

## Interferência do Tratamento com Antiangiogênico Intravítreo em Microbiota Conjuntival Bacteriana em Peri-Operatório de Pacientes com Degeneração Macular Relacionada à Idade

### Interference of Intravitreal Antiangiogenic Treatment in Bacterial Conjunctival Microbiota in the Perioperative Period of Patients with Age-Related Macular Degeneration

Bruno Henrique Andrade Galvão<sup>1</sup>  
José Ricardo Pires Diniz<sup>2</sup>  
Kleper Carvalho de Figueiredo Leitão<sup>3</sup>  
Guilherme Oliveira Firmino<sup>4</sup>  
Rafael Acioli Medeiros<sup>5</sup>  
Célia Maria Machado Barbosa de Castro<sup>6</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Descrever a microbiota conjuntival bacteriana de portadores de degeneração macular relacionada à idade no peri-operatório com uso de injeção intravítrea de antiangiogênico em um esquema terapêutico trimestral. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de série de casos com 35 pacientes submetidos à injeção intravítrea de antiangiogênico para o tratamento de DMRI e 30 pacientes controles saudáveis, na Fundação Altino Ventura. O material da conjuntiva foi coletado em 4 momentos: (t0) antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) após uso tópico de 3 dias de antibiótico; (t2) antes da terceira aplicação de antiangiogênico e (t3) no retorno de 30 dias após término, para o grupo DMRI. Com relação ao grupo controle, foi feita apenas uma coleta para o isolamento bacteriano e fúngico, correspondente a t0. A coleta foi através de swab no fundo de saco conjuntival inferior, e colocado em meio BHI. O processo de investigação microbiológica seguia as seguintes etapas: bacterioscopia, cultura e antibiograma. **Resultados:** para o grupo DMRI, ocorreu crescimento positivo das culturas para os momentos t0, t1, t2 e t3, cujos percentuais foram respectivamente de 91,4%; 28,6%; 74,3% e 94,3%. Para o grupo controle, foi realizada a cultura da microbiota apenas no momento t0, evidenciando-se um percentual de 93,3% de culturas positivas. Para ambos os grupos, verificou-se maior frequência de bactérias Gram-positivas em todos os momentos, prevalecendo às espécies *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativo. **Conclusão:** Não existiu diferença na distribuição dos micro-organismos isolados na conjuntiva dos portadores de DMRI, comparada aos pacientes controles.

#### DESCRIPTORIOS

Degeneração Macular. Microbiota Conjuntival. Microbiologia Ocular.

#### ABSTRACT

**Objective:** To describe the conjunctival bacterial flora of patients with macular degeneration related to age in the perioperative period and the use antiangiogenic intravitreal injection in a quarterly regimen. **Methodology:** We performed a case series study with 35 patients undergoing intravitreal antiangiogenic drug for the treatment of AMD patients and 30 healthy controls, at the Altino Ventura Foundation. The Conjunctival material was collected in 4 stages: (t0) before first application of antiangiogenic, (t1) after topical use of antibiotics during 3 days, (t2) before the 3rd application of antiangiogenic and (t3) in the 30th day after termination, for the AMD group. Regarding the control group, a collection for the bacterial and fungal isolation was made, corresponding to t0. The collection was made through swab in the inferior conjunctival sac, and incubated in BHI medium. The process of microbiological investigation followed the following steps: bacterioscopy, culture and antibiogram. **Results:** For the AMD group, the growth was positive for cultures in times t0, t1, t2 and t3, the percentages were respectively 91.4%, 28.6%, 74.3% and 94.3%. For the control group, a microbial culture was performed only at the t0 time, evidencing a percentage of 93.3% for positive cultures. For both groups there was a higher frequency of Gram-positive at all times, prevailing species *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus*. **Conclusion:** there was no difference in the distribution of microorganisms isolated in the conjunctiva of patients with AMD, compared to control patients.

#### DESCRIPTORS

Macular Degeneration. Conjunctival Microbiota. Microbiology Eye.

<sup>1</sup> Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Patologia, Centro de Ciências da Saúde e Professor do Programa de Pós-Graduação em Ensino de Biologia em Rede Nacional (PROFBIO), Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

<sup>2</sup> Médico Oftalmologista do Hospital de Olhos Santa Madra, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

<sup>3</sup> Médico Oftalmologista do Hospital Regional de Patos Deputado Janduhy Carneiro, Patos, Paraíba, Brasil. Diretor Clínico da Univisão, João Pessoa, Paraíba, Brasil. Diretor Clínico do IGK – Centro Médico de Oftalmologia e Odontologia LTDA, Patos, Paraíba, Brasil.

<sup>4</sup> Biomédico do Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

<sup>5</sup> Mestre em Biologia Aplicada à Saúde pelo Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (Lika/UFPE).

<sup>6</sup> Professor Titular do Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é responsável por perda visual grave e é a principal causa de cegueira legal em pacientes idosos na maioria dos países desenvolvidos<sup>1,2</sup>. A DMRI é uma doença caracterizada por alterações degenerativas na parte central da retina, chamada mácula. Sua prevalência aumenta com a idade afetando 8,5 a 27,9% da população maior que 75 anos. Das quatro principais causas de cegueira legal, é a única em que a profilaxia não foi ainda bem equacionada<sup>3,4</sup>.

O tratamento farmacológico de doenças vitreoretinianas é uma importante modalidade terapêutica em oftalmologia e, em especial, no tratamento de doenças retinianas como a DMRI<sup>5</sup>. A introdução da terapia antiangiogênica trouxe significantes avanços no manejo da DMRI, possibilitando que os pacientes, hoje, disponha de uma modalidade efetiva de tratamento que pode prevenir a cegueira e, em muitos casos, recuperar a visão<sup>4,6</sup>. A aplicação de drogas antiangiogênicas intra-ocularmente é uma técnica bastante difundida, sendo esta menos complexa e mais precisa ao fornecer quantidades suficientes de drogas aplicadas diretamente sobre o tecido retiniano<sup>7</sup>.

Algumas das desvantagens da injeção intravítrea são os riscos inerentes ao procedimento, que inclui a endoftalmite<sup>5</sup>. Esta constitui uma das complicações mais graves e de pior resultado funcional entre as afecções oftalmológicas. É causada principalmente por micro-organismos provenientes da microbiota ocular que penetra no olho após o procedimento cirúrgico, causando inflamação da superfície ocular, dos compartimentos anterior e posterior do olho, bem como das estruturas adjacentes<sup>8,9</sup>.

Estudos têm reportado incidências de endoftalmite pós injeção intravítrea de drogas antiangiogênicas variando de 0,019 a 1,6% e, apesar desse risco ser baixo, a morbidade das endoftalmite é bastante elevada<sup>10,11</sup>. Especula-se que bactérias da MC poderiam ganhar acesso direto ao vítreo no momento da injeção, carregada pela agulha, causando endoftalmite<sup>5</sup>. Múltiplas estratégias têm sido utilizadas na profilaxia das endoftalmite pós injeção, entretanto nenhuma é capaz de prevenir completamente sua incidência. O uso profilático de antibiótico é prática comum em procedimentos intraoculares, apesar de não existir consenso sobre os benefícios de seu uso profilático pós injeção de antiangiogênico na prevenção de complicações inerentes à sua aplicação<sup>12</sup>.

É reconhecida a importância da microbiota conjuntival (MC) na fisiopatologia da endoftalmite infecciosa<sup>13</sup> e um número considerável de bactérias potencialmente patogênicas pode residir na superfície ocular<sup>9,14</sup>. Usualmente, a microbiota conjuntival tem sido relacionada também como principal fonte de bactérias para infecções oculares e intraoculares pós-operatória e pós-traumática<sup>15,16,17</sup>. Nas endoftalmite pós-facectomia, bactérias cultivadas a partir do vítreo foram geneticamente iguais às bactérias da microbiota da conjuntiva, pálpebras e mucosa nasal em 82% dos casos<sup>18</sup>.

O saco conjuntival, em virtude da exposição externa e sua continuidade com a pele, apresenta microbiota bacteriana normal e fúngica transitória<sup>19</sup>. A MC pode ser fonte de processos infecciosos quando o equilíbrio entre os processos de defesa é rompido<sup>15,9</sup>, ademais o conhecimento da microbiota central

e transitória do paciente pode auxiliar na determinação da terapia antibiótica profilática mais eficaz em prevenir a endoftalmite aguda<sup>9,20</sup>.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever o tipo de microbiota bacteriana de portadores de DMRI exudativa, no peri-operatório de injeção intravítrea de antiangiogênico, para um esquema terapêutico trimestral em um centro oftalmológico de referência no Estado de Pernambuco.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de série de casos com 35 pacientes (35 olhos) acima de 50 anos, submetidos à injeção intravítrea de antiangiogênico para tratamento de DMRI exudativa (grupo DMRI), entre novembro de 2008 e novembro de 2009, atendidos na Fundação Altino Ventura (FAV), centro oftalmológico de referência em Pernambuco. Trinta pacientes saudáveis, com idade superior a 50 anos, também atendidos na FAV, compuseram o grupo controle.

Os critérios de exclusão foram: usar prótese no olho contra-lateral, ser portador de glaucoma usuário de colírio hipotensor, fazer uso de medicação tópica ou lentes de contato, ter realizado cirurgia ocular nos últimos seis meses, ser portador de diabetes mellitus, com sinais de infecção ocular e ser portador de olho seco e/ou alergia ocular com uso de colírios de forma regular.

Todos os pacientes foram submetidos previamente a exame oftalmológico completo. No presente estudo, tanto para os pacientes DMRI como para os controles, foram realizadas coletas da microbiota conjuntival para identificação bacteriana.

O material da conjuntiva foi coletado em quatro tempos (t), nomeados, neste estudo, t0, t1, t2, t3. Os tempos foram assim constituídos: (t0) imediatamente antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) quatro dias após a primeira aplicação de antiangiogênico (um dia seguinte à finalização do uso de antibiótico tópico profilático); (t2) trinta dias após a segunda aplicação de antiangiogênico, imediatamente antes da terceira aplicação; (t3) trinta dias após a terceira aplicação de antiangiogênico. Os pacientes do grupo controle foram submetidos a uma única coleta, com identificações bacterianas.

As coletas foram realizadas com *swab*, no fundo de saco conjuntival inferior, no olho portador da patologia em estudo, sem tocar nas pálpebras ou nos cílios. O material foi distribuído em meio BHI para o isolamento bacteriano. Após a coleta, as amostras da secreção conjuntival foram encaminhadas ao Setor de Microbiologia Clínica do Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami (LIKA/UFPE), dentro de um período que não ultrapassou duas horas. O material foi incubado em estufa bacteriológica em aerobiose a  $36^{\circ} \text{C} \pm 1$ , por até cinco dias. Os tubos foram observados a cada 24 horas para verificação do crescimento bacteriano até a turvação do meio. Na ausência de crescimento bacteriano no período de cinco dias, as culturas foram desprezadas e consideradas negativas.

O processo de investigação bacteriana seguiu as seguintes etapas: (1) Bacterioscopia: por meio da coloração pelo método de Gram; (2) Cultura: por meio da utilização de duas placas (ágar Sangue e ágar Levine) para cultivo e posterior identificação bacteriana; (3) Antibiograma: a partir do isolamento microbia-

no e posterior aplicação ao teste de difusão em disco de Kirby-Bauer, utilizando-se ágar Mueller Hinton. Os discos antibióticos utilizados incluíram: tobramicina (10 µg), gentamicina (10 µg), cefalotina (30 µg), cloranfenicol (30 µg), vancomicina (30 µg), neomicina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), moxifloxacina (5 µg), oxacilina (1 µg), ofloxacina (5 µg), cefotaxima (30 µg) e cefoxitina (30 µg). Após semeio do inóculo, a placa foi incubada em estufa bacteriológica em aerobiose a  $36^{\circ}\text{C} \pm 1$ , por 18 a 24 horas.

Os procedimentos metodológicos foram iniciados após aprovação do Comitê de Ética da Fundação Altino Ventura e, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por cada um dos pacientes, incluídos no estudo.

## RESULTADOS

Dos pacientes com a patologia (DMRI) em estudo, 19 eram do sexo feminino (54,3%) e 16 do masculino (45,7%). A média de idade foi de  $67,75 \pm 12,09$  anos. Quanto aos pacientes controles (C), 17 eram do sexo feminino (56,7%) e 13 do masculino (43,3%), com média de idade de  $69,17 \pm 8,62$  anos.

Os resultados das culturas bacterianas da conjuntiva de DMRI e C para cada tempo de coleta estão expressos na Tabela 1. Nos pacientes DMRI, ocorreu maior número de culturas positivas nos tempos 0, 2 e 3 (Tabela 1). Observou-se, igualmente, um menor número de culturas positivas no tempo de coleta posterior ao uso de antibiótico tópico profilático (t1) em relação aos demais tempos (Tabela 1). A distribuição de culturas bacterianas tanto

positivas quanto negativas no C foram semelhantes aquelas dos DMRI em t0 (Tabela 1).

Na Tabela 2 estão expressas as frequências das bactérias isoladas nas culturas das conjuntivas dos pacientes do grupo DMRI e C. Ocorreu uma maior frequência de bactérias Gram-positivas em todos os tempos de coleta (Tabela 2). Tanto nos C, como nos DMRI, *Staphylococcus aureus* foi a espécie predominante em t0 (Tabela 2). Isto também se repetiu para os DMRI em t1 (Tabela 2). Em t2 e t3, *Staphylococcus coagulase negativo* foi a mais frequente (Tabela 2).

Os resultados relativos à sensibilidade de colônias bacterianas isoladas da conjuntiva de pacientes do grupo DMRI e C encontram-se na Tabela 3. No DMRI, dentre os diversos antimicrobianos testados, moxifloxacino foi o único que apresentou 100% de sensibilidade em todos os tempos de coleta (Tabela 3). Ainda no DMRI, para a oxacilina, observou-se a menor média de sensibilidade (92,2%) quando considerados todos os tempos. Vale salientar que em t0 no DMRI, os antibióticos cloranfenicol, vancomicina e moxifloxacino apresentaram 100% de sensibilidade para todas as bactérias (Tabela 3). Do mesmo modo, em t0 no grupo controle ocorreu 100% de sensibilidade aos antibióticos: gentamicina, vancomicina e ofloxacino para todas as bactérias isoladas (Tabela 3).

Na Tabela 4, pode-se observar a sensibilidade aos antimicrobianos pelas espécies bacterianas Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo*. Moxifloxacino, neomicina e vancomicina apresentaram 100% de sensibilidade aos isolados Gram-positivos.

Tabela 1. Culturas bacterianas da conjuntiva de pacientes portadores de DMRI exudativa no peri-operatório de injeção intravítrea de antiangiogênico para um esquema terapêutico trimestral (DMRI) e de pacientes controles (C) da Fundação Altino Ventura, Pernambuco, 2008-2009.

| PACIENTES | t0   |     | t1   |      | t2   |      | t3   |     |
|-----------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|
|           | +    | -   | +    | -    | +    | -    | +    | -   |
| DMRI      |      |     |      |      |      |      |      |     |
| n         | 32   | 03  | 10   | 25   | 26   | 09   | 33   | 02  |
| %         | 91,4 | 8,6 | 28,6 | 71,4 | 74,3 | 25,7 | 94,3 | 5,7 |
| C         |      |     |      |      |      |      |      |     |
| n         | 28   | 02  | -    | -    | -    | -    | -    | -   |
| %         | 93,3 | 6,7 | -    | -    | -    | -    | -    | -   |

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade. C: Controles. n: número de culturas bacterianas. %: percentual do número de culturas bacterianas. (t0) imediatamente antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) quatro dias após a primeira aplicação de antiangiogênico; (t2) trinta dias após a segunda aplicação de antiangiogênico; (t3) trinta dias após a terceira aplicação de antiangiogênico

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi descrita a microbiota bacteriana da conjuntiva de portadores de DMRI exudativa durante um esquema terapêutico trimestral de injeção intravítrea de antiangiogênico. Ocorreu um predomínio de bactérias Gram-positivas, representadas por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativa. Além disso, foi observada uma boa resposta de sensibilidade dos isolados bacterianos aos antimicrobianos testados. Esses achados foram confrontados a usuários do serviço de saúde - Fundação Altino Ventura, contudo, não portadores de DMRI (C). A distribuição das culturas bacterianas e a sensibilidade bacteriana aos antibióticos examinados foram semelhantes em ambos os pacientes (DMRI e C).

A frequência de culturas bacterianas positivas na DMRI foi elevada em três (t0, t2, t3), dos quatro tempos de coleta. Em t1, o número reduzido de culturas positivas justifica-se

possivelmente pela utilização, nos três dias consecutivos anteriores à coleta, de antibiótico tópico profilático. Esta prática oftalmológica é eficiente para reduzir a microbiota bacteriana conjuntival no peri-operatório. Os dados aqui apresentados corroboram os dados encontrados por Arantes et al (2008). Estes autores verificaram que o uso de ciprofloxacino e gatifloxacino promoveu redução da microbiota bacteriana conjuntival ao serem administrados no pré-operatório de cirurgia de catarata.

A recuperação da microbiota bacteriana, concebida por valores elevados de culturas positivas em t2 e t3, pode indicar um possível restabelecimento do equilíbrio da microbiota na superfície do tecido conjuntival. Podendo significar um fator de proteção contra a colonização do tecido, por micro-organismos oportunistas e patogênicos<sup>15</sup>.

Alguns autores observaram em amostras de *Swabs* usadas para avaliação da microbiota da conjuntiva de pacientes submetidos a procedimento oftalmológico, cresci-

Tabela 2. Identificação bacteriana da conjuntiva de pacientes portadores de DMRI exudativa no peri-operatório de injeção intravítrea de antiangiogênico em esquema terapêutico trimestral (DMRI) e de pacientes controles (C) da Fundação Altino Ventura, Pernambuco, 2008-2009.

| MOMENTOS DE COLETA | DMRI                                     |              | C  |              |
|--------------------|--|--------------|--|--------------|
|                    | Bactérias                                | Frequência % | Bactérias                                | Frequência % |
| t0                 | <i>Staphylococcus aureus</i>             | 22 70,97     | <i>Staphylococcus aureus</i>             | 16 57,15     |
|                    | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 08 25,8      | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 10 35,71     |
|                    | <i>Citrobacter sp.</i>                   | 01 3,23      | <i>Serratia sp.</i>                      | 01 03,57     |
| t1                 | n = 9                                    |              | n=28                                     |              |
|                    | <i>Staphylococcus aureus</i>             | 05 55,56     | -  | -            |
|                    | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 02 22,22     | -  | -            |
|                    | <i>Proteus mirabilis</i>                 | 01 11,11     | -  | -            |
|                    | <i>Corynebacterium sp</i>                | 01 11,11     | -  | -            |
| t2                 | n = 26                                   |              |  |              |
|                    | <i>Staphylococcus aureus</i>             | 10 38,46     | -  | -            |
|                    | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 16 61,54     | -  | -            |
| t3                 | n = 33                                   |              |  |              |
|                    | <i>Staphylococcus aureus</i>             | 10 30,30     | -  | -            |
|                    | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 20 60,61     | -  | -            |
|                    | <i>Klebsiella sp</i>                     | 01 03,03     | -  | -            |
|                    | <i>Morganella morganii</i>               | 01 03,03     | -  | -            |
|                    | <i>Serratia sp</i>                       | 01 03,03     | -  | -            |

DMRI: Degeração Macular Relacionada à Idade; C: Controles. (t0) imediatamente antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) quatro dias após a primeira aplicação de antiangiogênico; (t2) trinta dias após a segunda aplicação de antiangiogênico; (t3) trinta dias após a terceira aplicação de antiangiogênico

Tabela 3. Sensibilidade antimicrobiana pelas bacterianas conjuntivais nos pacientes portadores de DMRI exudativa no peri-operatório de injeção intravítrea de antiangiogênico para um esquema terapêutico trimestral (DMRI) e de pacientes controles (C) da Fundação Altino Ventura, Pernambuco, 2008-2009.

| ANTIMICROBIANO | SENSIBILIDADE (%) |        |        |        |        |    |    |    |        |    |    |    |
|----------------|-------------------|--------|--------|--------|--------|----|----|----|--------|----|----|----|
|                | DMRI              |        |        |        |        |    | C  |    |        |    |    |    |
|                | t0                | t1     | t2     | t3     | t0     | t1 | t2 | t3 | t0     | t1 | t2 | t3 |
| Cefalotina     | 97,10             | 94,30  | 97,10  | 94,30  | 90,00  | -  | -  | -  | 90,00  | -  | -  | -  |
| Cefotaxima     | 97,10             | 100,00 | 91,40  | 94,30  | 83,30  | -  | -  | -  | 83,30  | -  | -  | -  |
| Cefoxitina     | 94,30             | 100,00 | 97,10  | 100,00 | 93,30  | -  | -  | -  | 93,30  | -  | -  | -  |
| Ciprofloxacina | 94,30             | 94,30  | 94,30  | 97,10  | 90,00  | -  | -  | -  | 90,00  | -  | -  | -  |
| Cloranfenicol  | 100,00            | 100,00 | 94,30  | 97,10  | 96,70  | -  | -  | -  | 96,70  | -  | -  | -  |
| Gentamicina    | 88,60             | 100,00 | 100,00 | 97,10  | 100,00 | -  | -  | -  | 100,00 | -  | -  | -  |
| Moxifloxacino  | 100,00            | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 96,70  | -  | -  | -  | 96,70  | -  | -  | -  |
| Neomicina      | 100,00            | 97,10  | 100,00 | 97,10  | 96,70  | -  | -  | -  | 96,70  | -  | -  | -  |
| Ofloxacino     | 97,10             | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | -  | -  | -  | 100,00 | -  | -  | -  |
| Oxacilina      | 85,70             | 97,10  | 91,40  | 94,30  | 86,70  | -  | -  | -  | 86,70  | -  | -  | -  |
| Tobramicina    | 88,60             | 94,30  | 100,00 | 94,30  | 96,70  | -  | -  | -  | 96,70  | -  | -  | -  |
| Vancomicina    | 100,00            | 100,00 | 97,10  | 94,30  | 100,00 | -  | -  | -  | 100,00 | -  | -  | -  |

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade. C: Controles. (t0) imediatamente antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) quatro dias após a primeira aplicação de antiangiogênico; (t2) trinta dias após a segunda aplicação de antiangiogênico; (t3) trinta dias após a terceira aplicação de antiangiogênico

Tabela 4. Sensibilidade aos antimicrobianos das espécies bacterianas Gram-positivas de conjuntiva em pacientes portadores de DMRI exudativa no peri-operatório de injeção intravítrea de antiangiogênico para um esquema terapêutico trimestral (DMRI) e de pacientes controles (C) da Fundação Altino Ventura, Pernambuco, 2008-2009.

| ANTIMICROBIANO | SENSIBILIDADE (%)            |       |       |       |  |       |       |       |
|----------------|------------------------------|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|
|                | <i>Staphylococcus aureus</i> |       |       |       | <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> |       |       |       |
|                | t0                           | t1    | t2    | t3    | t0                                       | t1    | t2    | t3    |
| Cefalotina     | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 90,0  | 100,0                                    | 100,0 | 93,7  | 100,0 |
| Cefotaxima     | 95,4                         | 100,0 | 70,0  | 80,0  | 100,0                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Cefoxitina     | 90,1                         | 100,0 | 90,0  | 100,0 | 100,0                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Ciprofloxacina | 90,1                         | 80,0  | 90,0  | 90,0  | 100,0                                    | 100,0 | 93,7  | 100,0 |
| Cloranfenicol  | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 90,0  | 100,0                                    | 100,0 | 93,7  | 100,0 |
| Gentamicina    | 86,4                         | 100,0 | 100,0 | 90,0  | 87,5                                     | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Moxifloxacino  | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Neomicina      | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 90,0  | 100,0                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Ofloxacino     | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 87,5                                     | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Oxacilina      | 90,1                         | 100,0 | 80,0  | 100,0 | 75,0                                     | 100,0 | 93,7  | 100,0 |
| Tobramicina    | 86,4                         | 80,0  | 100,0 | 90,0  | 87,5                                     | 50,0  | 100,0 | 95,3  |
| Vancomicina    | 100,0                        | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade. C: Controles. (t0) imediatamente antes da primeira aplicação de antiangiogênico; (t1) quatro dias após a primeira aplicação de antiangiogênico; (t2) trinta dias após a segunda aplicação de antiangiogênico; (t3) trinta dias após a terceira aplicação de antiangiogênico.

mento entre 62,9% e 82% de *Staphylococcus coagulase negativo*<sup>20,21</sup>. Em relação à identificação bacteriana, o presente estudo corrobora os achados da literatura que refere à alta frequência de bactérias Gram-positivas, sobretudo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo*. Em estudo realizado em pacientes com endoftalmite pós cirúrgica e culturas positivas, entre 2006 e 2015, foi observada a presença *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo* em 73% desses isolamentos<sup>22</sup>.

Quando comparados os resultados

dos dois tempos de coleta finais (t2 e t3) e os dois tempos de coleta iniciais (t0 e t1), pode-se observar diferenças quanto ao percentual de *S. aureus* e *S. coagulase negativo*, pois, nos tempos iniciais houve maiores frequências para *S. aureus* enquanto nos dois tempos finais, houve o predomínio de *S. coagulase negativa*. A exposição quase permanente da conjuntiva ao meio externo é, talvez, uma razão plausível para se explicar a existência de uma microbiota conjuntival variável. Esta microbiota se altera segundo alguns parâmetros, tais como: procedência dos indivíduos,



patologias associadas, ocupação, idade e estado imunitário do hospedeiro<sup>9,14,23</sup>. Igualmente, a microbiota conjuntival pode sofrer variações geográficas e também sazonais. Em um estudo conduzido em Madri (Espanha) com 4.432 pacientes, verificou-se a distribuição das bactérias da microbiota conjuntival de acordo com os meses do ano. Foi sugerido que certas diferenças no isolamento poderiam estar associadas ao clima<sup>24</sup>.

Aqui, em concordância com outros estudos, foi observada uma baixa frequência de Gram-negativos, entretanto, com divergência em relação aos tipos bacterianos isolados. Enquanto no presente estudo foram encontradas mais frequentemente *Proteus mirabilis*, *Serratia sp* e *Klebsiella sp*. Em outros trabalhos, os seguintes Gram-negativos foram mais frequentes: *Escherichia coli*<sup>20</sup>, *Acinetobacter sp.*<sup>(18)</sup> e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>25, 26</sup>.

De um modo geral no antibiograma, observou-se uma boa resposta das bactérias isoladas para os testes de sensibilidade. O antimicrobiano oxacilina demonstrou menor percentual de sensibilidade para os isolados em todos os momentos de coleta. A resistência a oxacilina representa grande preocupação para os oftalmologistas, pois usualmente, está associada à resistência aos beta-lactâmicos e pode apresentar um padrão de resistência múltipla a outros antimicrobianos, como as quinolonas e aminoglicosídeos. Em um levantamento no sudeste do Brasil de 2000 a 2003, onde se avaliou *S. aureus* e *S.*

*coagulase negativa* da microbiota conjuntival de pacientes no pré-operatório, foi observada resistência crescente à oxacilina ao longo do tempo<sup>(27)</sup>. Em um levantamento mais recente feito com 1198 isolados da conjuntiva foi observado uma grande proporção de isolados de *Staphylococcus* apresentando resistência à oxacilina e azitromicina<sup>28</sup>.

Moxifloxacino, um dos antimicrobianos comumente usados na prática oftalmológica como agentes profiláticos em cirurgias, teve 100% de sensibilidade em ambos os grupos. A literatura tem demonstrado que fluoroquinolonas mais atuais, como moxifloxacino, apresentam menor CIM<sub>90</sub> que as de antiga geração<sup>28</sup>. Este dado reveste-se de importância, visto que é fundamental a escolha do antibiótico adequado na profilaxia de endoftalmite.

Ressalta-se que os achados de sensibilidade aqui mostrados são dados *in vitro* e não necessariamente implicam na sensibilidade da bactéria ao antibiótico *in vivo*. Estes devem servir como uma orientação geral, tendo em vista que a eficácia na prática depende da real concentração inibitória mínima atingida no tecido desejado<sup>23</sup>. Como o olho é o órgão alvo, tem que ser considerada sua penetração nos vários estratos do olho, como na córnea, conjuntiva, humor aquoso e até no humor vítreo.

Dados de um estudo de Barría Von et al. indicaram que *Staphylococcus coagulase negativo* apresentou sensibilidade de apenas 47% ao clorafenicol enquanto *Staphylococcus*

*aureus* apresentou sensibilidade de 71,4%<sup>20</sup>. A sensibilidade dessas bactérias ao clorafenicol, no presente estudo, foi surpreendentemente maior. Um estudo recente de revisão reacendeu a importância do uso do cloranfenicol no tratamento de afecções oculares frente ao aumento da resistência às fluoroquinolonas<sup>29</sup>. Ademais, os resultados referentes à susceptibilidade à vancomicina no presente estudo encontram amparo na literatura corrente<sup>20,28</sup>.

Finalmente, este estudo teve como modelo de investigação a descrição da microbiota bacteriana durante o tratamento da DMRI com injeção intravítrea de antiangiogênico em um esquema terapêutico trimestral.

Questiona-se a possibilidade de afecções oftalmológicas, com um risco potencial de endoftalmite pós-operatória. Esta preocupação aumenta quando se conhece que o tratamento com drogas antiangiogênicas, na DMRI é usualmente periódico, sendo necessárias várias injeções num mesmo paciente ao longo do tempo. A microbiota conjuntival têm fundamental importância na etiologia da endoftalmite. Daí a importância em se estudar a microbiota conjuntival na DMRI visando conhecer os possíveis patógenos responsáveis por tais infecções e contribuir para o planejamento de um tratamento mais adequado, além de obter um prognóstico favorável das endoftalmites pós-cirúrgicas.

## REFERÊNCIAS

1. Nehemy MB. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69(6):955-958.
2. Pondorfer SG, Heinemann M, Wintergerst WMM, Pfau M, Strömer AL, Holz FG, Finger RF. Detecting vision loss in intermediate age related macular degeneration: A comparison of visual function tests. *PLoS ONE.* 2020, 15(4): e0231748.
3. Bordon AF, Oshima A, Guia TA, Calucci D, Sallum JMF, Farah ME. Avaliação da tomografia de coerência óptica em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade tratada com terapia fotodinâmica com verteporfina. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(6):799-804.
4. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng, CY, Wong TY. Global Prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e106-16.
5. Rodrigues EB, Maia M, Penha FM, Dib E, Bordon AF, Magalhães Junior O et al. Técnica para injeção intravítrea de drogas no tratamento de doenças vítreoretinianas. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(6):902-907.
6. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012; 379: 1728-38.
7. Rodrigues EB, Rossi EE, Grumann Junior A, Meyer CH, Ho AC. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69(5):756-765.
8. Magalhães E, Nehemy P, Santos DVV, Fujji G, Nehemy MB. Avaliação clínica e incidência de endoftalmite infecciosa e não-infecciosa após injeção intravítrea de acetona de triancinolona. *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69(6):791-794.

9. Lu LJ, Liu J. Human microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016; 89:325-330.
10. Arevalo JF, Jap A, Chee SP, Zeballos DG. Endogenous Endophthalmitis in the Developing World. *International Ophthalmology Clinics*. 2010; 50(2):173-187.
11. Mccannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina*. 2011; 31(4):654-661.
12. Bande MF, Mansilla R, Pata MP, Fernández M, Teijeiro MJB, Piñeiro A, Ulla FG. Intravitreal injections of anti-VEGF agentes and antibiòtic prophylaxis for endophthalmitis: A systematic review and meta-analysis. *SCientiFICREPORrTS*, 2017; 7:18088.
13. Bispo PJM, Melo GB, Azevedo PA, Hofling-Lima NA, Yu MCZ, Pignatari ACC. Endofalmites bacterianas com culturas positivas: uma revisão de 6 anos. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2008; 71(5):617-622.
14. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, Revanna KV, Gao X, Antonopoulos A, Slepak VZ e Shestopalov VI. Diversity of Bacteria at Health Human Conjunctiva. *IOVS*. 2011; 52(8).
15. Hofling-Lima AL, Farah ME, Montenegro L, Alvarenga LS, Chalita MRC, You MCZ. Alterações da microbiota conjuntival e palpebral após uso tópico de lomefloxacin e tobramicina na cirurgia de catarata e cirurgia refrativa. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2002; 65(1):21-29.
16. Raksha L, Shantala GB, Gangashettappa N, Ambica R, Sinha D. Comparison of microbiome isolated from the conjunctiva, contact lens and lens storage case of symptomatic and asymptomatic contact lens users. *Iranian J Microbiology*. 2019; 11(5):349-356.
17. Nakayama LF, Bergamo VC, Moraes NSB. Six-year epidemiological analysis of post traumatic endophthalmitis in a Brazilian hospital. *Int J Retin Vitro*. 2019; 5:43.
18. Oliveira RCS, Brasil OFM, Arantes RS, Caldas LAS, Ferreira ALI, Moraes Junior HV. Eficácia de um regime de administração de antibiòticos tópicos na redução da microbiota conjuntival de pacientes sadios com catarata senil. *Rev. bras.oftalmol*. 2007; 66(4):242-247.
19. Santos PM, Melo CM, Martins SAR, Chaves AA, Sá DSP, Santos RCR. Estudo da microbiota fúngica da conjuntiva ocular em portadores de hanseníase e seus comunicantes. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2006; 69(6):915-918.
20. Von-Bischoffshausen FB, Chabouty H, Moreno R, Ortiz F e Barría MF. Microbial flora isolated from patient's conjunctiva previous to cataract Surgery. *Rev Chilena Infectol*. 2015; 32(2):150-157.
21. Reibaldi M, Avitabile T, Bandello F, Longo A, Bonfiglio V, Russo A, Castellino N, Rejdak R, Nowomiejska K, Toro M, Furino C, Cillino S, Fiore T, Cagini C, Grassi P, Musumeci R, Cocuzza CE, Martinelli M, Fallico M. The Effectiveness of 0.6% Povidone Iodine Eye Drops in Reducing the Conjunctival Bacterial Load and Needle Contamination in Patients Undergoing Anti-VEGF Intravitreal Injection: A Prospective, Randomized Study. *J. Clin. Med*. 2019; 8:1031.
22. Yanuzzi MA, Si N, Relhan N, Kuriyan AE, Albin TA, Berrocal AM, Davis JL, Smiddy WE, Townsend J, Miller D, Junior HWF. Endophthalmitis After Clear Corneal Cataract Surgery: Outcomes Over Two Decades. *American J Ophthalmology*. 2017; 174:155-159.
23. Diniz, J.R. Microbiota bacteriana da conjuntiva no pré-operatório de pacientes com degeneração macular relacionada à idade submetidos à injeção intravítrea de antiangiogênico comparada com pacientes submetidos à cirurgia de catarata [dissertação]. Pernambuco: Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
24. Rubio EF. Climatic influence on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery. *Eye*. 2004; 18(8):778-84.
25. Uesugui E, Sypel-Gomes MC, Atique D, Goulart DG, Gallucci FR et al. Identificação laboratorial dos patógenos oculares mais freqüentes e sua suscetibilidade in vitro aos agentes antimicrobianos. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2002; 65(3):339-342.
26. Dave TV, Dave VP, Sharma S, Karolia R, Joseph J, Pathengay A, Pappuru RR, Das T. Infectious endophthalmitis leading to evisceration: spectrum of bacterial and fungal pathogens and antibacterial susceptibility profile. *J Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2019; 9:9.

27. Gayoso MFA, et al. Suscetibilidade antimicrobiana in vitro dos *Staphylococcus* coagulase negativa oculares. Arq Bras Oftalmol. 2007; 70(6):924-928.
28. Asbell PA, DeCory HH. Antibiotic resistance among bacterial conjunctival pathogens collected in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study. PLoS ONE. 2018; 13(10): e0205814.
29. Drago L. Chloramphenicol Resurrected: A Journey from Antibiotic Resistance in Eye Infections to Biofilm and Ocular Microbiota. Microorganisms. 2019; 7:278.

**CORRESPONDÊNCIA**

Prof. Dr. Bruno Henrique Andrade Galvão  
Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisiologia e Patologia, sala 4,  
Campus I, Cidade Universitária s/n, João Pessoa, PB, Brasil,  
58051-900.  
Email: brunogalvao.ufpb@gmail.com