Não houve, por conseguinte, diferença estatística significativa entre os grupos. Resultados demonstrados na figura 3.

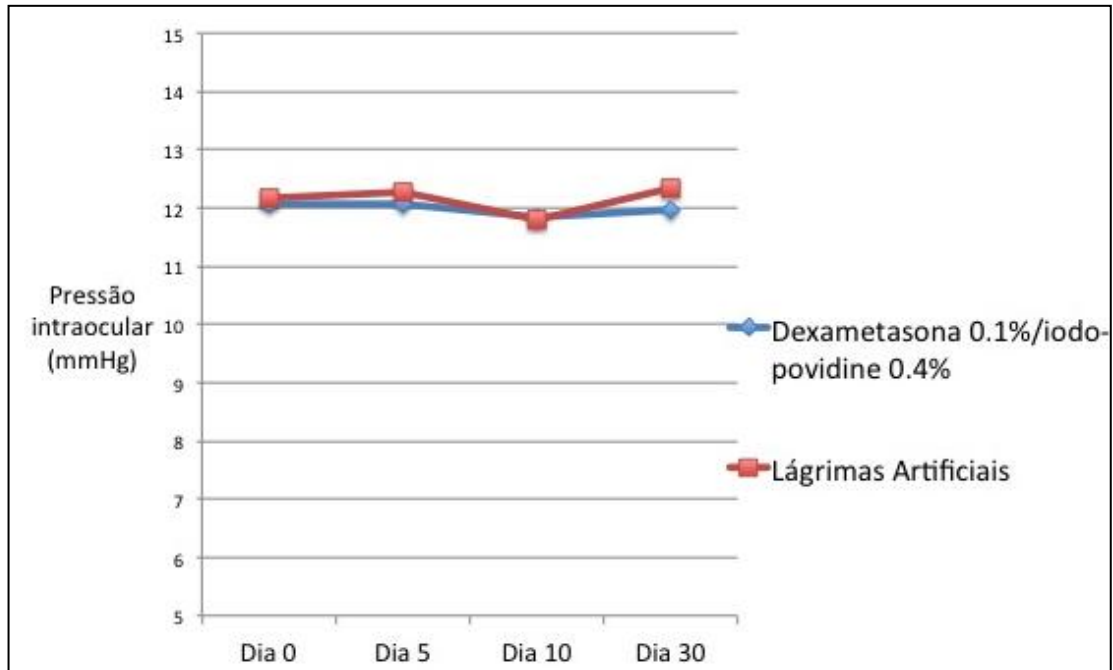


Figura 3- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Pressão Intraocular (média, mmHg) nos dias 0, 5, 10 e 30.

A comparação entre os efeitos adversos reportados mostrou que 13 (22.4%) dos pacientes que usaram dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% sentiram ardência ocular enquanto apenas 1 (1.9%) dos que usaram lágrimas artificiais referiram esse sintoma. A respeito do prurido, 4 (6.9%) dos indivíduos alocados do grupo tratamento relataram este sintoma, em contraposição a apenas 1 (1.9%) dos pertencentes ao grupo lágrimas artificiais; conforme se extrai da tabela 7. Esse resultado foi estatisticamente significativo ($p=0.001$ teste qui-quadrado) em relação à ardência, mas não no que se refere ao prurido ($p=1.00$, teste de Fisher).

Tabela 7- Dexametasona/Povidine versus Lágrimas Artificiais para Tratamento da Conjuntivite Viral Presumida: Efeitos Adversos.

Efeitos adversos	Dexametasona /Povidine (n=58)	Lágrimas artificiais (n=53)	Valor p
Ardência	13 (22,4%)	1 (1,9%)	0,001*
Prurido	4 (6,9%)	1 (1,9%)	1,0**

*Teste qui-quadrado Pearson **Teste de Fisher

DISCUSSÃO

Dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% tópica, quando usado na periodicidade de quatro vezes ao dia, parece reduzir a duração da conjuntivite, apesar de produzir mais ardência que lágrimas artificiais.

Há duas dificuldades principais ao conduzir estudos que envolvam o tratamento da conjuntivite viral aguda: o tratamento controle pode ser benéfico por si só, bem como o fato de que a doença é auto-limitada. Nesse sentido, observa-se que os colírios de controle usados em todos os ensaios clínicos de conjuntivite viral podem ter efeito benéfico, atuando como lubrificante ou irrigando mediadores inflamatórios. Não obstante, não existem estudos com lubrificante versus ausência de tratamento para avaliar de forma mais objetiva essa questão.

O estudo piloto aberto conduzido por Pelletier et al.⁽⁶⁴⁾ documentou a eficácia da nova formulação oftálmica contendo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% na conjuntivite adenoviral. Esse estudo pequeno e aberto foi conduzido sob conhecimentos prévios do extenso uso oftalmológico de duas drogas: iodo-povidine^(51-56,56,58) e dexametasona^(49,64,73,74).

Após a publicação do estudo de Pelletier et al.⁽⁶⁴⁾, Clement et al.⁽⁶⁶⁾ apresentou seus resultados verificados em córneas de coelhos, mostrando que dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% foi o agente mais eficaz em minimizar os sinais clínicos da infecção adenoviral em olhos de coelhos, em comparação com cidofovir 0.5%, solução oftálmica tobramicina/dexametasona e solução salina balanceada. Em que pese tal conclusão, o referido estudo advertiu a necessidade da realização de um ensaio clínico fase III, destinado à averiguação quanto à eficácia dessa droga em um grupo maior de pacientes, assim como à avaliação de sua segurança, com intuito de estabelecer o benefício terapêutico versus efeitos adversos. Desse modo, com mais estudos, uma droga que combine dexametasona 0.1% e iodo-povidine 0.4% pode se tornar uma real alternativa para o tratamento da conjuntivite adenoviral em humanos. Nessa perspectiva, no presente ensaio clínico randomizado de conjuntivite viral, buscou-se demonstrar os benefícios proporcionados pela utilização de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%.

Enquanto os corticoides usados de forma isolada em coelhos infectados por adenovírus 5 aumentam a duração da replicação e os títulos virais absolutos⁽⁴⁹⁾, essa tendência não foi notada em nosso estudo com humanos a partir da utilização de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%, detecção esta que se revela consistente com os resultados obtidos por Pelletier et al.⁽⁶⁴⁾. Nesse passo, apesar da dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% conter dexametasona, a duração da conjuntivite foi menor no grupo tratado ($p=0.009$), sugerindo que a atividade antiviral do iodo-povidine neutraliza os efeitos da dexametasona isoladamente. Portanto, o efeito antisséptico da dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% provavelmente é capaz de inibir a replicação viral. Além disso, é relevante notar que, conquanto estatisticamente significativa, a formulação de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% reduziu a duração da conjuntivite em apenas 2.4 dias. De todo modo, em que pese a modesta redução do lapso temporal, dado o impacto socioeconômico causado pela conjuntivite, 2.4 dias viral pode ser considerado importante. Isso porque a apontada diminuição resulta em menor utilização de colírio, menor taxa de disseminação do vírus, número reduzido de falta ao emprego, dentre outros efeitos salutareos.

O vertente estudo demonstrou, ainda, a incidência de infiltrados subepiteliais na porcentagem de 13.93% (17 casos). Entretanto, outros estudos relatam incidência de até 50%⁽⁷⁵⁾. Como os infiltrados subepiteliais são uma condição hábil a causar déficit visual se envolver o eixo visual, e é exclusivamente de causa adenoviral, a confirmação laboratorial desta causa pode indicar a necessidade de monitoramento mais próximo e de tratamento precoce, a fim de se reduzir o risco de perda visual permanente. Além dessa expressiva utilidade, a correta identificação dos pacientes com conjuntivite adenoviral pode auxiliar na redução do contágio da doença, além de evitar gastos desnecessários e aumento da resistência à antibióticos, adquirida a partir de tratamentos empíricos. Em adição, a conjuntivite adenoviral está associada a outras complicações significativas, como anormalidades na drenagem lacrimal⁽⁷⁶⁾ e formação de simbléfaro⁽⁷⁷⁾.

Estudos clínicos com voluntários saudáveis que compararam a tolerância à colírios com e sem cloreto de benzalcônio (BAC), demonstraram que há indução de instabilidade do filme lacrimal ou ruptura da barreira corneana no grupo que usou colírios com BAC, em comparação ao grupo submetido aos colírios sem BAC^(78,79).

As queixas dos pacientes e o dano à superfície ocular são mais frequentes nos pacientes tratados com colírio contendo preservativo⁽⁸⁰⁾. Além disso, constatou-se que iodo-povidine pode ser citotóxico para células corneanas⁽⁸¹⁾. No corrente estudo, observou-se maior desconforto do paciente, como ardência, no grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%, muito embora ambas soluções contivessem substâncias capazes de gerar desconforto. Em que pese a inexistência de estudos na literatura voltados à avaliação dos efeitos *in vivo* do BAC isolado em pacientes com conjuntivite viral aguda, o BAC demonstrou ter potente atividade *in vitro* contra a maioria dos microorganismos, incluindo o adenovírus^(82,83). Apesar disso, nós observamos redução na duração da doença quando o composto com iodo-povidine foi usado, o que pode ser explicado pela atividade antimicrobiana do referido agente^(51,59). Sendo assim, isso se mostra uma limitação do estudo, uma vez que seria mais adequado a comparação de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% com lágrimas artificiais livre de conservantes, o que não acarretaria o dano à superfície ocular e citotóxico do BAC. Registra-se, entretanto, que a supracitada comparação não foi realizada em razão da disponibilização pelo fornecedor de apenas lágrimas artificiais com a presença de conservante.

Ademais, ressalta-se que outra limitação do estudo consiste no fato de que os pacientes foram questionados a respeito da duração da conjuntivite no trigésimo dia, não tendo sido criado um tempo para cura baseado em critérios predefinidos, o que seria mais objetivo. Portanto, a duração da conjuntivite foi baseada na resposta subjetiva dos pacientes. Isso pode ser um viés devido ao efeito anti-inflamatório do corticóide e não à combinação de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4%. Adicionalmente, o paciente foi interrogado sobre a duração da conjuntivite no trigésimo dia, data distante, contudo, do fim dos sintomas (em média 9.4 dias), o que gerou dificuldades na recordação pelo paciente, de forma mais exata, dos dias de duração da conjuntivite. Talvez, se fosse realizado outra visita, entre o décimo e trigésimo dia de entrada, o efeito dessa limitação teria sido amenizado. Além disso, devido ao fato de cada paciente, ao procurar assistência médica, já apresentava sintomas há alguns dias, realizamos uma análise comparativa entre os dois grupos a partir da duração da conjuntivite reportada pelo paciente, subtraída dos dias de sintomas prévios, supondo, desse modo,

que o paciente, quando interrogado no trigésimo dia, referia-se apenas aos dias de uso efetivo do colírio fornecido. Da sobredita análise, foi possível observar que a diferença estatística se manteve ($p=0.0013$, média 7.05 ± 4.24 dias para grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 9.85 ± 4.66 dias para grupo lágrimas artificiais). Diante disso, realizamos ainda outra análise, que se restringiu à soma dos dias prévios de sintomas até chegada ao serviço com a duração reportada no trigésimo dia, obtendo-se, assim, resultado estatístico limítrofe ($p=0.051$, média 11.68 ± 5.32 dias para grupo dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 13.69 ± 5.45 dias para grupo lágrimas artificiais).

Outra limitação imposta à presente pesquisa é decorrente do fato do questionário de sintomas ser baseado em dados subjetivos (resposta do paciente), sem análise de elementos objetivos. Ademais, o plano inicial, conforme se infere do aludido questionário, era a graduação dos sintomas entre 0 a 4 (correspondendo o número "0" à ausência de sintomas, e o "4" à maior intensidade possível destes). Entretanto, embora o grau de intensidade tenha sido efetivamente mensurado nesses termos, quando transposta a análise para os dados estatísticos, estes mostraram-se inconsistentes e ilógicos, talvez pela dificuldade do paciente conceber e determinar a veemência dos sintomas então sentidos. Realizou-se, por conseguinte, a análise dos sintomas a partir da representação da resposta "0" como "ausente" e da resposta "1, 2, 3 ou 4" como "presente".

Nesse contexto, importante destacar que poucos estudos foram conduzidos no Brasil para a avaliação da prevalência de adenovírus em pacientes com sintomas de conjuntivite aguda. Nosso estudo mostrou que 72 pacientes tiveram PCR positivo para adenovírus (59.0% de positividade), o que é similar a outros estudos prévios^(9,11), tendo a incidência sido igual entre os grupos analisados (36 para dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% e 36 para lágrimas artificiais). Todas as variáveis tiveram resultados similares entre pacientes com PCR negativo e positivo (desconforto geral, ardência, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, vermelhidão, edema palpebral, pressão intraocular e incidência de infiltrados corneanos). Diante disso, dentre as possíveis etiologias para os pacientes que tiveram PCR negativo pode ser citada a presença de outros vírus, como herpes vírus simples, varicela zoster, picornavírus, poxvírus. Deve-se atentar também para o fato de que o teste PCR tem sensibilidade de 100% quando comparado com a cultura

viral, detendo a vantagem, ainda, de proporcionar que se obtenha o resultado em apenas 3 dias, enquanto aquela demora 23.4 dias. Além disso, os primers utilizados detectam os 14 protótipos de adenovírus, incluindo os causadores de conjuntivite⁽⁸⁴⁾.

Não obstante, é incerto o motivo pelo qual o componente dexametasona 0.1% não promoveu o alívio dos sintomas da conjuntivite viral, em contraste com grande ensaio clínico placebo-controlado com esteroide isolado⁽⁸⁵⁾. Uma possível explicação para tanto é de as respostas dos pacientes foram influenciadas pela sensação de ardência, a qual foi significativa no grupo tratamento ($p=.001$). Apesar desse aspecto, é possível que a ardência seja reduzida com a normalização do pH ou redução da concentração de iodo-povidine, hipótese, contudo, que demanda a realização de estudos adicionais.

Dessa feita, não há, por hora, tratamento efetivo para o alívio dos sintomas e sinais da conjuntivite adenoviral. A redução dos efeitos adversos e realização de mais estudos com medidas dos títulos virais são necessários para a demonstração que a dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% pode ser concebida como uma alternativa para o tratamento da conjuntivite adenoviral.

CONCLUSÃO

O precípuo objetivo desse estudo original foi o de avaliar se dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% reduz a duração da conjuntivite viral aguda presumida de modo mais eficaz do que a utilização de lágrimas artificiais, bem como se o tratamento proposto reduz os sintomas da doença.

Diante disso, os resultados do corrente trabalho deste sugerem que o uso tópico de dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% diminui a duração da conjuntivite viral aguda. De outro lado, todavia, não se observou diferença significativa em relação à melhora de sintomas da conjuntivite viral aguda quando comparados os dois grupos supracitados.

Os objetivos secundários foram avaliar o efeito da dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% em relação à incidência de infiltrados subepiteliais, variação de pressão intraocular e efeitos colaterais quando comparado à lágrimas artificiais.

Desse modo, constatou-se que a dexametasona 0.1%/iodo-povidine 0.4% demonstrou produzir mais ardência quando comparada às lágrimas artificiais, não se verificando, entretanto diferença estatística significativa concernente à incidência de infiltrados subepiteliais e à variação de pressão intraocular.

REFERÊNCIAS

1. Acute Conjunctivitis: Overview, Clinical Evaluation, Bacterial Conjunctivitis. 2015 Sep 18 [cited 2015 Oct 20]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/797874-overview>
2. Ebner K, Rauch M, Preuner S, Lion T. Typing of human adenoviruses in specimens from immunosuppressed patients by PCR-fragment length analysis and real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. Aug 2006;44(8):2808-15.
3. Engelmann I, Madisch I, Pommer H, Heim A. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by a new intermediate adenovirus 22/H8 identified by molecular typing. *Clin Infect Dis*. Oct 2006;1;43(7):e64-6.
4. Hiroi S, Izumi M, Takahashi K, Morikawa S, Kase T. Isolation and characterization of a novel recombinant human adenovirus species D. *J Med Microbiol*. Aug 2012;61(Pt 8):1097-102.
5. Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, et al. Novel human adenovirus strain, Bangladesh. *Emerging Infect Dis*. May 2012;18(5):846-8.
6. Sugar A. Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(6):924.
7. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect*. Oct 2000;125(2):333-45.
8. Hussain MA, Costello P, Morris DJ, Bailey AS, Corbitt G, Cooper RJ, et al. Comparison of primer sets for detection of fecal and ocular adenovirus infection using the polymerase chain reaction. *J Med Virol*. Jul 1996;49(3):187-94.
9. Sambursky RP, Fram N, Cohen EJ. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. *Optometry*. May 2007;78(5):236-9.

10. Saitoh-Inagawa W, Aoki K, Uchio E, Itoh N, Ohno S. Ten years' surveillance of viral conjunctivitis in Sapporo, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jan 1999;237(1):35-8.
11. Maranhão AG, Soares CC, Albuquerque MCM, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. Aug 2009;51(4):227-9.
12. Rosado-Filho EN, Cardoso SA, Marçal LN, Santos EC dos, Silva E de AM da, Paula SO de, et al. Prevalence of adenoviral conjunctivitis at the ophthalmologic clinic on municipality of Viçosa/MG. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. Aug 2015;74(4):203-8.
13. Adlhoch C, Schöneberg I, Fell G, Brandau D, Benzler J. Increasing case numbers of adenovirus conjunctivitis in Germany, 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(45).
14. Stanford Presenteeism Scale: Health Status and Employee Prod...: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* [Internet]. LWW. [cited 2015 Oct 20]. Available from: http://journals.lww.com/joem/Fulltext/2002/01000/Stanford_Presenteeism_Scale__Health_Status_and.4.aspx
15. Shepard DS. Cost-effectiveness in Health and Medicine. By MR Gold, JE Siegel, LB Russell, and MC Weinstein (eds). New York: Oxford University Press, 1996. *J Ment Health Policy Econ*. Jun 1999;1;2(2):91-2.
16. (mr) Web Master UK. Find data [Internet]. 2010 [cited 2015 Oct 21]. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB10610>.
17. Piednoir E, Bureau-Chalot F, Merle C, Gotzamanis A, Wuibout J, Bajolet O. Direct costs associated with a nosocomial outbreak of adenoviral conjunctivitis infection in a long-term care institution. *Am J Infect Control*. Nov 2002;30(7):407-10.
18. Jones BR. Adenovirus infections of the eye in London. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1962;82:621-40.

19. Lund OE, Stefani FH. Corneal histology after epidemic keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. Nov 1978;96(11):2085-8.
20. Tullo AB, Ridgway AE, Lucas DR, Richmond S. Histopathology of adenovirus type 8 keratitis. *Cornea*. 1987;6(3):234.
21. González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ. Adenoviral keratoconjunctivitis: an update. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Mar 2013;88(3):108-15.
22. Kaneko H, Maruko I, Iida T, Ohguchi T, Aoki K, Ohno S, et al. The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asymptomatic cases during nosocomial infection. *Cornea*. Jun 2008;27(5):527-30.
23. Kimura R, Migita H, Kadonosono K, Uchio E. Is it possible to detect the presence of adenovirus in conjunctiva before the onset of conjunctivitis? *Acta Ophthalmol*. Feb 2009;87(1):44-7.
24. Park S-W, Lee C-S, Jang H-C, Kim E-C, Oh M, Choe K-W. Rapid identification of the coxsackievirus A24 variant by molecular serotyping in an outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis. *J Clin Microbiol*. Mar 2005;43(3):1069-71.
25. Sambursky R, Trattler W, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Boland T, et al. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol*. Jan 2013;131(1):17-22.
26. Udeh BL, Schneider JE, Ohsfeldt RL. Cost effectiveness of a point-of-care test for adenoviral conjunctivitis. *Am J Med Sci*. Sep 2008;336(3):254-64.
27. Sambursky R, Tauber S, Schirra F, Kozich K, Davidson R, Cohen EJ. The RPS adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology*. Oct 2006;113(10):1758-64.
28. Jhanji V, Chan TCY, Li EYM, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. May 2015;5.
29. Gordon YJ, Araullo-Cruz T, Romanowski EG. The effects of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol*. Jul 1998;116(7):900-5.

30. Shiuey Y, Ambati BK, Adamis AP. A randomized, double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis. *Ophthalmology*. Aug 2000;107(8):1512-7.
31. Lyra AFV, Bastos LC, Lima RC de S, Maranhão L de VL, Arantes TE. Artificial tears alone versus 0.45% ketorolac tromethamine with artificial tears for the treatment of acute viral conjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol*. Apr 2014;77(2):99-102.
32. Yabiku ST, Yabiku MM, Bottós KM, Araújo AL, Freitas D de, Belfort Jr R. [Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis]. *Arq Bras Oftalmol*. Dec 2011;74(6):417-21.
33. Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, et al. The cotton rat model for adenovirus ocular infection: antiviral activity of cidofovir. *Antiviral Res*. Jan 2004;61(1):63-6.
34. Romanowski EG, Gordon YJ. Efficacy of topical cidofovir on multiple adenoviral serotypes in the New Zealand rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 2000;41(2):460-3.
35. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Antiviral prophylaxis with twice daily topical cidofovir protects against challenge in the adenovirus type 5/New Zealand rabbit ocular model. *Antiviral Res*. Dec 2001;52(3):275-80.
36. Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M, et al. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology*. May 2002;109(5):845-50.
37. Uchio E, Inoue H, Fuchigami A, Kadonosono K. Anti-adenoviral effect of interferon- β and interferon- γ in serotypes that cause acute keratoconjunctivitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. Jun 2011;39(4):358-63.
38. Adams CP, Cohen EJ, Albrecht J, Laibson PR. Interferon treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. Oct 1984;15;98(4):429-32.

39. Hutter H. [Epidemic keratoconjunctivitis: treatment results during an epidemic]. *Klin Monbl Augenheilkd.* Sep 1990;197(3):21-7.
40. Reilly S, Dhillon BJ, Nkanza KM, D'Souza AM, Taylor N, Hobbs SJ, et al. Adenovirus type 8 keratoconjunctivitis--an outbreak and its treatment with topical human fibroblast interferon. *J Hyg (Lond).* Jun 1986;96(3):557-75.
41. Rossa V, Sundmacher R. [Local prevention with interferon of "epidemic" conjunctivitis caused by a currently unidentifiable virus]. *Klin Monbl Augenheilkd.* Sep 1991;199(3):192-4.
42. Awan MA, Agarwal PK, Watson DG, McGhee CNJ, Dutton GN. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol.* Jun 2009;93(6):708-13.
43. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FPHTM, Cohen AF, Lentjes EGWM, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology.* Oct 2002;109(10):1887--91.
44. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(177):3-28.
45. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* Oct 2005 20;353(16):1711-23.
46. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
47. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Short-term treatment with a potent topical corticosteroid of an acute ocular adenoviral infection in the New Zealand white rabbit. *Cornea.* Aug 2001;20(6):657-60.
48. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Topical corticosteroids of limited potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Cornea.* Apr 2002;21(3):289-91.

49. Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ. The effects of corticosteroids of adenoviral replication. *Arch Ophthalmol*. May 1996;114(5):581-5.
50. Hyndiuk RA, Chin GN. Corticosteroid therapy in corneal disease. *I. Int Ophthalmol Clin*. 1973;13(4):10-23.
51. Benevento WJ, Murray P, Reed CA, Pepose JS. The sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and herpes simplex type II to disinfection with povidone-iodine. *Am J Ophthalmol*. 1990 Mar 15;109(3):329-33.
52. Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, Elton RA, McLean J, Schmidt U, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. Feb 2003;87(2):163-7.
53. Isenberg SJ. The ocular application of povidone-iodine. *Community Eye Health*. 2003;16(46):30-1.
54. Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, Del Signore M, Cubillan L, Labrador MA, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol*. Nov 2002;134(5):681-8.
55. Kadam SP. Application of betadine (povidone iodine) to infected corneal ulcer. *Indian J Ophthalmol*. 1987;35(5-6):135-6.
56. Melki SA, Safar A, Yaghouti F, Scharper P, Scharper M, Zeligs B, et al. Effect of topical povidone-iodine versus topical ofloxacin on experimental *Staphylococcus keratitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. May 2000;238(5):45-62.
57. Safar A, Dellimore MC. The effect of povidone iodine flush versus drops on conjunctival colonization before intravitreal injections. *Int Ophthalmol*. Oct 2007;27(5):307-12.
58. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol*. Apr 1982;15(4):635-9.

59. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatology (Basel)*. 1997;195 Suppl 2:29-35.
60. Monnerat N, Bossart W, Thiel MA. [Povidone-iodine for treatment of adenoviral conjunctivitis: an in vitro study]. *Klin Monbl Augenheilkd*. May 2006;223(5):349-52.
61. Akanuma M. [Evaluation of disinfectant against adenovirus by real-time polymerase chain reaction]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. May 2007;111(5):384-90.
62. Özen Tunay Z, Ozdemir O, Petricli IS. Povidone iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis in infants. *Cutan Ocul Toxicol*. Mar 2015;34(1):12-5.
63. Trinavarat A, Atchaneeyasakul L-O. Treatment of epidemic keratoconjunctivitis with 2% povidone-iodine: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. Feb 2012;28(1):53-8.
64. Pelletier JS, Stewart K, Trattler W, Ritterband DC, Braverman S, Samson CM, et al. A combination povidone-iodine 0.4%/dexamethasone 0.1% ophthalmic suspension in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Adv Ther*. Aug 2009;26(8):776-83.
65. Pelletier JS, Miller D, Liang B, Capriotti JA. In vitro efficacy of a povidone-iodine 0.4% and dexamethasone 0.1% suspension against ocular pathogens. *J Cataract Refract Surg*. Apr 2011;37(4):763-6.
66. Clement C, Capriotti JA, Kumar M, Hobden JA, Foster TP, Bhattacharjee PS, et al. Clinical and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2011;52(1):339-44.
67. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988 Jan 29;239(4839):487-91.
68. Allard A, Girones R, Juto P, Wadell G. Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J Clin Microbiol*. Nov 1991;29(11):2683.

69. Kinloch R, Mackay N, Mautner V. Adenovirus hexon. Sequence comparison of subgroup C serotypes 2 and 5. *J Biol Chem.* 1984 May 25;259(10):6431-6.
70. Morris DJ, Bailey AS, Cooper RJ, Turner PC, Jackson R, Corbitt G, et al. Polymerase chain reaction for rapid detection of ocular adenovirus infection. *J Med Virol.* Jun 1995;46(2):126-32.
71. Turner PC, Bailey AS, Cooper RJ, Morris DJ. The polymerase chain reaction for detecting adenovirus DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue obtained post mortem. *J Infect.* Jul 1993;27(1):43-6.
72. Ward JB, Siojo LG, Waller SG. A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea.* May 1993;12(3):216-21.
73. Holland EJ, Bartlett JD, Paterno MR, Usner DW, Comstock TL. Effects of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin on intraocular pressure in healthy volunteers. *Cornea.* Jan 2008;27(1):50-5.
74. Mohan N, Gupta V, Tandon R, Gupta SK, Vajpayee RB. Topical ciprofloxacin-dexamethasone combination therapy after cataract surgery: randomized controlled clinical trial. *J Cataract Refract Surg.* Dec 2001;27(12):1975-8.
75. González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ. Adenoviral keratoconjunctivitis: an update. *Arch Soc Esp Oftalmol.* Mar 2013;88(3):108-15.
76. Hyde KJ, Berger ST. Epidemic keratoconjunctivitis and lacrimal excretory system obstruction. *Ophthalmology.* Oct 1988;95(10):1447-9.
77. Hammer LH, Perry HD, Donnenfeld ED, Rahn EK. Symblepharon formation in epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea.* Oct 1990;9(4):338-40.
78. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.* Jan 1998;82(1):39-42.
79. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma.* Dec 2003;12(6):486-90.

80. Levrat F, Pisella PJ, Baudouin C. [Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe]. *J Fr Ophtalmol*. Mar 1999;22(2):186-91.
81. Chou S-F, Lin C-H, Chang S-W. Povidone-iodine application induces corneal cell death through fixation. *Br J Ophthalmol*. Feb 2011;95(2):277-83.
82. Bélec L, Tevi-Benissan C, Bianchi A, Cotigny S, Beumont-Mauviel M, Si-Mohamed A, et al. In vitro inactivation of *Chlamydia trachomatis* and of a panel of DNA (HSV-2, CMV, adenovirus, BK virus) and RNA (RSV, enterovirus) viruses by the spermicide benzalkonium chloride. *J Antimicrob Chemother*. Nov 2000;46(5):685-93.
83. Lazzaro DR, Abulawi K, Hajee ME. In vitro cytotoxic effects of benzalkonium chloride on adenovirus. *Eye Contact Lens*. Nov 2009;35(6):329-32.
84. Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Itoh N, Isobe K, Uchio E, et al. Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol*. Sep 1996;34(9):2113-6.
85. Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DFP. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. Sep 2011;95(9):129-303.

APÊNDICE 1**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Ao ler, entender e assinar este documento do esclarecimento, eu, abaixo assinado:

(Nome completo do participante, em letra legível)

Nos termos deste, concordo em participar da pesquisa intitulada Ensaio clínico randomizado de dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% versus lágrimas artificiais no tratamento da conjuntivite viral aguda. Este estudo será realizado para estudar o efeito do colírio dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% no tratamento da conjuntivite viral aguda. Não envolve risco algum conhecido ao participante. A dexametasona é um esteróide potente e bem tolerado que tem sido usado extensivamente como agente tópico. Iodo-povidine é um antisséptico extensivamente usado na preparação para cirurgia geral, e fins oftalmológicos. Espera-se provar através deste estudo a hipótese de que o colírio dexametasona 0,1%/iodo-povidine 0,4% pode reduzir os sintomas associados à conjuntivite viral aguda. Se esta hipótese for confirmada, poderá servir como opção terapêutica para essa patologia de alta incidência. O participante será submetido a exame oftalmológico, coleta de secreção conjuntival e questionário de sintomas, recebendo no primeiro dia colírio com frasco não identificado, sem qualquer ônus. Sua forma de utilização é 1 gota, 4 vezes ao dia.

O questionário de sintomas de conjuntivite aguda será realizada no primeiro dia (baseline) e no sétimo dia após início de uso de colírio proposto. Não existe previsão de qualquer gasto por parte do participante e não caberá ao pesquisador responsabilidade alguma de ressarcimento ou indenização de gastos extras por parte do paciente. Esclarecimentos adicionais poderão ser solicitados ao pesquisador por parte do participante a qualquer momento durante o estudo e este

estará livre para retirar ou recusar o consentimento sem qualquer penalização. Os dados obtidos no estudo serão utilizados apenas após total compreensão deste Termo de Consentimento por parte do participante e só serão utilizados dentro do meio acadêmico, com provável publicação, resguardando o caráter confidencial (sigilo e privacidade), omitindo sempre o nome do paciente.

Declaro ter entendido em detalhes o Termo de Consentimento do estudo acima descrito e concordo em dele participar:

(Assinatura do participante)

(Carteira de identidade RG)

(Nº de Cadastro no Hospital HC)

Roberto Damian Pacheco Pinto - pesquisador

Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcante Lira - orientador

Campinas, ____ de _____ de 20 ____.

Departamento de Oftalmologia - Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas.

Endereço: Rua Vital Brasil, 251- Bairro: Cidade Universitária "Zeferino Vaz"

CEP: 13083-970 - Campinas - SP

Telefones: 19-3521-7380 / 3521-7454

Comitê de Ética em Pesquisa.

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 - Caixa Postal 6111 - CEP: 13083-887

Campinas - SP

Fone (019) 3521-8936 Fax (019) 3521-7187

e-mail: cep@fcm.unicamp.br

APÊNDICE 2

FICHA DE COLETA DE DADOS

FORMULARIO INCLUSÃO ESTUDO CONJUNTIVITE DIA 0 ENTRADA

PACIENTE NUMERO ____

Nome:

HC:

Telefone:

e-mail:

Idade:

Sexo:

Raça:

Dias de sintomas:

Olho acometido: OD OE AO

Associação IVAS: Sim Não

Folículos na conjuntiva tarsal inferior: Sim Não

Linfonodo pré-auricular: Sim Não

Contato com pessoa olho vermelho: Sim Não

Verificar critérios de exclusão:

História de conjuntivite alérgica, Uso de colírios após início dos sintomas, Uso de lente de contato, História de herpes ocular, História de doença crônica ocular (exceto erro refração), Alergia a lodo, Gravidez, Menor 18 anos, Blefaromeibomite grave, Inflamação intraocular, Defeitos epiteliais corneanos F+

Assinado termo de consentimento: Sim Não

Coletado secreção swab: Sim Não

Retorno dia:

Examinador:

PACIENTE NUMERO ____

DIA 0 ENTRADA

Como você gradua os seguintes sintomas no momento?

0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo

Sintomas gerais 0 1 2 3

Prurido (coceira) 0 1 2 3

Sensação corpo estranho (sensação de areia nos olhos) 0 1 2 3

Lacrimejamento 0 1 2 3

Hiperemia conjuntival (vermelhidão) 0 1 2 3

Edema palpebral (inchaço das pálpebras) 0 1 2 3

DIA 5

Até o momento, você acha que o tratamento:

0 Não ajudou

1 Não tenho certeza

2 Acho que ajudou

3 Com certeza ajudou

Como você gradua os seguintes sintomas 5 dias após iniciar o uso do colírio?

0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo

Sintomas gerais 0 1 2 3

Prurido (coceira) 0 1 2 3

Sensação corpo estranho (sensação de areia nos olhos) 0 1 2 3

Lacrimejamento 0 1 2 3

Hiperemia conjuntival (vermelhidão) 0 1 2 3

DIA 10

Até o momento, você acha que o tratamento:

- 0 Não ajudou
- 1 Não tenho certeza
- 2 Acho que ajudou
- 3 Com certeza ajudou

Como você gradua os seguintes sintomas 10 dias após iniciar o uso do colírio?

0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo

Sintomas gerais 0 1 2 3

Prurido (coceira) 0 1 2 3

Sensação corpo estranho (sensação de areia nos olhos) 0 1 2 3

Lacrimejamento 0 1 2 3

Hiperemia conjuntival (vermelhidão) 0 1 2 3

Edema palpebral (inchaço das pálpebras) 0 1 2 3

Teve alguma reação adversa: se sim, qual?

DIA 30

Infiltrados sub-epiteliais: DIA 5 ____ DIA 10 ____ DIA 30 ____ (S ou N)

PIO: DIA 0 ____ DIA 5 ____ DIA 10 ____ DIA 30 ____

Qual foi a duração da conjuntivite?

Você acha que o tratamento:

- 0 Não ajudou
- 1 Não tenho certeza
- 2 Acho que ajudou

3 Com certeza ajudou

Como você gradua os seguintes sintomas 30 dias após iniciar o uso do colírio?

0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo

Sintomas gerais 0 1 2 3

Prurido (coceira) 0 1 2 3

Sensação corpo estranho (sensação de areia nos olhos) 0 1 2 3

Lacrimejamento 0 1 2 3

Hiperemia conjuntival (vermelhidão) 0 1 2 3

Edema palpebral (inchaço das pálpebras) 0 1 2 3

Teve alguma reação adversa: se sim, qual?

Current Eye Research, Early Online, 1–8, 2014
 © Informa Healthcare USA, Inc.
 ISSN: 0271-3683 print / 1460-2202 online
 DOI: 10.3109/02713683.2014.964419

informa
 healthcare

RESEARCH REPORT

Dexamethasone/Povidone Eye Drops versus Artificial Tears for Treatment of Presumed Viral Conjunctivitis: A Randomized Clinical Trial

Roberto Damian Pacheco Pinto¹, Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira¹,
 Ricardo Yuji Abe¹, Rafael Santos Zacchia¹, João Paulo Fernandes Felix¹,
 Andre Venancio Fernandes Pereira¹, Carlos Eduardo Leite Arieta¹,
 Rosane Silvestre de Castro¹ and Sandra Helena Alves Bonon²

¹Department of Ophthalmology and ²Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, UNICAMP, Campinas, Brazil

ABSTRACT

Purpose: To determine whether topical dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% reduces the duration of presumed viral conjunctivitis better than artificial tears and whether the treatment relieves the symptoms of this disease.

Methods: Randomized, masked and controlled trial. One-hundred twenty-two patients with a clinical diagnosis of presumed viral conjunctivitis were randomized to either the treatment group or the control group. Physicians and patients were masked to the treatment. Swabs were taken from the conjunctival fornix for adenovirus PCR analyses. Patients in the treatment group received topical dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% eye drops four times daily, and patients in the placebo group received artificial tears four times daily, both for seven days. Symptoms were recorded on the day of recruitment and at the time of a follow-up examination 5, 10 and 30 d later. The main outcome was duration of the disease. The others outcomes were overall discomfort, itching, foreign body sensation, tearing, redness, eyelid swelling, side effects of the eye drops, intraocular pressure and the incidence of subepithelial corneal infiltrates.

Results: There was no statistically significant difference between the treatment group and the control group in terms of the patients' symptoms, intraocular pressure and incidence of subepithelial cornea infiltrates during the entire follow-up period. Patients of the treatment group reported more stinging ($p \leq 0.001$) and a shorter conjunctivitis duration (9.4 ± 4.6 d in the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group versus 11.8 ± 4.9 d in the artificial tears group, $p = 0.009$).

Conclusions: The use of topical dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% eye drops four times daily appears to reduce the duration of conjunctivitis, although it causes more stinging than artificial tears.

Keywords: A denovirus, dexamethasone, povidone-iodine, viral conjunctivitis

INTRODUCTION

Viral conjunctivitis is one of the most common disorders seen in general and ophthalmic primary care practice. It is highly contagious, usually for 10–12 d from onset as long as the eyes are red. It is typically caused by adenovirus. Less common causes

include herpes simplex virus, varicella-zoster virus, picornavirus, poxvirus, human immunodeficiency virus, influenza virus, Epstein-Barr virus, paramyxovirus and rubella. An American study on adults and children in an ophthalmic emergency room found that 62% of acute infective conjunctivitis cases had an adenoviral cause.^{1–3}

Received 29 June 2014; revised 20 August 2014; accepted 6 September 2014; published online 8 October 2014
 Correspondence: Roberto Damian Pacheco Pinto. E-mail: rpacheco42@gmail.com

2 R. D. P. Pinto et al.

Generally, a diagnosis of viral conjunctivitis is made on the clinical features alone. Patients may give a history of recent exposure to an individual with red eye, or they may have a history of recent symptoms of an upper respiratory tract infection. The eye infection may be unilateral or bilateral. Patients may report ocular itching, foreign body sensation, tearing, redness, discharge, eyelids sticking and photophobia. Signs of acute viral conjunctivitis include inferior palpebral conjunctival follicles, tender palpable preauricular lymph node, epiphora, hyperemia, chemosis, red and edematous eyelids, pinpoint subconjunctival hemorrhages, punctate keratopathy and occasionally a pseudomembranous. Subepithelial corneal infiltrates may develop 1–2 weeks after the onset of the conjunctivitis.⁴ Laboratory tests are typically not necessary. Conventional laboratory identification can be expensive and time-consuming but may be helpful in certain circumstances.^{5–9}

Viral conjunctivitis is a self-limiting condition. The infection usually resolves spontaneously within 2–4 weeks. Treatment of adenoviral conjunctivitis is supportive. Patients usually are instructed to use cold compresses and lubricants, such as artificial tears, for comfort. For patients who may be susceptible, a topical antibiotic may be used to prevent bacterial superinfection. Topical steroids may be used for pseudomembranes or when subepithelial infiltrates impair vision, although subepithelial infiltrates may recur after discontinuing the steroids. No evidence exists that demonstrates the efficacy of antiviral agents.^{4,10–13} However, many patients still experience substantial discomfort despite standard treatments, and, given the disproportionate morbidity and potential economic impact associated with an outbreak of infective conjunctivitis, a therapeutic agent that reduces clinical symptoms of viral conjunctivitis and minimizes shedding of the infectious virus would be desirable.

Dexamethasone is a potent, well-tolerated steroid^{14,15} that has been used extensively as a topical ophthalmic agent both alone and in combination regimens.^{10,16–18} While the use of dexamethasone may have some efficacy in the short-term amelioration of symptoms, studies in the New Zealand white rabbit model have suggested that even a short course of relatively low-potency corticosteroids without the addition of a suitable antiviral agent can increase the duration of viral shedding and prolong the infectivity.¹⁰ Povidone-iodine is an antiseptic extensively used in preparation for general surgery, for ophthalmic purposes and for laboratory disinfection.^{19–25} Diluted povidone-iodine solutions inhibit numerous viruses, bacteria, fungi and some other parasites.²⁶ Previously studies have shown that povidone-iodine is a potential option for reducing contagiousness in cases of adenoviral infections.²⁷ In one Japanese investigation, a number of viruses, including

adenovirus and herpes, were found to be very susceptible to povidone-iodine *in vitro*, even in concentrations of 1.0%.²⁸

Dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4%, an eye drop containing a steroid and an antiseptic, is promising as a suitable therapeutic agent to treat adenoviral keratoconjunctivitis. A small, prospective, open-label, single-arm clinical trial to test dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% on humans with symptoms of acute conjunctivitis who had tested positive for the adenoviral antigen was therapeutically successful.¹⁶ In another study, dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% combination markedly lowered the viral concentration and improved the signs of the disease in rabbits.²⁹

Thus, favorable human data in combination with *in vivo* results provide an impetus for a human clinical trial to test the efficacy of this drug on a larger group and to evaluate the safety of the treatment in order to properly establish both the therapeutic benefits and the adverse effects.

The main purposes of this study is to determine whether topical dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% reduces the duration of presumed viral conjunctivitis better than artificial tears and whether the treatment relieves the symptoms of this disease.

METHODS

Study Design

This study was designed as a prospective, masked, controlled study of the efficacy of dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% (pH = 6.7, without preservatives, prepared and provided by Ophthalmos[®], São Paulo, Brazil) compared with artificial tears (methylcellulose 0.5% with benzalkonium chloride (BAC) as preservative, pH = 6.6, prepared and provided by Ophthalmos[®], São Paulo, Brazil). Patients were recruited from the Eye Emergency Room of the State University of Campinas Teaching Hospital in Brazil, from November 2011 to June 2012. An ethics committee linked to the Institution of origin approved this study, and written informed consent was obtained from all patients. We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human volunteers were followed during this study and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was registered at www.clinicaltrials.gov: NCT01481519.

Study Population

Eligible patients were required to have an acute unilateral or bilateral viral conjunctivitis (with the characteristic clinical features such as sudden onset of

acute follicular conjunctivitis, with watery discharge, hyperemia and chemosis) for less than one week. In addition, they were required to have at least one of the following features compatible with viral conjunctivitis: ipsilateral preauricular lymphadenopathy, to be preceded by flulike symptoms (including fever, malaise, respiratory symptoms, nausea, vomiting, diarrhea or myalgia) and/or a recent history of an eye examination or exposure within the family or at work. Exclusion criteria included history of seasonal allergic conjunctivitis, use of ocular medication after the beginning of symptoms, contact lens wear, history of herpetic eye disease, history of ocular surgery, history of chronic ocular disease other than refractive error, allergy to iodine, pregnancy, age younger than 18 years, any bleeding disorder, glaucoma, significant blepharitis or dry eyes according to a slit lamp examination, purulent ocular discharge, corneal epithelial fluorescein staining or intraocular inflammation.

Study Protocol

Patients who met the study criteria and who agreed to participate in the study were randomly assigned to receive either dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% eye drops or artificial tears, by lot. Patients were given sealed, randomly code numbered opaque manila envelopes containing unlabeled bottles of either dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% or artificial tears. Patients were instructed to put one drop into each symptomatic eye four times daily for seven days. The drop identity was masked to both the investigators and patients until the study was completed. At the end of the study, the code for the randomization scheme was obtained.

Ocular swab samples were collected from patients with suspected conjunctivitis by human adenovirus (HAdV), placed in sterile solution of 0.9% NaCl and kept in a freezer at -80 degrees until the time of extraction. These samples were used in the adenovirus PCR analysis. Adenovirus primers were selected from the hexon region DNA sequence of adenovirus types 2 and 5: HAdV1 -5' GCCGCA GTGGTCTTACATGCACATC 3' and HAdV2 -5' CAGCACGCCGCGGATGTCAAGT 3' (product size of 300bp).³⁰⁻³³ These primers amplify multiple serotypes. Sequencing of 300bp fragment of the hexon gene allows for the identification of most adenovirus serotypes that are associated with acute conjunctivitis.

Outcome Measures and Follow-Up

Patients were evaluated at baseline and were asked to return 5 (± 1), 10 (± 1) and 30 (± 2) days later for a follow-up evaluation. The main outcome was

duration of the disease. The others outcomes were overall discomfort, itching, foreign body sensation, tearing, redness, eyelid swelling, eye drops side effects, intraocular pressure and the incidence of subepithelial corneal infiltrates.

Both at presentation and at follow-up, each patient reported the presence or absence of each symptom and rated the extent of each present symptom. In addition, each patient was asked to report their opinions on the usefulness of the treatment in relieving their symptoms on the following four-point scale: the treatment did not help (0), I'm unsure if the treatment helped (1), I think the treatment helped (2) and the treatment definitely helped (3). Both the questionnaires and the criteria for selecting patients were similar to a previously published conjunctivitis clinical trial.³⁴

Subepithelial corneal infiltrates were also investigated, and intra-ocular pressure was measured at every follow-up visit. Patients were also asked about the duration of conjunctivitis on the 30th day. The same doctors examined the same patients at the initial and follow-up evaluations. Patients who did not attend their follow-up appointments were contacted by telephone and asked to attend the next follow-up visit. If that was not possible, the answers to the questionnaire and the information regarding the duration of symptoms were obtained by telephone interview. At each visit, patients were asked whether their use of the medication was consistent, and the importance of its consistent use was reinforced. Patients who were found to have subepithelial corneal infiltrates sometime during the study discontinued the use of the masked eye drops and were treated with corticosteroids (topical prednisolone 0.1% within four weeks).

Patients were instructed to contact one of the principal investigators by telephone if they were experiencing any significant side effects of the eye drops. If the investigator was unavailable, patients were instructed to report to the Ophthalmological Emergency Room of the Hospital of the study, which is open 24h a day. In addition, patients were asked about any side effects at their 5-, 10- and 30-d follow-up evaluations.

Sample Size and Statistical Analysis

A previous trial found that 78% of patients reported that artificial tears improved their symptoms.³⁵ This trial was powered to have an 80% chance ($p \leq 0.05$) of detecting a change from 78% to 97% of patients who felt that their treatment helped. Allowing for a 5% loss from the lack of follow-up, we sought to recruit 112 patients.

We used the SAS System for Windows (Statistical Analysis System) 9.1.3 (SAS software, Institute Inc,

2002–2003, Cary, NC) computer software for the statistical analyses. The data were analyzed according to the group to which the patients were originally assigned. The chi-square or Fisher's exact tests was used for categorical variables; the Mann–Whitney test was used for continuous variables. ANOVA for repeated measures was used to compare the longitudinal measures between groups and time, followed by the profile test. The variables were transformed into ranks due to the lack of normal distribution. p Values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 122 patients met the eligibility criteria and were initially enrolled in the study. Eleven patients did not return on the fifth day of follow-up; eight of these 11 patients were from the artificial tears group, and the other three were from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group. On the 10th day of follow-up, 109 patients were evaluated (56 from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group and 53 from the artificial tears group), and 104 patients were evaluated on the 30th day of follow-up (55 from dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group and 49 from artificial tears group (Figure 1). There were seven patients in the study who presented early subepithelial corneal infiltrates: two on the fifth day of the follow-up examination (both from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group) and five on the 10th day of the follow-up examination

(four from the artificial tears group and one from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group). These patients' use of the study medication was discontinued, and these patients were excluded, because their condition required monitoring and specific treatment with corticosteroids. All patients with subepithelial corneal infiltrates had their problem solved with no long-term consequences after using topical prednisolone 0.1% for four weeks.

The baseline characteristics of the 122 patients included are listed in Table 1. Seventy-two patients' PCR tests were positive for adenovirus, and the incidence was similar in both groups (36 in the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group and 36 in the artificial tears group). The two groups were similar at baseline in terms of the patients' demographic and clinical characteristics.

The duration of conjunctivitis reported by the patients was $9.4 (\pm 4.6)$ d in patients from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group and $11.8 (\pm 4.9)$ d in patients from the artificial tears group. As seen in Figure 2, this difference was statistically significant ($p=0.009$). In addition, if we consider only patients with positive PCR in the analysis, the duration of conjunctivitis in patients from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group averaged $9.8 (\pm 4.1)$ d, and the artificial tears group averaged $12.2 (\pm 4.1)$ d. This result was also statistically significant ($p=0.018$).

The comparisons of symptoms between the groups on the initial evaluations and follow-ups on days 5 and 10 have been summarized as a percentage of

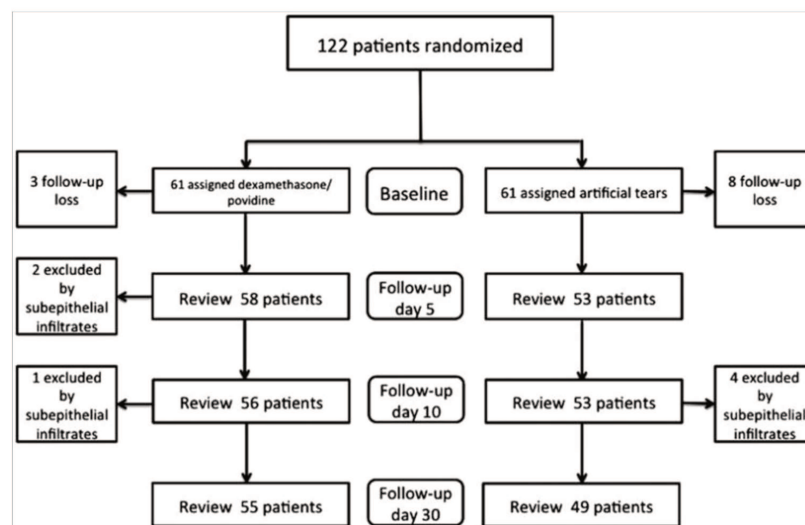


FIGURE 1 Dexamethasone/ povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis: trial profile.

Dexamethasone/Povidone for Conjunctivitis 5

TABLE 1 Dexamethasone/ povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis: demographic and clinical characteristics.

	All patients			Adenovirus PCR +		
	Dexamethasone/ povidone (n=61)	Artificial tears (n=61)	p Values	Dexamethasone/ povidone (n=36)	Artificial tears (n=36)	p Values
Median age (years)	36.93 (± 12.92)	35.25 (± 13.74)	0.38 ^a	34.80 (± 12.0)	34.80 (± 13.70)	0.813 ^a
Male (%)	37.7	45.9	0.36 ^b	41.6	47.2	0.63 ^b
Median days with symptoms	2.23 (± 1.45)	1.89 (± 1.11)	0.25 ^a	2.31 (± 1.40)	1.94 (± 1.10)	0.312 ^a
Associated upper respiratory infection (%)	34.4	22.9	0.14 ^b	44.4	16.6	0.01 ^b
Follicles on inferior tarsal conjunctiva (%)	93.4	95.0	1.0 ^c	97.2	94.4	1.0 ^c
Preauricular node (%)	16.3	19.6	0.64 ^b	16.6	13.8	0.74 ^b
Contact with person with a red eye (%)	52.4	54.0	0.86 ^b	58.3	58.3	1.0 ^b

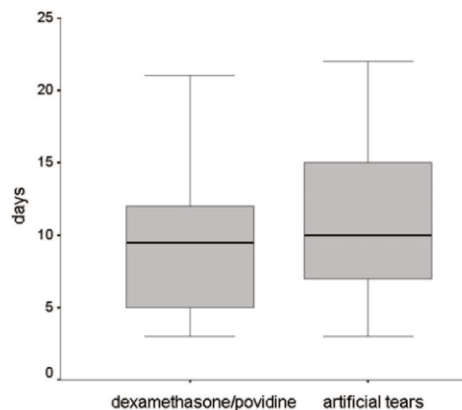
^aMann-Whitney test.^bPearson chi-square test.^cFisher's exact test.

FIGURE 2 Dexamethasone/ povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis: duration of conjunctivitis reported by the patients.

patients in whom the conditions were present (Table 2). We considered only patients with data from all follow-up days for statistical analysis ($n=56$ for treatment group and 53 for control group), where symptoms were reduced. Both medications significantly reduced all symptoms ($p \leq 0.001$), which is expected since it is a self-limiting condition, but there was no statistically significant difference comparing the reduction of any symptoms between the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% and artificial tears groups.

When asked about the benefits of their treatment, 12 (20.7%) patients in the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group answered that the treatment did not help or that they were unsure if the treatment helped, and 46 (79.3%) patients thought it helped or reported that it definitely helped. Meanwhile, 12 (22.6%) patients in the artificial tears

group answered that the treatment did not help or that they were unsure if the treatment helped, and 41 (77.4%) patients thought it helped or reported that it definitely helped. There was no statistically significant difference between responses of patients who received artificial tears and those who received dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% ($p=0.800$, Pearson chi-square test).

The incidence of subepithelial corneal infiltrate at the follow-up examinations 5, 10 and 30 d after the initial examination (baseline) in each group was compared. On day 5, there were 2 (3.4%) cases of subepithelial corneal infiltrate in the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group, and there were no cases in the artificial tears group. On day 10, there was one (1.7%) case in the treatment group and four (7.5%) cases in the control group. On day 30, there were eight (14.5%) cases in the treatment group and two (4%) cases in the control group. There was no statistically significant difference in the frequency of the incidence of subepithelial corneal infiltrate between the two groups on any follow-up day [$p=0.496$ (day 5), $p=0.198$ (day 10), $p=0.098$ (day 30); Fisher's exact test]. These patients with subepithelial corneal infiltrates were successfully treated with topical prednisolone 0.1% within four weeks.

Intraocular pressure was measured at baseline and on follow-up days. Patients from the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group had a mean intraocular pressure of 12.1 mmHg (baseline), 12.1 mmHg (day 5), 11.8 mmHg (day 10) and 11.9 mmHg (day 30). The patients receiving artificial tears had intraocular pressure of 12.16 mmHg (baseline), 12.27 mmHg (day 5), 11.8 mmHg (day 10) and 12.33 mmHg (day 30). There was no statistically significant difference between groups.

A comparison of the adverse effects showed that 13 (22.4%) patients who used dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% reported stinging and while only 1 (1.9%) used artificial tears. This was statistically significant, $p=0.001$.

TABLE 2 Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis: comparisons of symptoms between the groups on the initial evaluations and follow-ups on days 5 and 10.

Conjunctivitis Symptom	All patients									
	Dexamethasone/ Povidone (n = 56)					Artificial tears (n = 53)				
	Baseline	Day 5	Day 10	p Value*	p Value*	Baseline	Day 5	Day 10	p Value*	p Value*
Overall (%)	100	85.7	44.6	5.0001	5.0001	95.1	84.9	54.7	5.0001	5.0001
Itching (%)	98.4	87.9	37.5	5.0001	5.0001	95.2	75.4	38.6	5.0001	5.0001
Foreign body sensation (%)	92.8	57.1	23.2	5.0001	5.0001	90.5	56.6	26.3	5.0001	5.0001
Tearing (%)	98.2	80.7	26.5	5.0001	5.0001	92.4	66.0	32.0	5.0001	5.0001
Redness (%)	98.4	88.6	33.9	5.0001	5.0001	100	77.3	43.4	5.0001	5.0001
Lid swelling (%)	86.7	48.2	26.0	5.0001	5.0001	86.7	54.7	24.5	5.0001	5.0001

ANOVA for repeated measures and profile test. Variables transformed in ranks.

DISCUSSION

Topical dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% used four times daily appears to shorten the duration of conjunctivitis, although it causes more stinging than artificial tears.

The open-label pilot human study by Pelletier et al.¹⁶ documented the efficacy of this new formulation of ophthalmic suspension containing povidone-iodine 0.4% dexamethasone 0.1% in the treatment of adenoviral keratoconjunctivitis. This small, open-label human clinical trial was conducted in light of the extensive ophthalmic use of these two drugs: povidone-iodine¹⁹⁻²⁵ and dexamethasone.^{10,16-18}

After the study by Pelletier et al.¹⁶ was published, Clement et al.²⁶ published results on tests on rabbit corneas and showed that povidone-iodine 0.4% dexamethasone 0.1% was the most effective agent in minimizing the clinical signs of adenovirus infection in rabbit eyes when the treatment was compared to cidofovir 0.5%, tobramycin/ dexamethasone ophthalmic suspension and balanced salt solution. The study concludes with a request for a human phase III clinical trial to test the efficacy of this drug on a larger group and also to evaluate the safety of the treatment in order to properly establish both the therapeutic benefit and any negative side effects. With further study, a formula that combines povidone-iodine 0.4% and dexamethasone 0.1% could become a treatment option for adenoviral keratoconjunctivitis in humans. In our randomized clinical trial of viral conjunctivitis, we demonstrated the benefits of povidone-iodine 0.4%/ dexamethasone 0.1%. While corticosteroids alone have been shown to increase the duration of viral shedding and viral titers in the adenovirus 5 New Zealand white rabbit model,¹⁰ this trend was not noted in our human study. Our finding is consistent with the results obtained by Pelletier et al.¹⁶ Although the combination of povidone-iodine 0.4% dexamethasone 0.1% contains dexamethasone, the duration of conjunctivitis was lower in the treated group ($p=0.009$), which suggests that the antiviral activities of preparation counteracts the effects of the dexamethasone alone. Thus, the antiseptic effect of povidone-iodine 0.4% dexamethasone 0.1% probably is capable of inhibiting virus replication. It is also important to note that although statistically significant, the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% formulation decreased the duration of conjunctivitis by only 2.4 d. Given the socio-economic impact of viral conjunctivitis, 2.4 d may be considered important.

Clinical studies in healthy volunteers that compared the ocular tolerance of eye drops with and without BAC have demonstrated that there was an induction of tear film instability or corneal barrier disruption in the subject group administered eye drops with BAC compared with that in the BAC-free group.^{36,37}

Both patient's complaints and objective damage to the ocular surface are more frequent among patients treated with eye drops containing a preservative.³⁸ In addition, it has been shown that povidone-iodine can also be cytotoxic to corneal cells.³⁹ In our study, more patient discomfort, such as stinging, was observed in the dexamethasone 0.1%/ povidone-iodine 0.4% group, although both solutions contain components that produces discomfort. Although there are no studies in the literature evaluating the in vivo effects of isolated BAC on patients with viral conjunctivitis, BAC demonstrated potent in vitro activity against the majority of microorganisms, including adenovirus.^{40,41} Despite that, we observed a reduction of the duration of the disease when the compound with povidone-iodine was used, which may be explained by the antimicrobial activity of povidone-iodine.^{24,28}

However, the study was limited in that patients were asked about the duration of their conjunctivitis on the 30th day; there were no objective, pre-defined criteria for this situation. As a result, the duration of conjunctivitis was based on the patients' subjective reporting. This report may have been biased by the anti-inflammatory effect of steroids, and thus may not have resulted from the combination of the steroid with povidone-iodine. The study was also limited in that the symptom questionnaire was based on subjective data (patient response) and lacked an analysis of objective data.

Our study revealed that the PCR tests of 72 patients were positive for adenovirus (59.0% positivity), a finding which is similar to that of a previous study,¹ and the incidence was similar between the two groups (36 in the povidone-iodine 0.4%/ dexamethasone 0.1% group and 36 in the group receiving artificial tears). The findings of all variables (overall discomfort, itching, foreign body sensation, tearing, redness, eyelid swelling, intraocular pressure and subepithelial corneal infiltrate incidence) were similar among patients with both negative and positive PCR results.

It was unclear why topical dexamethasone 0.1% as a component of the treatment did not relieve the symptoms of viral conjunctivitis when it was successful in a large randomized placebo-controlled study of the topical steroid alone.⁴² A possibility is that patient responses were influenced by the stinging sensation, which was significant in treated group ($p=0.001$). However, stinging may be reduced through pH normalization or the use of a lower povidone concentration. Additional studies are needed to test this hypothesis. Although a previous study⁴³ reported a high incidence of permanent "dry eye" in the post-infection period of adenovirus with the use of steroids for six weeks, this was not observed in our study or in similar studies with steroids, perhaps because of the short duration of the treatment (seven days). However, no long-term follow-up was performed to evaluate this issue.

Thus, an effective treatment for the symptoms and signs of acute follicular conjunctivitis has yet to be found. An improvement of the side effects and more studies on measurements of viral titers are needed to show whether povidone-iodine 0.4%/ dexamethasone 0.1% can be a treatment option.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Brazilian company, Ophthalmo S/A, for the materials, the UNICAMP colleagues and professors for their commitment to this study and the Statistical Service of the UNICAMP School of Medical Sciences.

DECLARATION OF INTEREST

No conflicting relationship exists for any author.

Financial Support: Ophthalmo S/A, Sao Paulo, Brazil. The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research.

REFERENCES

1. Sambursky RP, Fram N, Cohen EJ. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. *Optometry* 2007;78:236-239.
2. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect* 2000;125:333-345.
3. Hussain MA, Costello P, Morris DJ, Bailey AS, Corbett G, Cooper RJ, et al. Comparison of primer sets for detection of fecal and ocular adenovirus infection using the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996;49:187-194.
4. Scott IU. Viral conjunctivitis. 2014 Jun 5. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1191370-overview> [last accessed 13 Jun 2014].
5. Park SW, Lee C-S, Jang H-C, Kim E-C, Oh M, Choe K-W. Rapid identification of the coxsackievirus A24 variant by molecular serotyping in an outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis. *J Clin Microbiol* 2005;43:1069-1071.
6. Kimura R, Migita H, Kadonosono K, Uchio E. Is it possible to detect the presence of adenovirus in conjunctiva before the onset of conjunctivitis? *Acta Ophthalmol* 2009;87:44-47.
7. Udeh BL, Schneider JE, Ohsfeldt RL. Cost effectiveness of a point-of-care test for adenoviral conjunctivitis. *Am J Med Sci* 2008;336:254-264.
8. Kaneko H, Maruko I, Iida T, Ohguchi T, Aoki K, Ohno S, Suzutani T. The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asymptomatic cases during nosocomial infection. *Cornea* 2008;27:527-530.
9. Sambursky R, Trattler W, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Boland T, et al. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:17-22.
10. Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ. The effects of corticosteroids of adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 1996;114:581-585.
11. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Antiviral prophylaxis with twice daily topical idoxuril protects against

- challenge in the adenovirus type 5/New Zealand rabbit ocular model. *Antiviral Res* 2001;52:275-280.
12. Hillekamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M, et al. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 2002;109:845-850.
 13. Meyer-Rüsenberg B, Loderstädt U, Richard G, Kaulfers P-M, Gesser C. Epidemic keratoconjunctivitis: the current situation and recommendations for prevention and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:475-480.
 14. Awan MA, Agarwal PK, Watson DG, McGhee CNJ, Dutton GN. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol* 2009;93:708-713.
 15. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FPHM, Cohen AF, Lentjes EGWM, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology* 2002;109:1887-1891.
 16. Pelletier JS, Stewart K, Tratlter W, Ritterband DC, Braverman S, Samson CM, et al. A combination povidone-iodine 0.4%/dexamethasone 0.1% ophthalmic suspension in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Adv Ther* 2009;26:776-783.
 17. Holland EJ, Bartlett JD, Paterno MR, Usher DW, Comstock TL. Effects of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin on intraocular pressure in healthy volunteers. *Cornea* 2008;27:50-55.
 18. Mohan N, Gupta V, Tandon R, Gupta SK, Vajpayee RB. Topical ciprofloxacin-dexamethasone combination therapy after cataract surgery: randomized controlled clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1975-1978.
 19. Kadam SP. Application of betadine (povidone iodine) to infected corneal ulcer. *Indian J Ophthalmol* 1987;35:135-136.
 20. Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, Del Signore M, Cubilan L, Labrador MA, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol* 2002;134:681-688.
 21. Isenberg SJ. The ocular application of povidone-iodine. *Community Eye Health* 2003;16:30-31.
 22. Safar A, Dellimore MC. The effect of povidone iodine flush versus drops on conjunctival colonization before intravitreal injections. *Int Ophthalmol* 2007;27:307-312.
 23. Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, Elton RA, McLean J, Schmidt U, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:163-167.
 24. Benevento WJ, Murray P, Reed CA, Pepose JS. The sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and herpes simplex type II to disinfection with povidone-iodine. *Am J Ophthalmol* 1990;109:329-333.
 25. Melki SA, Safar A, Yaghouti F, Scharper P, Scharper M, Zeligs B, et al. Effect of topical povidone-iodine versus topical ofloxacin on experimental *Staphylococcus keratitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:459-462.
 26. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982;15:635-639.
 27. Monnerat N, Bossart W, Thiel MA. [Povidone-iodine for treatment of adenoviral conjunctivitis: an in vitro study]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223:349-352.
 28. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatology (Basel)* 1997;195:29-35.
 29. Clement C, Capriotti JA, Kumar M, Hobden JA, Foster TP, Bhattacharjee PS, et al. Clinical and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:339-344.
 30. Kinloch R, Mackay N, Mautner V. Adenovirus hexon. Sequence comparison of subgroup C serotypes 2 and 5. *J Biol Chem* 1984;259:6431-6436.
 31. Turner PC, Bailey AS, Cooper RJ, Morris DJ. The polymerase chain reaction for detecting adenovirus DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue obtained post mortem. *J Infect* 1993;27:43-46.
 32. Allard A, Girones R, Juto P, Wadell G. Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 1991;29:2683.
 33. Morris DJ, Bailey AS, Cooper RJ, Turner PC, Jackson R, Corbett G, Tullo AB. Polymerase chain reaction for rapid detection of ocular adenovirus infection. *J Med Virol* 1995;46:126-132.
 34. Shuey Y, Ambati BK, Adamis AP. A randomized, double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107:1512-1517.
 35. Ward JB, Siojo IG, Waller SG. A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea* 1993;12:216-221.
 36. Baudouin C, de Lencastre C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998;82:39-42.
 37. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-490.
 38. Levrat F, Pisella PJ, Baudouin C. [Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe]. *J Fr Ophthalmol* 1999;22:186-191.
 39. Chou SF, Lin CH, Chang SW. Povidone-iodine application induces corneal cell death through fixation. *Br J Ophthalmol* 2011;95:277-283.
 40. Bélec L, Tevi-Benissan C, Bianchi A, Cotigny S, Beaumont-Mauviel M, Si-Mohamed A, et al. In vitro inactivation of *Chlamydia trachomatis* and of a panel of DNA (HSV-2, CMV, adenovirus, BK virus) and RNA (RSV, enterovirus) viruses by the spermicide benzalkonium chloride. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:685-693.
 41. Lazzaro DR, Abulawi K, Hajee ME. In vitro cytotoxic effects of benzalkonium chloride on adenovirus. *Eye Contact Lens* 2009;35:329-332.
 42. Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DFP. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1299-1303.
 43. Trauzettel-Klosinski S, Sundmacher R, Wigand R. [The effects of topical steroids in epidemic keratoconjunctivitis (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1980;176:899-906.



The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil

Roberto Damian Pacheco Pinto,^{1,*} Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira,¹ Carlos Eduardo Leite Arieta,¹ Rosane Silvestre de Castro,¹ Sandra Helena Alves Bonon¹

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Oftalmologia, Campinas/SP, Brazil. ²Faculdade de Ciências Médicas e Laboratório de Vírus, Campinas/SP, Brazil.

OBJECTIVES: Viral conjunctivitis is a common, highly contagious disease that is often caused by an adenovirus. The aim of this study was to evaluate the prevalence of adenoviral conjunctivitis by analyzing data from a prospective clinical study of 122 consecutively enrolled patients who were treated at the Clinical Hospital of the State University of Campinas (UNICAMP) after a clinical diagnosis of infectious conjunctivitis between November 2011 and June 2012.

METHODS: Polymerase chain reaction was used to evaluate all cases of clinically diagnosed infectious conjunctivitis and based on the laboratory findings, the prevalence of adenoviral infections was determined. The incidence of subepithelial corneal infiltrates was also investigated.

RESULTS: Of the 122 patients with acute infectious conjunctivitis included, 72 had positive polymerase chain reaction results for adenoviruses and 17 patients developed subepithelial corneal infiltrates (13.93%).

CONCLUSIONS: The polymerase chain reaction revealed that the prevalence of adenoviral conjunctivitis was 59% in all patients who presented with a clinical diagnosis of infectious conjunctivitis from November 2011 to June 2012. The prevalence of adenoviral conjunctivitis in the study population was similar to its prevalence in other regions of the world.

KEYWORDS: Adenovirus; Viral Conjunctivitis; Prevalence.

Pinto RD, Lira RP, Arieta CE, Castro RS, Bonon SH. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil. *Clinics*. 2015;70(11):000-000

Received for publication on June 11, 2015; First review completed on August 3, 2015; Accepted for publication on September 9, 2015

E-mail: rpacheco42@gmail.com

*Corresponding author

INTRODUCTION

Adenoviruses (AdV) are a major cause of viral conjunctivitis. They are responsible for 15% to 70% of all cases of conjunctivitis worldwide. These viruses belong to the *Mastadenovirus* genus of the *Adenoviridae* family, which is divided into six species (A - F) and 51 serotypes (1,2). Approximately one-third of human adenovirus serotypes are associated with common forms of adenoviral-related eye infections (3). The serotypes AdV8, 19 and 37 are often associated with epidemic keratoconjunctivitis (EKC), although other serotypes, such as AdV2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 21, 22, 29 and 34, have also been associated with this illness (4,5).

In general, viral conjunctivitis is diagnosed based on clinical features alone. The clinical presentation of the presumed viral conjunctivitis is characterized by acute symptoms, such as eye irritation, excessive tearing, soreness, foreign body sensations, light sensitivity and even blurred vision in advanced cases. Ocular findings include blepharedema, epiphora, conjunctival hyperemia, chemosis, follicular reaction, subconjunctival hemorrhage and membrane or pseudomembrane formation (6). Laboratory confirmation of the diagnosis can aid physicians in rapidly initiating suitable hygienic measures and determining the epidemiological significance of the infection.

A complication of viral conjunctivitis is the presence of multifocal subepithelial corneal infiltrates (7), which are focal lesions that may represent a cellular immune reaction against viral antigens that are deposited in the corneal stroma under the Bowman's membrane (8). These subepithelial infiltrates can persist for weeks to years and they may cause visual impairment if the infiltrate area involves the visual axis. Most of these infiltrates tend to resolve spontaneously without scarring. The use of topical corticosteroids may hasten recovery, but it does not affect long-term outcomes (9).

Copyright © 2015 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

DOI: 10.6061/clinics/2015(11)06



Various methods can be used to diagnose viral infections in the laboratory, including viral culture, antigen detection, serology and nucleic acid detection. Nucleic acid detection is more sensitive than other techniques and is not dependent on the presence of a viable virus or the quality or presence of appropriately infected cells. Therefore, polymerase chain reaction (PCR) is now emerging as the “gold standard” for diagnosing viral conjunctivitis. Studies suggest that PCR is more sensitive for detecting adenoviruses than other virological methods.

In Brazil, epidemiological data that can be used to determine the prevalence of ocular infections that involve adenoviruses are scarce. The purpose of this study was to investigate the frequency of adenoviral conjunctivitis and the incidence of subepithelial corneal infiltrates in a group of patients treated at the Ophthalmology Emergency Room of the Hospital das Clínicas, University of Campinas, Brazil.

MATERIALS AND METHODS

A prospective, nonrandomized clinical study was conducted to evaluate 122 consecutively enrolled patients who were treated at the Ophthalmology Emergency Room of the State University of Campinas from November 2011 through June 2012. Patients were enrolled within 1 week of developing signs and symptoms consistent with acute infectious conjunctivitis.

Ocular swab samples were collected from patients with conjunctivitis suspected to be caused by a human adenovirus (HAdV). The samples were placed in a sterile solution of 0.9% NaCl and maintained in a freezer at -80°C degrees until the time of extraction. These samples were used for adenovirus PCR analyses. Adenovirus primers were designed based on the hexon region of the DNA sequences of adenovirus types 2 and 5: HAdv1, 5'-GCCGCGAGTGGTCTTACATGCACATC-3' and HAdv2, 5'CAGCAGCGCCGCGGATGTCAAGT-3' product size = 300 bp) (10–13). These primers can be used to amplify multiple serotypes. Sequencing of this 300-bp fragment of the hexon gene permitted the identification of most of the adenovirus serotypes that are associated with acute conjunctivitis. In addition, patients were investigated for the presence of sub-epithelial corneal infiltrates on the tenth and thirtieth days after the initial evaluation.

Written informed consent was obtained from the study participants. This study was approved by the ethics committee of the State University of Campinas.

Inclusion and Exclusion Criteria

Eligible patients were required to have had acute unilateral or bilateral viral conjunctivitis (with characteristic clinical features, such as the sudden onset of acute follicular conjunctivitis with watery discharge, hyperemia and chemosis) for less than one week. In addition, they were required to have at least one of the following features that are consistent with viral conjunctivitis: ipsilateral preauricular lymphadenopathy preceded by flu-like symptoms (including fever, malaise, respiratory symptoms, nausea, vomiting, diarrhea, or myalgia), and/or a recent history of an eye examination or exposure within the family or at work. Exclusion criteria included a history of seasonal allergic conjunctivitis, the use of ocular medication following the onset of symptoms, contact lens use, a history of herpetic eye disease, a history of ocular surgery, a history of chronic ocular disease other than refractive error, allergy to iodine, pregnancy, patients less than 18 years of age, any bleeding disorder, glaucoma,

significant blepharitis or dry eyes according to a slit lamp examination, purulent ocular discharge, corneal epithelial fluorescein staining, or intraocular inflammation.

RESULTS

The baseline characteristics of the 122 included patients are shown in Table 1 (showing all patients and patients with positive PCR results). Among the 122 consecutive patients with acute conjunctivitis, 72 (59.0%) were PCR positive for an adenovirus. The PCR results were negative for adenoviruses in 50 patients. No bacterial cultures were performed.

Seventeen patients (13.93%) developed subepithelial corneal infiltrates and all of these patients had a positive PCR result. These patients were successfully treated with topical prednisolone (0.1%) within four weeks.

DISCUSSION

Conjunctivitis is the most frequent ocular disorder that is observed in ophthalmic clinics. Several viruses are associated with conjunctivitis, including members of the *Enterovirus* genus, particularly enterovirus 70 (EV70) and a variant of Coxsackievirus A24 (vCA24). However, adenoviruses are the leading cause of acute conjunctivitis (14,15).

Results from studies conducted in Japan showed that adenoviruses were involved in 90% of all viral cases of conjunctivitis in that country (16), whereas worldwide, adenoviruses have been found to be involved in 15% to 70% of all cases of infectious conjunctivitis (17–20). It is often difficult to clinically distinguish a disease caused by an adenovirus from other etiologies of conjunctivitis and comparison of laboratory studies of acute conjunctivitis shows that the accuracy of clinical diagnosis ranges from 40% to 75% (21,22).

Very few studies have been conducted in Brazil to investigate the prevalence of adenoviruses in patients with symptoms of acute conjunctivitis. Maranhao et al. studied 75 eye swabs and reported that 60% of the patients had positive PCR results for an adenovirus (23). We found that the prevalence of adenoviral conjunctivitis was 59% (72 out of 122) in all patients presenting with a clinical diagnosis of infectious conjunctivitis at the Ophthalmology Emergency Room of UNICAMP between November 2011 and June 2012. This result is in agreement with the findings of similar previous studies conducted in Brazil (23) and the United States (24). Possible reasons for negative PCR results include the presence of viral conjunctivitis caused by non-adenoviral species, allergic conjunctivitis, chlamydia and

Table 1 - The Prevalence of Adenoviral Conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil.

Demographic and Clinical Characteristics		
	All patients (n=122)	Adenovirus PCR + (n=72)
Median age (years)	36.09 (± 13.30)	34.86 (± 12.83)
Male (%)	41.8	44.4
Median days with symptoms	2.05 (± 1.30)	2.12 (± 1.26)
Associated upper respiratory infection (%)	28.7	30.6
Follicles on inferior tarsal conjunctiva (%)	94.3	95.8
Preauricular node (%)	18.0	15.3
Contact with person with a red eye (%)	53.3	58.3



inclusion conjunctivitis. Less common causes include herpetic viruses, picornaviruses, Epstein-Barr virus, influenza viruses, paramyxovirus and poxviruses.

Our study describes an incidence of subepithelial infiltrates of 13.93%. However, previous studies have described an incidence of up to 50% (7). Because subepithelial infiltrates can cause visual impairment if they involve the visual axis and because they occur only in adenoviral conjunctivitis, laboratory confirmation of the presence of an adenovirus may indicate the need for closer monitoring and early treatment, if necessary, to reduce the risk of permanent visual deterioration.

A laboratory confirmation of an adenovirus-related etiology may aid the physician in making an accurate diagnosis. The correct identification of patients with adenoviral conjunctivitis may reduce the spread of the disease and limit its toxicity in addition to allergic reactions and antibiotic resistance associated with unnecessary empirical treatments. Udeh et al. found that the systematic use of such a test could reduce the costs related to the inadequate use of antibiotics in patients with EKC by \$71.30 US dollars per patient (25). Overlooking a diagnosis of viral conjunctivitis also poses a serious problem because of the high risk of transmission of the contagion. In addition, adenoviral conjunctivitis is associated with significant complications, including subepithelial infiltrates (26), lacrimal drainage abnormalities (27) and symblepharon formation (28).

The present study demonstrates that a tertiary hospital in Brazil experiences a prevalence of adenoviral conjunctivitis that is similar to that observed in other parts of the world, but no laboratory tests are routinely performed at the clinical level in this hospital. With the advent of new laboratory techniques, such as PCR, the ability to make diagnoses by analyzing tear samples from the inferior palpebral fornix has improved dramatically. A rapid, inexpensive and accurate method for diagnosing adenoviral ocular infections is needed not only to limit the transmission of the virus within the community but also to avoid the expensive, unnecessary, and ineffective use of antibiotic therapies.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pinto RD conceived the study and its design, collected data, analyzed and interpreted the data, wrote the manuscript, conducted literature searches and approved the manuscript final version. Lira RP and Castro RS conceived the study and its design, analyzed and interpreted the data and approved the manuscript final version. Arieta CE conceived the study and its design, analyzed and interpreted the data, critically revised the manuscript and approved the manuscript final version. Bonon SH conceived the study and its design and performed laboratory techniques.

REFERENCES

- Baum J. Infections of the eye. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):479-486; quiz 487-8, <http://dx.doi.org/10.1093/clindis/21.3.479>.
- Pring-Akerblom P, Adrian T. Type- and group-specific polymerase chain reaction for adenovirus detection. *Res Virol*. 1994;145(1):25-35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0923-2516\(07\)80004-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0923-2516(07)80004-5).
- Kinchington PR, Turse SE, Kowalski RP, Gordon YJ. Use of polymerase chain amplification reaction for the detection of adenoviruses in ocular swab specimens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(12):4126-34.
- Chang C, Sheu M, Chern C, Lin K, Huang W, Chen C. Epidemic keratoconjunctivitis caused by a new genotype of adenovirus type 8 (Ad8)-a chronological review of Ad8 in Southern Taiwan. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(2):160-6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-5155\(00\)00356-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-5155(00)00356-7).
- Engelmann I, Madisch I, Pommer H, Heim A. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by a new intermediate adenovirus 22/H8 identified by molecular typing. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):e64-66, <http://dx.doi.org/10.1086/507533>.
- Trinavarat A, Atchaneeyasakul L-O. Treatment of epidemic keratoconjunctivitis with 2% povidone-iodine: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):53-8, <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2011.0082>.
- González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ. Adenoviral keratoconjunctivitis: an update. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013;88(3):108-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.07.007>.
- Jones BR. The clinical features of viral keratitis and a concept of their pathogenesis. *Proc R Soc Med*. 1958;51(11):917-24.
- Laibson PR, Dhiri S, Oconer J, Ortolan G. Corneal infiltrates in epidemic keratoconjunctivitis. Response to double-blind corticosteroid therapy. *Arch Ophthalmol*. 1970;84(1):36-40, <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.1970.00990040038010>.
- Kinloch R, Mackay N, Mautner V. Adenovirus hexon. Sequence comparison of subgroup C serotypes 2 and 5. *J Biol Chem*. 1984;259(10):6431-6.
- Turner PC, Bailey AS, Cooper RJ, Morris DJ. The polymerase chain reaction for detecting adenovirus DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue obtained post mortem. *J Infect*. 1993;27(1):43-6, [http://dx.doi.org/10.1016/0163-4453\(93\)93663-O](http://dx.doi.org/10.1016/0163-4453(93)93663-O).
- Allard A, Girones R, Juto P, Wadell G. Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J Clin Microbiol*. 1991;29(11):2683.
- Morris DJ, Bailey AS, Cooper RJ, Turner PC, Jackson R, Corbett G, et al. Polymerase chain reaction for rapid detection of ocular adenovirus infection. *J Med Virol*. 1995;46(2):126-32, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.1890460208>.
- Ghazali O, Chua KB, Ng KP, Hooi PS, Pallansch MA, Oberste MS, et al. An outbreak of acute haemorrhagic conjunctivitis in Melaka, Malaysia. *Singapore Med J*. 2003;44(10):511-6.
- Waldman EA, Takimoto S, Ishida MA, Kitamura C, Mendonça LI. [Enterovirus 70 in the metropolitan region of São Paulo, Brazil, from 1984 to 1987: infection aspects in endemic and epidemic periods]. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1990;32(3):221-8, <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651990000300013>.
- Infectious Agents Surveillance Center of Japan. Viruses isolated from the eye, Japan, 1990-1994. In: *Infectious Agents Surveillance Center of Japan*. 1995. p. 97-8.
- Harding SP, Mallinson H, Smith JL, Clearkin LG. Adult follicular conjunctivitis and neonatal ophthalmia in a Liverpool eye hospital, 1980-1984. *Eye (Lond)*. 1987;1(Pt 4):512-21.
- Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr*. 1993;122(1):10-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83479-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83479-1).
- Torres Rojas G, Goyenechea A, Savón C, Valdés O, Oropesa I. [The incidence of adenoviruses in viral conjunctivitis]. *Rev Cubana Med Trop*. 1998;50(3):182-5.
- Ishii K, Nakazono N, Fujinaga K, Fujii S, Kato M, Ohtsuka H, et al. Comparative studies on aetiology and epidemiology of viral conjunctivitis in three countries of East Asia—Japan, Taiwan and South Korea. *Int J Epidemiol*. 1987;16(1):98-103, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/16.1.98>.
- Stenson S, Newman R, Fedukowicz H. Laboratory studies in acute conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(8):1275-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.1982.01030040253009>.
- Fitch CP, Rapoza PA, Owens S, Murillo-Lopez F, Johnson RA, Quinn TC, et al. Epidemiology and diagnosis of acute conjunctivitis at an inner-city hospital. *Ophthalmology*. 1989;96(8):1215-20, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(89\)32749-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32749-7).
- Maranhão AG, Soares CC, Albuquerque MCM, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2009;51(4):227-9.
- Sambursky RP, Fram N, Cohen EJ. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. *Optometry*. 2007;78(5):236-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optm.2006.11.012>.
- Udeh BL, Schneider JE, Ohsfeldt RL. Cost effectiveness of a point-of-care test for adenoviral conjunctivitis. *Am J Med Sci*. 2008;336(3):254-64, <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181637417>.
- Syed NA, Hyndiuk RA. Infectious conjunctivitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1992;6(4):789-805.
- Hyde KJ, Berger ST. Epidemic keratoconjunctivitis and lacrimal excretory system obstruction. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1447-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(88\)32994-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(88)32994-5).
- Hammer LH, Perry HD, Donnerfeld ED, Rahn EK. Symblepharon formation in epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea*. 1990;9(4):338-40, <http://dx.doi.org/10.1097/00003226-199010000-00013>.

ANEXO 1**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**
 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 19/09/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 742/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0664.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE DEXAMETASONA 0,1%/IODO-POVIDINE 0,4% VERSUS LÁGRIMAS ARTIFICIAIS NO TRATAMENTO DA CONJUNTIVITE VIRAL AGUDA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Roberto Damian Pacheco Pinto

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/07/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/09/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Estudar a eficácia da dexametasona 0,1% / iodo-povidine 0,4% no tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite viral. O objetivo secundário de avaliar a prevalência de etiologia viral nos casos de quadro clínico sugestivo de conjuntivite aguda.

III – SUMÁRIO.

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e examinador mascarado. Para análise estatística será utilizado o teste de T de student se as amostras apresentarem uma distribuição normal. As variáveis categóricas serão comparadas utilizando o Qui quadrado ou o teste de Fisher, sendo os valores de p 0.05 apresentarão significado estatístico. Sujeitos: pacientes com história de conjuntivite bilateral ou unilateral com menos de duas semanas serão selecionados no serviço de urgência de Oftalmologia -HIC UNICAMP.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.2), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

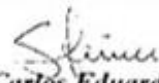
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de julho de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP