UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LETÍCIA FERNANDES BARROSO

**Estudo comparativo sobre a eficácia de dois regimes
de instilação do colírio de iodopovidona a 5% em
reduzir a flora microbiana conjuntival**

RIBEIRÃO PRETO

2017

LETÍCIA FERNANDES BARROSO

**Estudo comparativo sobre a eficácia de dois regimes
de instilação do colírio de iodopovidona a 5% em
reduzir a flora microbiana conjuntival**

Versão Corrigida

(Versão Original Disponível na Secretaria do Programa)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-
Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

RIBEIRÃO PRETO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Barroso, Letícia Fernandes

Estudo comparativo sobre a eficácia de dois regimes de instilação do colírio de iodopovidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival. Letícia Fernandes Barroso / Orientador: Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto, 2017.

71p.: 3il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

1. Iodopovidona. 2. Soluções oftalmológicas. 3. Endoftalmite. 4. Infecção ocular.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Letícia Fernandes Barroso

Título: Estudo comparativo sobre a eficácia de dois regimes de instilação do colírio de iodopovidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

*Dedico esta tese ao meu filho
Eduardo Barroso Tepedino Gomes,
que me ensinou o verdadeiro sentido
da vida.*

Agradecimentos

Aos meus pais, Paulo Eduardo Nunes Barroso e Regina Maria Fernandes Barroso, pelo amor, exemplo de retidão e dedicação profissional e por terem me dado toda a educação sem medir esforços.

Ao meu marido Ciro Martins Gomes, por me apoiar e incentivar sempre, tanto na vida pessoal quanto profissional.

À minha irmã Renata Fernandes Barroso, minha eterna companheira da vida, ao meu cunhado Felipe Wolf e ao meu sobrinho Paulinho, por todas as alegrias proporcionadas.

Aos meus sogros Maria Luíza Tepedino e Paulo de Tarso, pelo incentivo e apoio incondicional.

Às crianças que alegam meus finais de semana: Nair, Augusto, Gustavo, Luana, Nicole, Luíza e Felipe.

Ao meu avô de 108 anos, Moacir Barroso, exemplo de longevidade e alegria.

Às minhas tias, Carmem, Enny, Celme, Helena, Vanda, Marília, Neusa, Joana, Con, Rosa, Júnia, Miriam e aos tios Jorge, Pompeu e João Batista.

À tia Carminha, grande oftalmologista e exemplo de profissional.

As minhas grandes amigas e colegas oftalmologistas Paula e Renata Portella.

Aos amigos Alexis, Viviane, Rafael De Montier, Lara, Solon Bastos, Rafael Arcieri, Marcídia e Ana, minha base de sustentação em Ribeirão Preto.

À Julieta Oliveira, minha avó de coração, pelo amor, companheirismo e pela dedicação nos anos que moramos juntas em Ribeirão Preto.

À Lucélia Albieri e Andréia, que sempre deram suporte nos exames do departamento e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pelo exemplo e pelos ensinamentos.

Apoio Financeiro

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Bolsa de estudos, modalidade Doutorado Direto no Brasil.

FAEPA - Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Resumo

BARROSO, L. F. **Estudo comparativo sobre a eficácia de dois regimes de instilação do colírio de iodopovidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival.** 2017. 71f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2017.

As infecções adquiridas durante cirurgias oftalmológicas podem ter efeitos devastadores. O objetivo do presente estudo foi de comparar a proporção de culturas bacterianas negativas no fundo de saco conjuntival inferior após uma ou três gotas sequenciais de iodopovidona a 5% (PVPI). Os voluntários foram aleatoriamente designados para receber uma gota de PVPI (grupo PVPI) (no tempo 28 minutos) ou três gotas de PVPI (grupo PVPI+) (nos tempos 0, 20 e 28 minutos) no saco conjuntival inferior em olhos selecionados aleatoriamente. Um cotonete conjuntival foi identicamente obtido cinco minutos antes e 30 minutos após o tempo 0. A espessura corneana central foi medida da mesma maneira antes do tempo 0 e após o tempo 30 minutos. Os esfregaços conjuntivais foram incubados aerobicamente em meio líquido de tioglicolato enriquecido (caldo de carne) e em três meios de cultura sólidos (ágar chocolate, ágar de tripticase-soja com 5% de sangue de ovelha e ágar Sabouraud). No grupo PVPI (n=59), a proporção de olhos com culturas bacterianas negativas após o uso do PVPI (79,7%) não diferiu significativamente do valor basal (76,3%; $p=0,7539$). No grupo PVPI+ (n=61), a proporção de olhos com culturas bacterianas negativas após instilação de PVPI (85,3%) foi significativamente maior do que antes da intervenção (70,5%) ($p=0,0177$). No entanto, a análise estatística intergrupos não detectou esta diferença. Não houve diferença significativa na média da espessura corneana central antes e após a intervenção em ambos os grupos. A instilação de três gotas sequenciais de PVPI foi associada ao aumento na proporção de olhos com culturas conjuntivais negativas, enquanto que a instilação de uma única gota de PVPI não demonstrou este aumento. É necessário um estudo mais aprofundado para determinar se a diferença entre os regimes de administração da PVPI está associada a diferentes taxas de infecções oculares pós-operatórias.

Palavras chave: Iodopovidona, Soluções oftalmológicas, Endoftalmite, Infecção ocular.

Abstract

BARROSO, L. F. **Comparative efficacy of two different topical povidone-iodine 5% regimens in reducing conjunctival bacterial flora: a parallel double-masked clinical trial.** 2017. 71f. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2017.

Infections acquired during ophthalmic surgery can be devastating. The purpose of the current study is to compare the proportion of negative bacterial cultures after one versus three sequential drops of povidone-iodine (PI) 5% into the inferior conjunctival fornix. Patients were randomly assigned to receive 1 (PI group) drop (at time 28 minutes) or three (PI plus group) sequential drops (at time 0, 20 and 28 minutes) of PI 5% into the inferior conjunctival sac of one randomly selected eye. A conjunctival swab was identically obtained 5 minutes before and 30 minutes after time 0. Central corneal thickness (CCT) was measured in the same way before time 0 and after time 30. Conjunctival swabs were incubated aerobically in enriched Thioglycolate liquid medium (meat broth) and in three solid culture media (chocolate agar, trypticase soy agar with 5% sheep blood, and Sabouraud agar). In the PI group (n=59), the proportion of eyes with negative bacterial cultures after PI (79.7%) did not differ significantly from baseline (76.3%; $p=0.7539$). In the PI plus group (n=61), the proportion of eyes with negative bacterial cultures after PI (85.3%) was significantly higher than before PI (70.5%) ($p=0.0177$). However, the intergroup statistical analysis did not detect this difference. There was no significant difference in mean CCT before and after the intervention in both groups. Instillation of three sequential drops of PI was associated with an increase in the proportion of eyes with negative conjunctival cultures, while instillation of a single drop of PI did not demonstrate this increase. Further study is warranted to determine whether the difference between the PI administration regimens is also associated with differences in the rates of postoperative ocular infections.

Keywords: Povidone-Iodine. Ophthalmic Solutions. Endophthalmitis. Eye Infections.

Lista de Figuras

Figura 1: Painel demonstrativo dos meios de cultura utilizados. (A) ágar Sangue; (B) ágar Chocolate; (C) Tioglicolato; (D) ágar Sabouraud	38
Figura 2: Figura exemplificando possíveis evoluções do desfecho principal, que podem influenciar o resultado	39
Figura 3: Fluxograma do estudo.....	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Principais agentes envolvidos nas infecções oculares e as mais clássicas apresentações clínicas relacionadas. (FIGUEIRA et al., 2010).	24
Tabela 2 -	Tipo de procedimento cirúrgico e patógenos mais comuns na endoftalmite pós-operatória (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016)	25
Tabela 3 -	Características básicas e demográficas da população estudada	45
Tabela 4 -	Espécies de bactérias identificadas em cada grupo, antes e após a intervenção	46
Tabela 5 -	Resultado comparativo das culturas, antes e após instilação de PVPI	47
Tabela 6 -	Frequências de resistência bacteriana a diversos antimicrobianos	49
Tabela 7 -	Resultados de presença e ausência de culturas positivas. Comparações entre os grupos PVPI e PVPI+	51
Tabela 8 -	Análise intragrupo e intergrupos dos resultados da cultura de bactérias antes e após intervenção. Detalhamento da primeira variável da Tabela 7	52
Tabela 9 -	Resultados da paquimetria, antes e após o tratamento utilizado. Comparações entre os grupos PVPI e PVPI+	53

Lista de Símbolos e Abreviaturas

%-	Porcentagem
GEE-	Modelo de equações generalizadas
h-	Tempo medido em horas
HCFMRP-USP-	Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
IC 95%-	Medida de significância estatística, intervalo de confiança de 95 por cento
min -	minutos
°C-	Graus centígrados medidos na escala Celsius
OR-	Medida de desfecho, abreviação para a palavra americana <i>odds ratio</i> , frequentemente traduzida como razão de chances para o português.
p-	Medida de significância estatística
PVP-	Polivinilpirrolidona
PVPI-	Iodopovidona/grupo controle tratado com apenas uma gota de iodopovidona
PVPI+-	Grupo de intervenção tratado com três gotas de iodopovidona
SF 0,9%-	Soro fisiológico a uma concentração de 0,9 por cento de cloreto de sódio
T-	Tempo em minutos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1. Flora bacteriana normal	23
2.2. Infecção ocular	23
2.3. Endoftalmite	24
2.4. Assepsia e antissepsia	27
2.5. Iodopovidona (PVPI)	27
2.6. PVPI isolada e PVPI com associações	29
2.7. Antibioticoterapia ocular	29
2.8. Justificativa do estudo	30
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo geral	32
3.2. Objetivos específicos	32
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
4.1. Desenho do estudo.....	34
4.2. Local do estudo	34
4.3. Critérios de inclusão	34
4.4. Critérios de exclusão	34
4.5. Randomização.....	35
4.6. Grupo PVPI+	35
4.7. Grupo PVPI	35
4.8. Cegamento	36
4.9. Culturas	36
4.10. Desfecho primário	38
4.11. Desfechos secundários	39
4.12. Métodos estatísticos	40
4.13. Cálculo amostral.....	41
4.14. Aspectos éticos	42
5. RESULTADOS	43
5.1. Recrutamento e características demográficas	44
5.2. Resultado das culturas	45
5.3. Resistência bacteriana.....	48
5.4. Desfecho primário.....	49
5.5. Modelo de equações generalizadas.....	50
5.5.1. Análise intragrupo	50
5.5.2. Análise intergrupos.....	50
5.6. Paquimetria	53
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÕES.....	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
9. ANEXOS	67

1- Introdução

A relação das bactérias com os seres humanos vem sendo estudada há tempos. No século XVI, o comerciante Antonie Van Leeuwenhoek observou pequenas estruturas em diversos materiais como alimentos, águas e tecidos humanos (FUCHS, 1984). Posteriores estudos microbiológicos e epidemiológicos visaram demonstrar a relação das bactérias com o ambiente. Hoje, é notório o conhecimento sobre a importância desses organismos para o equilíbrio de ecossistemas e da sua ação como colonizadores e patógenos das doenças humanas.

O ser humano vive em íntima relação com as bactérias, que são responsáveis pelo equilíbrio da flora de vários tecidos como o cutâneo, respiratório, gastrointestinal e genitourinário. Algumas dessas bactérias produzem, ainda, fatores essenciais à vida humana, a exemplo de precursores da vitamina K como a menakina, produzida em larga escala por bactérias habitantes nos intestinos (ANNIS et al., 2015). Estas são chamadas bactérias saprófitas, que se nutrem de dejetos dos tecidos e fazem uma interação não-nociva com o organismo humano. Já as bactérias patogênicas são aquelas que causam doenças. A infecção se inicia por fatores de virulência da própria bactéria ou por alterações no hospedeiro como imunossupressão, soluções de continuidade de tecidos e alteração do equilíbrio ecológico (von EIFF et al., 2006). As bactérias patogênicas crescem, inicialmente, de forma localizada, e a depender da resposta do hospedeiro proliferam para a corrente sanguínea gerando intenso estímulo inflamatório, quadro este conhecido como sepse, uma condição potencialmente fatal (ZHANG et al., 2016).

Após o reconhecimento das bactérias como causadoras de diversas patologias, iniciou-se a era de pesquisa sobre o tratamento das infecções. Somente em 1929, Alexander Fleming descobriu a enzima lisozima e a substância denominada penicilina, proveniente do fungo *Penicillium notatum* (BRUNEL, 1951). Prosseguiu-se, então, um período de importantes descobertas como o desenvolvimento das sulfonamidas por Gerhard Domagk, em 1932, a descoberta da estreptomicina, do cloranfenicol e da tetraciclina, por Selman Waksman, até o desenvolvimento dos antimicrobianos mais modernos (NEU; GOOTZ, 1996).

Com o advento dos antimicrobianos, as infecções deixaram de ser a maior causa de morbidade mundial para se tornarem condições facilmente controláveis. Na segunda metade do século XX, os antimicrobianos orais já eram encontrados e utilizados na maioria dos países. O fácil acesso às medicações também resultou no seu uso indiscriminado (BHAT et al., 2014). Na prática clínica é comum se observarem esquemas antimicrobianos desnecessários, com doses insuficientes e por período de tempo inadequado. A este fato é atribuída a crescente escala de bactérias multirresistentes, descritas no século XXI (GOFF et al., 2017).

Hoje, a resistência bacteriana é um fator altamente preocupante. A produção de novos antibióticos vem crescendo em velocidade muito menor do que a incidência de microrganismos multirresistentes (BETTIOL; HARBARTH, 2015). Desafios científicos, econômicos e regulatórios têm tornado a descoberta de novos agentes antimicrobianos cada vez mais difícil (BETTIOL; HARBARTH, 2015).

Pelo exposto acima, é cada vez mais importante a busca por técnicas que evitem a infecção secundária, principalmente em ambientes hospitalares. O olho é uma estrutura nobre que, em condições normais, apresenta satisfatória depuração de bactérias. No entanto, a crescente gama de procedimentos cirúrgicos tem aumentado a incidência de infecções oculares (FIGUEIRA et al., 2010).

2. Revisão de Literatura

2.1 Flora bacteriana normal

Bactérias e, ocasionalmente, fungos são encontrados nas pálpebras e conjuntivas saudáveis, compondo a microbiota ocular normal (CASON; WINKLER, 1954). Esses microrganismos não causam infecções em condições normais e podem estar presentes no saco conjuntival desde o nascimento até a vida adulta (SINGER; ISENBURG; APT, 1988). Produzem fatores, como os mediadores químicos e antibióticos, que associados à competição nutricional inibem o crescimento de bactérias patogênicas (STHAPIT; TULADHAR, 2014).

Uma variedade de microrganismos foi cultivada em estudos a partir do saco conjuntival em olhos normais, e os mais encontrados foram o *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium acnes* (ESHAGHI; ALEMZADEH; ABEDINIFAR, 2017; MCNATT et al., 1978; SINGER; ISENBURG; APT, 1988; STHAPIT; TULADHAR, 2014; SUTO et al., 2012). Fatores que podem alterar a flora bacteriana conjuntival normal são: idade, olho seco, uso de lentes de contato, inflamações oculares, cirurgias, imunossupressão e uso de antibióticos (STHAPIT; TULADHAR, 2014).

2.2 Infecção ocular

A infecção ocular bacteriana e dos tecidos adjacentes é uma patologia de apresentação diversa (FIGUEIRA et al., 2010). Acomete, mais comumente, as pálpebras em quadros como o hordéolo ou calázio e também a conjuntiva nos clássicos casos de conjuntivite bacteriana. Tais manifestações são frequentemente autolimitadas ou facilmente controladas por cuidados locais e antibióticos tópicos (KANSKI; BOWLING, 2012).

Quadros mais graves como endoftalmite e celulite periorbitária também podem ocorrer e requerem tratamentos mais invasivos com antibioticoterapia intravítrea ou venosa. As infecções graves do globo ocular e dos tecidos adjacentes devem receber atenção diferenciada, já que podem cursar com importante morbidade e até mortalidade (SHARMA et al., 2016). Por isso, é necessário que o médico oftalmologista tenha bom conhecimento dos principais

agentes infecciosos existentes, do seu reconhecimento e tratamento. Todas as bactérias podem gerar, virtualmente, qualquer quadro de infecção ocular, dependendo do estado imunitário do paciente (ADAM et al., 2015). No entanto, algumas apresentações clínicas clássicas podem auxiliar na escolha do melhor tratamento. Os mais frequentes agentes causadores de infecção ocular e a apresentação clínica mais clássica estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais agentes envolvidos nas infecções oculares e as mais clássicas apresentações clínicas relacionadas. (FIGUEIRA et al., 2010).

Bactéria	Principal apresentação clínica
<i>Staphylococcus</i>	Hordéolo, calázio, blefarconjuntivite, ceratite, úlcera corneana, celulite orbitária, dacriocistite e endoftalmite
<i>Streptococcus</i>	Conjuntivite purulenta, endoftalmite, ceratite e úlcera corneana.
<i>Haemophilus</i>	Conjuntivite purulenta e hemorrágica (<i>H. aegyptius</i>), celulite pré-septal e orbitária (crianças), dacriocistite, endoftalmite
<i>Corynebacterium</i>	Conjuntivite membranosa
<i>Propionobacterium acnes</i>	Endoftalmite de início tardio
<i>Neisseria</i>	Conjuntivite purulenta hiperaguda (<i>Neisseria. Gonorrhoeae</i>), úlcera corneana com <i>melting</i> e endoftalmite
<i>Pseudomonas</i>	Úlcera corneana em usuários de lentes de contato

2.3 Endoftalmite

A endoftalmite infecciosa é uma inflamação intraocular potencialmente grave que ocorre a partir de infecção das estruturas internas do olho por bactérias, vírus, fungos e protozoários, podendo ser causada por disseminação hematogênica, complicação grave de cirurgia intraocular ou por trauma ocular penetrante (DURAND, 2013). A acuidade visual pode deteriorar a percepção de luz e progredir para perda total da visão nos casos mais graves

(ENDOPHTHALMITIS VITRECTOMY STUDY GROUP, 1995).

A etiologia da endoftalmite depende do fator desencadeante envolvido. A endoftalmite endógena é, geralmente, causada por fungos, principalmente *Candida albicans* e *Aspergillus spp* (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016). *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiela*, *Pseudomonas* e *Streptococcus* são os agentes mais comumente envolvidos nas endoftalmites endógenas de etiologia bacteriana. Na endoftalmite pós-traumática, o *Staphylococcus spp.* e o *Bacillus cereus* são as bactérias mais comumente isoladas (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016). Organismos Gram-negativos, *Staphylococcus aureus* e *Fusarium spp* são os agentes causais mais frequentes das endoftalmites pós-ceratite microbiana (SCHWARTZ et al., 2016).

A endoftalmite pós-operatória pode ser dividida em aguda e crônica, sendo a última causada por microrganismos de crescimento lento e pode levar meses a anos para o paciente apresentar sintomas. O *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp.* são os principais agentes envolvidos na endoftalmite pós-operatória aguda (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016). Na forma crônica, identifica-se o *Propionibacterium acnes* como o agente etiológico mais frequente (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016). Na Tabela 2 estão listados os principais patógenos relacionados a cada tipo de procedimento cirúrgico intraocular.

Tabela 2 - Tipo de procedimento cirúrgico e patógenos mais comuns na endoftalmite pós-operatória (DURAND, 2013; SCHWARTZ et al., 2016)

Tipo de procedimento	Patógenos mais comuns
Cirurgia de catarata	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo (70% dos casos), <i>Staphylococcus aureus</i> (10%) e <i>Streptococcus spp</i> (9%)
Cirurgia filtrante de glaucoma	<i>Streptococcus spp</i> e <i>Haemophilus influenzae</i>
Injeção intravítrea	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo (60%) e <i>Streptococcus viridans</i> (25%)

A incidência de endoftalmite no pós-operatório da cirurgia de catarata e glaucoma encontra-se entre 0,08% e 0,12%, respectivamente (AABERG et al.,

1998; SPEAKER et al., 1991; WU et al., 2006). A injeção intravítrea também apresenta reconhecido risco para endoftalmite, embora a aplicação intravítrea de antiangiogênicos, como o bevacizumabe, por exemplo, demonstre taxa muito baixa para este risco (JAGER et al., 2004). Merani e Hunyor (2015), em uma revisão sistemática, analisaram 20 ensaios clínicos de larga escala e a meta-análise concluiu que um a cada 3.544 pacientes (0.028%) desenvolveram endoftalmite após injeção intravítrea de antiangiogênico. A injeção intravítrea de corticosteroide, como o acetato de triancinolona, apresenta maior incidência de endoftalmite, estimada em 0,6% por injeção (JAGER et al., 2004), podendo atingir índices até maiores, como sugerem Moshfeghi et al. (2003), cuja incidência observada foi de 0,87%.

A incidência de endoftalmite pós-cirurgia de vitrectomia é muito baixa, porém os resultados visuais após o tratamento mostram prognóstico reservado. Com o advento das cirurgias de vitrectomia de pequeno calibre e sem sutura, essa preocupação aumentou, apesar de os dados da literatura serem controversos. Scott et al. (2008) descreveram incidência de 0,03% para vitrectomia com calibre 20 gauge (0,89mm), comparada a 0,84% para calibre 25 gauge (0,5mm), enquanto que outros autores não observaram diferença estatística, em relação ao calibre (HU et al., 2009; PAROLINI et al., 2009).

Estudos têm demonstrado que a flora bacteriana externa do paciente é, na maioria dos casos, a própria fonte de infecção. Speaker et al. (1991) verificaram que 82% dos casos de endoftalmite, cujos microrganismos foram isolados do vítreo, foram geneticamente indistinguíveis dos isolados após coleta de material da pálpebra, conjuntiva, ou do nariz do paciente.

O objetivo da antisepsia é eliminar ou reduzir significativamente o número de microrganismos no campo cirúrgico no momento da cirurgia. Assim, acredita-se que reduzindo o número e o crescimento de bactérias na superfície e nos anexos oculares, previamente à cirurgia, o risco de infecção pós-operatória seria menor. Com este fim, várias medidas profiláticas foram relatadas e têm sido aplicadas. Entre elas, o uso da iodopovidona (PVPI), ou antibióticos tópicos, no pré-operatório, antibiótico subconjuntival no intraoperatório, isolamento de cílios e irrigação salina pré-operatória (RUDNISKY; WAN; WEIS, 2014; SPEAKER;

MENIKOFF, 1991). Ciulla, Starr e Masket (2002), em revisão sistemática, demonstraram que o uso de PVPI no preparo pré-operatório foi a única medida considerada comprovadamente capaz de diminuir a incidência de endoftalmite pós-cirurgia de catarata.

2.4 Assepsia e antissepsia

As medidas preventivas são as principais ações para evitar a infecção pós-operatória (HUMES; LOBO, 2009). Para isso, deve-se proceder com condutas que evitem introduzir microrganismos nos tecidos abordados cirurgicamente, bem como reduzir a quantidade de microrganismos presentes no sítio cirúrgico.

A assepsia visa evitar a introdução de microrganismos no local abordado. (HUMES; LOBO, 2009) Primeiramente, o procedimento deve ser realizado em ambiente limpo. O centro cirúrgico deve possuir recursos que evitem a entrada excessiva de germes, como roupas privativas. A lavagem das mãos, de forma sistemática, e o uso de máscaras, gorros, bem como aventais e luvas estéreis reduzem drasticamente a taxa e infecção no ato cirúrgico.

A antissepsia visa reduzir os microrganismos já presentes na pele e mucosas (HUMES; LOBO, 2009). São utilizadas soluções microbidas ou microbiostáticas. A depender do procedimento e das condições do paciente, existem diversas soluções com essas características. Na cirurgia oftalmológica, após adequada antissepsia da pele da região periocular, a superfície conjuntival é, geralmente, abordada com o uso de colírios.

2.5 Iodopovidona (PVPI)

O elemento natural iodo tem rápida ação microbida, com eficácia comprovada contra a maioria das bactérias, dos fungos, vírus e protozoários (FLYNN, 2003). O iodo, isoladamente, tem seu uso limitado na profilaxia antibacteriana pré-operatória em humanos pela baixa solubilidade em água e elevada toxicidade. O uso, em larga escala, desse antimicrobiano, tornou-se viável a partir do desenvolvimento dos iodóforos, pela ligação do iodo à macromolécula de polivinilpirrolidona (PVP). A PVP possui toxicidade sistêmica

muito baixa, não apresenta características de rejeição imunológica e é facilmente excretada pelos rins (BARTLETT; JAANUS, 2008). Isolada, não apresenta atividade bactericida, mas sua afinidade natural pelas membranas das células bacterianas aumenta, indiretamente, a atividade antimicrobiana do iodo (CHAKRABARTI et al., 2007).

Maumenee e Michler (1951) apreciaram os possíveis efeitos do iodo no olho quando observaram redução na flora ocular após a aplicação de solução de iodo para a pele. Iodóforos foram utilizados para reduzir a flora da pele ao redor dos olhos em 1970 (CHASE; ELLIS, 1970).

A solução de PVPI, formada pelo complexo químico de iodo com PVP, foi introduzida no mercado antisséptico na década de 1950 (GERSHENFELD, 1957). A PVP é solúvel em água e age como veículo da porção iodo às membranas celulares. Ao alcançar a parede celular, o iodo livre é liberado, tornando-se rapidamente citotóxico, induzindo a morte das células bacterianas em 10 segundos (LACEY; CATTO, 1993).

Estudos demonstraram que a PVPI a 5% é segura e eficaz na redução do número de bactérias da superfície ocular no momento da cirurgia. APT et al. (1984) verificaram que uma a duas gotas de PVPI a 5% instilada no olho reduziu o número de bactérias em 91%. Esse estudo foi o primeiro ensaio controlado usando a iodopovidona como solução oftálmica.

A PVPI provou ser um antisséptico seguro para a pele periocular e conjuntiva. Ela rompe as membranas celulares em contato, matando os microrganismos; age rapidamente, e pode ser instilada imediatamente antes da cirurgia. Speaker e Menikoff (1991) analisaram o uso do colírio de PVPI 5% na profilaxia de infecção pós-operatória e encontraram incidência significativamente menor de endoftalmite e cultura-positiva em relação ao uso de solução de proteína de prata. Derekliis et al. (1994) relataram redução de culturas positivas da conjuntiva, de 66% para 30% dos olhos estudados, após instilar uma gota de PVPI 5%.

Soluções de PVPI sem detergente, mesmo em concentrações maiores, como a 10%, provocam toxicidade corneana mínima. A instilação de PVPI a 10% no saco conjuntival causou alguma inflamação da superfície externa do olho,

enquanto que a diluição a 5% não apresentou essa inflamação e ainda revelou boa atividade antimicrobiana, com baixa toxicidade e alta eficácia (APT et al., 1989; MAC RAE; BROWN; EDELHAUSER, 1984).

2.6 PVPI isolada e PVPI com associações

Moss, Sanislo e Ta (2009) relataram que a aplicação de gatifloxacina tópica, por três dias, reduziu significativamente a porcentagem de olhos com culturas bacterianas positivas em comparação aos olhos não tratados. No entanto, após a aplicação de PVPI nos olhos não tratados e nos olhos pré-tratados com gatifloxacina, houve redução drástica do número de bactérias positivas nas culturas, porém esse nível não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Esses resultados sugerem que o uso de gatifloxacina tópica em combinação com a PVPI por três dias não promoveu maior redução da contaminação bacteriana do que a PVPI isolada.

2.7 Antibioticoterapia ocular

A antibioticoterapia para infecções oculares pode ser empregada por diversas vias, dentre elas destacam-se as vias tópica e sistêmica, mas outras opções como injeção subconjuntival e retrobulbar também são possíveis (FIGUEIRA et al., 2010). O melhor antibiótico a ser utilizado após o diagnóstico de infecção ocular depende da bactéria envolvida, do local, da abrangência e gravidade da infecção.

As fluoroquinolonas de quarta geração, como a gatifloxacina e moxifloxacina, são, comumente, prescritas no pré e pós-operatório na tentativa de se reduzir o potencial de infecção pós-cirúrgica, devido ao seu amplo espectro de cobertura bacteriana e biodisponibilidade (MATHER et al., 2002). Porém, existe a preocupação de que essa prática contribua para o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes (MILLER et al., 2006).

Para o tratamento da endoftalmite é fundamental o uso de antibióticos de amplo espectro, com cobertura para organismos Gram-positivos, especialmente

aos resistentes à oxacilina e Gram-negativos, como a combinação de vancomicina e a ceftazidima, ou vancomicina e amicacina (GOWER et al., 2015).

2.8 Justificativa do estudo

A endoftalmite pós-operatória é uma das mais temidas complicações da cirurgia intraocular, sendo o uso isolado do colírio de PVPI a 5% comprovadamente eficaz na profilaxia. Diferentes metodologias na aplicação do colírio de PVPI foram pouco estudadas para se definir qual o protocolo mais eficaz. O presente estudo visa avaliar a eficácia do colírio de PVPI a 5% em reduzir a flora bacteriana no fundo do saco conjuntival com a aplicação de três gotas do colírio iniciada com 30 minutos de antecedência em comparação ao procedimento padrão, que corresponde à instilação de apenas uma gota do colírio de PVPI dois minutos antes de qualquer procedimento cirúrgico intraocular.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da aplicação de três gotas do colírio de PVPI a 5% em comparação a uma gota na flora bacteriana do fundo do saco conjuntival.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a eficácia dos diferentes regimes de aplicação do colírio de PVPI 5% na proporção de culturas negativas do fundo do saco conjuntival após a intervenção.
- Comparar a negatividade da cultura de bactérias do fundo do saco conjuntival antes e após instilação nos diferentes regimes de PVPI.
- Analisar o perfil de microrganismos isolados na cultura das amostras de fundo de saco conjuntival, bem como a sensibilidade aos antimicrobianos mais comumente utilizados na oftalmologia.
- Comparar os efeitos dos regimes de aplicação do colírio de PVPI 5% sobre a espessura corneana por meio da paquimetria.

4. Casuística e Métodos

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, duplo cego e randomizado.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no período de janeiro de 2011 a setembro de 2015, no Serviço de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), centro de referência nacional em oftalmologia, que se destina ao atendimento terciário.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos voluntários atendidos no Ambulatório de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, candidatos a procedimentos cirúrgicos diversos, que contemplassem os seguintes critérios:

- Idade acima de 18 anos;
- Ausência de infecção sistêmica ou ocular durante o período do estudo;
- Ausência de doenças autoimunes ou de terapia imunossupressora;
- Sem uso de antibiótico nos últimos 30 dias que precederam o procedimento;
- Ausência de cirurgia ocular ou trauma no olho que foi envolvido, nos 30 dias anteriores;
- Sem história de alergia ao iodo e seus derivados.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo voluntários que apresentassem uma ou mais das seguintes características:

- Tratamento com radiação ionizante na região da face, do crânio e pescoço;

- Diagnóstico de Diabetes *Mellitus*, infecção sistêmica, infecção ocular, blefarite, ectrópio, entrópio ou distiquíase;
- Condições médicas ou psicológicas que impedissem o voluntário de concluir o estudo ou assinar o Termo de Consentimento Informado;
- Doença significativa e não controlada que, na opinião do investigador, poderia excluir o voluntário do estudo;
- Participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias.

4.5 Randomização

A randomização foi realizada com a formação de blocos com número fixo de quatro participantes, com alocação aleatória nesses blocos. Foi gerada uma lista de randomização que ficou em posse de um funcionário do HCFMRP-USP, não relacionado à inclusão dos voluntários ou à avaliação do desfecho. Após a randomização de cada voluntários, a escolha do olho estudado se deu por meio de randomização simples.

4.6 Grupo PVPI+

Imediatamente antes de cada gota de PVPI foi instilada uma gota de colírio anestésico de cloridrato de proximetacaína a 0,5% Anestalcon[®] (Alcon Laboratórios do Brasil Ltda, São Paulo, Brasil). No grupo PVPI+, os voluntários receberam três gotas de PVPI 5% no olho estudado. A aplicação da 1^a gota de PVPI 5% foi feita no tempo 00 minutos (min), 2^a gota no tempo 20 min e a 3^a gota no tempo 28 min.

4.7 Grupo PVPI

Imediatamente antes de cada gota de PVPI ou de soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%) foi aplicada uma gota de colírio anestésico de cloridrato de proximetacaína a 0,5%. No grupo PVPI, os voluntários selecionados receberam apenas duas gotas de SF 0,9%, seguidas de uma gota do colírio de PVPI 5%. O tratamento

aplicado consistiu na utilização do tratamento padrão e placebo (*shamintervention*). A aplicação da 1ª gota de SF 0,9% se deu no tempo 00 min, a 2ª gota de SF 0,9% no tempo 20 min e a 3ª gota de PVPI a 5% no tempo 28 min.

Todos os voluntários foram avaliados por paquimetria ultrassônica Ultrasonic Pachymeter (OcuScan Alcon RXP, Fortworth, Texas). Em seguida, instilou-se uma gota de colírio anestésico de Cloridrato de Proximetacaína a 0,5% e foi colhida uma amostra do material em fundo de saco conjuntival inferior com *swab* estéril (Cathc-AIITM, Sample Collection Swab, Madison WI USA) cinco minutos antes da aplicação da 1ª gota de PVPI colírio ou SF 0,9% (5 minutos antes do tempo 0 min). Dois minutos após instilada a 3ª gota (PVPI), ou seja, no tempo 30 min, colheu-se a 2ª amostra do fundo do fundo saco conjuntival inferior.

Em cada voluntário foi utilizado um frasco novo de colírio anestésico, de PVPI e de SF0,9%. Os *swabs* foram rodados completamente por cinco vezes, com leve pressão contra o fundo de saco conjuntival inferior sem qualquer contato com outras estruturas oculares ou com a pele. A coleta das amostras foi realizada sempre pelo mesmo pesquisador, que utilizava luvas estéreis e máscara. Finalmente, o voluntário foi submetido à segunda paquimetria. As amostras foram transferidas imediatamente para o Laboratório de Microbiologia e Micologia do HCFMRP-USP.

4.8 Cegamento

O cegamento se deu pela aplicação de duas gotas de SF 0,9% no grupo PVPI, em substituição às duas gotas de PVPI adicionais aplicadas no grupo PVPI+. As intervenções foram realizadas por profissional médico, não relacionado à inclusão, randomização ou avaliação do desfecho. Os voluntários e os avaliadores não foram informados sobre a terapia realizada em cada voluntário.

4.9 Culturas

As amostras foram incubadas aerobicamente em meio líquido enriquecido de Tioglicolato (caldo de carne) e três meios de cultura sólidos (ágar Chocolate;

Trypcase Soyágar com sangue de carneiro 5% e ágar Sabouraud) (Figura 1). O meio ágar Sabouraud foi incubado à temperatura de 27°C, sendo examinado diariamente e após 30 dias, e descartado se não fosse identificado crescimento de microrganismos. Os meios ágar Chocolate, ágar Sangue e Tioglicolato foram incubados à temperatura de 35 a 37°C, sendo examinados diariamente, iniciando-se 24 horas (h) após a sementeira, até completar 72h, seguindo a padronização do Laboratório de Microbiologia do HCFMRP-USP.

O meio líquido de Tioglicolato foi repicado no momento em que se apresentou turvo ou após cinco dias de incubação sem turvação, para melhorar a sensibilidade do processo. Tiosulfato de sódio a 0,5% foi adicionado ao meio enriquecido de Tioglicolato para neutralizar o antisséptico PVPI, inativando sua ação antimicrobiana no meio de cultura (FERGUSON et al., 2003; GERSHENFELD, 1962). A ressemeadura do meio enriquecido Tioglicolato se faz útil, sobretudo, quando as placas de culturas apresentam ausência de crescimento, pois o Tioglicolato com adição de tiosulfato de sódio ajuda a esclarecer se estamos diante de um falso negativo ou confirma que a cultura encontra-se estéril. A análise foi considerada positiva quando houve crescimento de microrganismos nos respectivos meios de cultura. Posteriormente, os microrganismos que cresceram nos meios de cultivo foram isolados e identificados pelo sistema automatizado Vitek 2 Technology (bio-Mérieux®, Marcy-l'Étoile, França). As provas de sensibilidade a antibióticos foram realizadas por meio de E-Test e pelo sistema automatizado Vitek 2 Technology com Advanced Expert (bio-Mérieux®, Marcy-l'Étoile, França) que analisa os padrões de concentração inibitória mínima e detecta o fenótipo dos diferentes microrganismos testados, seguindo os critérios estabelecidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

Para os microrganismos Gram-positivos, os antibióticos testados foram: penicilina, oxacilina, eritromicina, vancomicina, cloranfenicol, ciprofloxacina, gatifloxacina, gentamicina, tetraciclina, cefepime, clindamicina, sulfametoxazol-trimetropim e moxifloxacina. Para os Gram-negativos, testaram-se os seguintes antibióticos: cefepime, gentamicina, amicacina, ceftriaxona, levofloxacina, cloranfenicol, tobramicina, ciprofloxacina, ampicilina-sulbactam, ceftazidima,

imipenem, piperacilina-Tazobactam, cefalotina, aztreonam, gatifloxacina e moxifloxacina.

Figura 1 - Painel demonstrativo dos meios de cultura utilizados. **(A)** ágar Sangue; **(B)** ágar Chocolate; **(C)** Tioglicolato; **(D)** ágar Sabouraud

4.10 Desfecho primário

Para o desfecho primário foi considerada a ausência de bactérias (negatividade) no exame de cultura após a intervenção em ambos os grupos. Vale ressaltar que os voluntários avaliados nesta pesquisa apresentavam características iniciais diferentes quanto ao resultado da cultura prévia ao

tratamento. As possíveis situações relacionadas à evolução do tratamento estão exemplificadas na Figura 2.

Figura 2 - Figura exemplificando possíveis evoluções do desfecho principal, que podem influenciar o resultado

4.11 Desfechos secundários

Foram considerados desfechos secundários ou intermediários as seguintes características:

1. Mudança na proporção de resultados negativos na cultura em comparação aos resultados encontrados antes da intervenção (avaliação dos grupos isoladamente - intragrupo);
2. Tipos de bactérias isoladas e resistência bacteriana, antes e após os dois regimes de instilação de PVPI;
3. Diferença da espessura corneana central, antes e após a intervenção.

4.12 Métodos estatísticos

As comparações das proporções dos dados demográficos entre os grupos foram realizadas pelo teste Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando a frequência de ao menos uma das caselas foi <5 . Calculou-se o risco relativo do desfecho principal considerado (negatividade de cultura após intervenção).

A análise estatística adicional foi dividida em duas partes. A análise intragrupo consistiu na comparação das culturas antes e após intervenção em cada grupo isolado. A análise intergrupo consistiu na comparação das culturas após a intervenção entre os grupos PVPI e PVPI+ ajustada para o resultado de culturas antes da intervenção. Como as culturas estudadas foram avaliadas em duas fases (antes e após o tratamento), utilizou-se modelo estatístico próprio para este tipo de desfecho. Para as variáveis binárias, os resultados negativos no pós-tratamento para algumas medidas foram comparados entre os tipos de tratamento (PVPI+ e PVPI) usando-se um modelo de equações generalizadas (GEE), com função logito binária (LIANG; ZEGGER, 1986). No modelo GEE, os resultados obtidos no pós-tratamento foram considerados como variável dependente; considerou-se o tipo de tratamento como variável independente e os resultados no basal apontados como covariável. As comparações dos resultados intragrupo foram realizadas com o emprego do teste exato de McNemar e razões de chances (OR) para dados emparelhados; e os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) foram calculados (LIDDELL, 1983). Para as tabelas que apresentaram caselas com frequências iguais a zero, foi adicionado o valor de 0,5 para o cálculo do OR (GART; ZWEIFEL, 1967).

As médias no pós-tratamento para os resultados da paquimetria foram comparadas entre os tipos de tratamento (PVPI+ e PVPI) aplicando o modelo de análise de covariância (ANCOVA). No modelo ANCOVA, as medidas obtidas no pós-tratamento foram consideradas como variável dependente; considerou-se o tipo de tratamento como variável independente e as medidas no basal classificadas como covariável. As comparações de médias intragrupo foram realizadas com o emprego do teste t de Student para amostras emparelhadas.

Considerou-se significativo $p < 0.05$. A análise foi realizada usando-se SAS v 9.4 (© SAS Institute Inc., Cary, Estados Unidos da América). As perdas relacionadas aos resultados de exames foram ignoradas no momento da análise estatística, perfazendo uma análise por protocolo.

4.13 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado com base em dados de estudo piloto realizado no Serviço de Oftalmologia do HCFMRP-USP, que mostrou redução em torno de 20% com o uso de três gotas de PVPI em comparação a apenas uma gota. Utilizou-se a fórmula proposta por Sakpal (2010) para cálculo de tamanho amostral em ensaios clínicos:

- $n = [(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times \{(p1 (1-p1) + (p2 (1-p2)))\}]/(p1 - p2)^2$
- n = número de voluntários em cada grupo;
- $p1$ = proporção de indivíduos com cultura negativa no grupo PVPI+ = 0,90;
- $p2$ = proporção de indivíduos com cultura negativa no grupo PVPI = 0,70;
- $p1-p2$ = diferença clínica significativa = 0,20;
- $Z\alpha/2$: Dependente do nível de significância, optado por 5% = 1,96;
- $Z\beta$: Dependente do poder escolhido, optado por 80% = 0,84.

Considerou-se o uso de um teste bicaudal com poder de 80% e nível de significância de 5%. O número mínimo de voluntários em cada grupo para se observar diferença clínica mínima de 20% foi estimado em 59 voluntários.

4.14 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa está de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (2516/2010) (Anexo A). O estudo está registrado na plataforma clinicaltrials.gov (NCT01739920) (Anexo B). Todos os participantes foram incluídos após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

5. Resultados

5.1 Recrutamento e características demográficas

No presente estudo foram avaliados 125 voluntários, 63 no grupo PVPI+ e 61 no grupo PVPI (Figura 3). A Tabela 3 demonstra as características demográficas de ambos os grupos de voluntários selecionados após randomização. Quanto ao desfecho principal, observou-se perda dos resultados de cultura em dois voluntários do grupo PVPI+ e em dois do grupo PVPI.

Figura 3 - Fluxograma do estudo

PVPI= iodopovidona; **SF**= soro fisiológico; **n**= número de participantes.

Tabela 3 - Características básicas e demográficas da população estudada

Variáveis	GRUPO	
	PVPI+	PVPI
Gênero n(%)		
Feminino	31 (49,2)	37 (60,7)
Masculino	32 (50,8)	24(39,4)
Idade em anos	62,34 (14,5)	63,90 (14,0)
Média (Desvio Padrão)		
Paquimetria antes	522,97 (36,0)	521,51 (33,8)
Média (Desvio Padrão)		
Cultura positiva antes (n)	10	6

5.2 Resultado das culturas

As espécies de bactérias isoladas e suas frequências antes e após a intervenção estão indicadas na Tabela 4. Dos microrganismos isolados, o mais frequente foi o *Staphylococcus* coagulase-negativo, principalmente o *Staphylococcus epidermidis*. Dos Gram-negativos isolados, o mais frequente foi o *Proteus mirabilis*.

Tabela 4 - Espécies de bactérias identificadas em cada grupo, antes e após a intervenção

PVPI Antes	PVPI Depois
9 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 <i>Staphylococcus epidermidis</i>
1 <i>Staphylococcus hominis</i>	1 <i>Staphylococcus hominis</i>
1 <i>Staphylococcus intermedius</i>	1 <i>Staphylococcus aureus</i>
1 <i>Staphylococcus spp</i>	1 <i>Proteus mirabilis</i>
1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 <i>Citrobacter koseri</i>
1 <i>Proteus mirabilis</i>	
1 <i>Citrobacter koseri</i>	
PVPI+ Antes	PVPI+ Depois
8 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 <i>Staphylococcus epidermidis</i>
3 <i>Proteus mirabilis</i>	2 <i>Proteus mirabilis</i>
2 <i>Staphylococcus aureus</i>	1 <i>Staphylococcus aureus</i>
1 <i>Staphylococcus cohnii</i>	1 <i>Staphylococcus cohnii</i>
1 <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
1 <i>Streptococcus salivarius</i>	
1 <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
1 <i>Morganella morganii</i>	
1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	

A Tabela 5 demonstra o número de voluntários com cultura negativa antes e depois da intervenção (manteve-se negativa), quantos apresentaram cultura negativa antes e positiva depois (positivou), quantos com cultura positiva antes e depois (manteve-se positiva) e quantos com cultura positiva antes e negativa depois (negativou).

Tabela 5 - Resultado comparativo das culturas antes e após instilação de PVPI

	PVPI (N)	PVPI+ (N)	IC 95%	P
Manteve-se negativa	41	42	(0,8 - 1,3)	0,9398
Positivou	4	1	(0,5 - 35,9)	0,3439
Manteve-se positiva	8	8	(0,4 - 2,6)	0,9431
Negativou	6	10	(0,2 - 1,6)	0,3180

Do grupo PVPI+ que positivou, encontrou-se o *Staphylococcus epidermidis* resistente à oxacilina. Do grupo PVPI que positivaram, três apresentavam *Staphylococcus epidermidis* sensíveis à oxacilina e um voluntário apresentou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

Dos casos PVPI+, que apresentaram cultura positiva antes e após tratamento, quatro obtiveram crescimento apenas de *Staphylococcus epidermidis*, um de *Staphylococcus aureus*, um de *Staphylococcus saprophyticus*, um de *Proteus mirabilis* e em um foram encontrados, simultaneamente, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus cohnii ssp.* Os quatro isolados de *Staphylococcus epidermidis* e o isolado de *Staphylococcus aureus* foram resistentes à oxacilina.

No grupo PVPI, daqueles que apresentaram cultura positiva antes e após o tratamento, cinco tiveram crescimento apenas de *Staphylococcus epidermidis*, um apenas de *Staphylococcus hominis*, um de *Proteus mirabilis* e em um foram observados, simultaneamente, *Staphylococcus epidermidis* e *Citrobacter korsei*. Nos três casos em que o *Staphylococcus epidermidis* foi isolado e em um caso com *Staphylococcus hominis*, essas bactérias se mostraram resistentes à oxacilina.

Dos casos PVPI+, que negativaram, quatro apresentaram cultura inicial positiva para *Staphylococcus epidermidis*, um para *Staphylococcus aureus*, um para *Staphylococcus lugdunensis*, um para *Streptococcus salivarius*, um para *Proteus mirabilis*, um para *Acinetobacter baumannii* e um para *Morganella morganii*. Desses, apenas um isolado de *Staphylococcus epidermidis* era resistente à oxacilina. Do grupo PVPI, que negativaram, quatro apresentaram cultura inicial positiva para *Staphylococcus epidermidis*, um para *Staphylococcus intermedius* e um para *Klebsiella pneumoniae*. Desses, um de *Staphylococcus*

epidermidis e o *Staphylococcus intermedius* se mostraram resistentes à oxacilina. A porcentagem de voluntários, cuja cultura negativou após a intervenção, não diferiu significativamente entre os dois tratamentos (IC 95% = 0,2 - 1,6; $p=0,3180$) (Tabela 5).

5.3 Resistência bacteriana

A resistência bacteriana a algum tipo de antimicrobiano foi encontrada em uma parcela significativa das bactérias isoladas. Esta foi observada em 79,0% dos voluntários do grupo PVPI+ e em 72,2% dos do grupo PVPI, que apresentaram culturas positivas em algum momento da avaliação (antes ou após a intervenção). Estas porcentagens não diferiram significativamente entre os grupos ($p=0,7140$) (Tabela 6). A maior porcentagem de resistência bacteriana foi relativa aos antibióticos Beta-lactâmicos (Tabela 6). Não foi encontrada resistência à vancomicina em nenhuma das amostras testadas. A porcentagem de voluntários com bactérias resistentes às tetraciclinas foi significativamente menor no grupo PVPI+ do que no grupo PVPI ($p=0,0463$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequências de resistência bacteriana a diversos antimicrobianos

Variável [#]	Grupo		p-valor*
	PVPI	PVPI+	
Resistência Beta Lactâmicos			0,7332
Sensível	8 (44,4)	6 (33,3)	
Resistente	10 (55,6)	12 (66,7)	
Resistência Quinolonas			0,6599
Sensível	16 (88,9)	15 (79,0)	
Resistente	2 (11,1)	4 (21,1)	
Resistência Macrolídeos			0,6039
Sensível	17 (94,4)	16 (84,2)	
Resistente	1 (5,6)	3 (15,8)	
Resistência Tetraciclina			0,0463
Sensível	18 (100,0)	14 (73,7)	
Resistente	0 (0,0)	5 (26,3)	
Resistência Aminoglicosídeos			0,7003
Sensível	11 (68,8)	15 (79,0)	
Resistente	5 (31,3)	4 (21,1)	
Resistência Moxifloxacina			1,0000
Sensível	16 (88,9)	16 (84,2)	
Resistente	2 (11,1)	3 (15,8)	
Resistência Ceftazidime			1,0000
Sensível	18 (100,0)	18 (94,7)	
Resistente	0 (0,0)	1 (5,3)	
Resistência Ampicilina			1,0000
Sensível	16 (88,9)	16 (84,2)	
Resistente	2 (11,1)	3 (15,8)	

Valores expressos em frequência, (%); * p-valor obtido pelo teste de Exato de Fisher.

5.4 Desfecho primário

Na avaliação do desfecho primário, observou-se que 47 dos 59 casos avaliados no grupo PVPI (79,7%) e 52 dos 61 dos voluntários do grupo PVPI+ (85,3%) apresentaram resultado negativo de cultura após o tratamento. O risco relativo univariado desta avaliação foi de 0,93 (IC95% = 0,8-1,1; p=0,4228), demonstrando que não houve diferença entre os grupos.

5.5 Modelo de equações generalizadas

5.5.1 Análise intragrupo

No grupo PVPI, a porcentagem de resultados negativos, no pós-tratamento (79,7%) não diferiu significativamente do basal (76,3%) ($p=0,7539$ para cultura e $p=1,0000$ para as demais bactérias) (Tabelas 7 e 8). No grupo PVPI+, a porcentagem de resultados negativos das culturas no pós-tratamento (85,3%) foi significativamente maior que a de resultados negativos das culturas no basal (70,5%) ($p=0,0177$; OR=10,0; IC 95%: 1,4 a 434,0 - voluntários apresentaram chance 10 vezes maior de obterem resultados negativos no pós-tratamento do que no basal) (Tabelas 7 e 8). Para os tipos de bactéria, a porcentagem de resultados negativos no pós-tratamento não diferiu significativamente do basal ($p=0,0703$ para cocos e Gram-positivo; $p=0,2500$ para bacilos e Gram-negativo e $p=1,0000$ para anaeróbio) (Tabela 7).

5.5.2 Análise intergrupos

Não foi observada diferença significativa da ausência das diversas bactérias estudadas (cultura, cocos e Gram-positivo), no pós-tratamento, entre as duas terapias consideradas ($p=0,1638$, $p=0,2155$ e $p=0,2155$, respectivamente). Não foi possível realizar a análise intergrupos para as bactérias, bacilos, Gram-negativos e anaeróbios (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados de presença e ausência de culturas positivas. Comparações entre os grupos PVPI e PVPI+

Comparação Intragrupos											Comparação Intergrupos [‡]	
Grupo												
PVPI						PVPI+						
Cultura Antes	+	-	Total	OR (IC 95%) [#]	p-valor [*]	+	-	Total	OR (IC 95%) [#]	p-valor [*]	OR (IC 95%)	p-valor
Cultura Depois				1,5 (0,4; 7,2)	0,7539				10,0 (1,4; 434,0)	0,0117	2,2 (0,7; 6,8)	0,1638
+	8	6	14 (23,7)			8	10	18 (29,5)				
-	4	41	45 (76,3)			1	42	43 (70,5)				
Total	12 (20,3)	47 (79,7)	59 (100,0)			9 (14,7)	52 (85,3)	61 (100,0)				
Cocos				1,3 (0,3; 6,3)	1,0000				7,0 (0,9; 315,5)	0,0703	2,1 (0,6; 6,9)	0,2155
+	7	5	12 (20,3)			7	7	14 (22,9)				
-	4	43	47 (79,7)			1	46	47 (77,1)				
Total	11 (18,6)	48 (81,4)	59 (100,0)			8 (13,1)	53 (86,9)	61 (100,0)				
Gram +				1,3 (0,3; 6,3)	1,0000				7,0 (0,9; 315,5)	0,0703	2,1 (0,6; 6,9)	0,2155
+	7	5	12 (20,3)			7	7	14 (22,9)				
-	4	43	47 (79,7)			1	46	47 (77,1)				
Total	11 (18,6)	48 (81,4)	59 (100,0)			8 (13,1)	53 (86,9)	61 (100,0)				
Bacilos [†]				3,0 (0,1; 73,6)	1,0000				7,0 (0,4; 135,5)	0,2500	-	-
+	2	1	3 (5,1)			2	3	5 (8,2)				
-	0	56	56 (94,92)			0	56	56 (91,8)				
Total	2 (3,4)	57 (96,6)	59 (100,0)			2 (3,3)	59 (96,7)	61 (100,0)				
Gram - [†]				3,0 (0,1; 73,6)	1,0000				7,0 (0,4; 135,5)	0,2500	-	-
+	2	1	3 (5,1)			2	3	5 (8,2)				
-	0	56	56 (94,9)			0	56	56 (91,8)				
Total	2 (3,4)	57 (96,6)	59 (100,0)			2 (3,3)	59 (96,7)	61 (100,0)				
Anaeróbio [†]				1,0 (0,0; 50,4)	1,0000				1,0 (0,0; 50,4)	1,0000	-	-
+	1	0	1 (1,7)			2	0	2 (3,3)				
-	0	58	58 (98,3)			0	59	59 (96,7)				
Total	1 (1,7)	58 (98,3)	59 (100,0)			2 (3,3)	59 (96,7)	61 (100,0)				

(*) p-valores na comparação intragrupo, foram calculados com o uso do teste exato de Mc Nemar. (#) Razão de Chances (OR), calculada para dados emparelhados. (†) O valor de 0,5 foi adicionado a cada casela, no cálculo do OR, na comparação intragrupo. (‡) p-valores na comparação intergrupos foram calculados com uso de modelos GEE, com função logito binário, com valores do basal como covariável. Para as variáveis: bacilos, gram-negativo e anaeróbio, não foi possível ajustar os dados ao modelo GEE. PVPI – Grupo que recebeu apenas uma gota de iodopovidona. PVPI+ - Grupo que recebeu três gotas de iodopovidona.

Tabela 8 - Análise intragrupo e intergrupos dos resultados da cultura de bactérias, antes e após a intervenção. Detalhamento da primeira variável da Tabela 7

Análise intragrupo								Análise intergrupos [‡]	
PVPI				PVPI+				OR (IC95%) [#]	OR (IC95%) [#]
Intervenção	+ depois	- depois	Total n (%)	Intervenção	+ depois	- depois	Total n (%)	p-valor [*]	p-valor
+ antes	8	6	14 (23,7)	+ antes	8	10	18 (29,5)	10,0 (1,4 - 434,0)	2,2 (0,7 - 6,8)
- antes	4	41	45 (76,3)	- antes	1	42	43 (70,5)		
Total n (%)	12 (20,3)	47 (79,7)	59 (100,0)	Total n (%)	9 (14,7)	52 (85,3)	61 (100,0)	0,0117	0,1638

(*) p-valores na comparação intragrupo, foram calculados com o uso do teste exato de Mc Nemar. (#) Razão de Chances (OR), calculada para dados emparelhados. (†) O valor de 0,5 foi adicionado a cada casela, no cálculo do OR, na comparação intragrupo. (‡) p-valores na comparação intergrupos foram calculados com uso de modelos GEE, com função logito binário, com valores do basal como covariável. PVPI – Grupo que recebeu apenas uma gota de iodopovidona. PVPI+ - Grupo que recebeu 3 gotas de iodopovidona

5.6 Paquimetria

Quanto aos resultados da paquimetria antes e após as intervenções realizadas, não houve diferença significativa nos valores médios nos grupos PVPI e PVPI+, isoladamente ($p=0,4641$ e $p=0,8544$, respectivamente) (Tabela 9). Comparando-se os dois grupos, não foi observada diferença significativa nos valores médios de paquimetria no pós-tratamento ($p=0,5228$) (Tabela 9). Concluiu-se que ambos os tratamentos se mostraram equivalentes sobre o aspecto estatístico e não apresentaram alteração significativa dos valores médios de paquimetria após o tratamento empregado (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados da paquimetria antes e após o tratamento aplicado. Comparações entre os grupos PVPI e PVPI+

Variável	Grupo - Média [IC 95%]		Comparações entre Grupos	
			Diferença entre PVPI e PVPI+	
PAQUI	PVPI	PVPI+	PVPI [IC 95%]	p-valor
Basal	521,51 [512,71; 530,30]	522,97 [513,74; 532,20]		
Pós-tratamento	522,85 [513,36; 532,33]	522,57 [511,68; 533,46]		
Diferença [Basal-Pós]; (p-valor) [†]	1,34 [-2,30; 4,98]; (0,4641)	-0,39 [-4,66; 3,88]; (0,8544)		
Pós-tratamento (ajustado) [#]	523,62 [519,66; 527,59]	521,82 [517,92; 525,72]	1,80 [-3,76; 7,36]	0,5228

(†) p-valor na comparação intragrupos (Basal x Pós-tratamento) foram calculados com o uso do teste t pareado. (*) p-valores para comparação intergrupos foram calculados com uso de ANCOVA com valores do basal como covariável. (#) médias ajustadas pelos valores do basal do modelo ANCOVA. IC 95% - Intervalo de confiança de 95%. PVPI - Grupo que recebeu apenas uma gota de iodopovidona. PVPI+ - Grupo que recebeu três gotas de iodopovidona.

6. Discussão

As cirurgias oftalmológicas são cada vez mais frequentes, principalmente no Brasil, onde a população vem envelhecendo. Em 2014, foram realizadas 469.820 cirurgias de catarata em maiores de 60 anos, e 185.598 em 2015 pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2015). As consequências, potencialmente devastadoras da infecção pós-operatória, e a penetração relativamente baixa da maioria dos antibióticos sistêmicos no olho justificam a necessidade de se estudar como otimizar a antisepsia antes de procedimentos oculares invasivos. Estudos prévios mostram que a PVPI atua como um agente antisséptico eficaz antes da cirurgia ocular (ASBELL et al., 2015).

No presente estudo, o número de culturas negativas antes do uso de PVPI variou de 70,5% a 76,3% nos grupos PVPI+ e PVPI, respectivamente. Moss, Sanislo e Ta (2009) demonstraram que 50,7 a 62,8% dos pacientes com indicação para injeção intravítrea apresentaram culturas negativas antes de qualquer tratamento antisséptico. Outros estudos relataram taxas mais baixas de culturas negativas em olhos não tratados. Inoue et al. (2008) observaram em um estudo prospectivo que 28 de 272 pacientes avaliados (10,3%) apresentaram cultura negativa antes de qualquer tratamento. A diferença na proporção de voluntários com culturas de superfície ocular negativas comparando com estudos anteriores pode estar relacionada a diferentes técnicas de cultivo e baixa sensibilidade do método. Inoue et al. (2008), por exemplo, utilizaram um meio de cultura específico desenvolvido na Fundação de Investigação para Doenças Microbianas da Universidade de Osaka e as amostras foram congeladas dentro do período de uma hora após a obtenção dos cotonetes conjuntivais, enquanto que neste estudo as amostras foram imediatamente transferidas para o Laboratório de Microbiologia e Micologia do HCFMRP-USP. Acredita-se que diferentes métodos de coleta e de cultivo são os principais responsáveis pela diferente taxa de negatividade das culturas da superfície ocular relatada em estudos prévios.

Antes da intervenção, em ambos os grupos foram encontrados, com maior frequência, microrganismos que reconhecidamente compõem a microbiota normal do saco conjuntival, principalmente o *Staphylococcus spp.* O *Staphylococcus epidermidis* é considerado um componente frequente da microbiota humana

(IKEDA et al., 2017). No entanto, esta bactéria pode ser selecionada após procedimentos cirúrgicos, colocação de próteses, traumas, corticoterapia ou antibioticoterapia; e atuar como patogênica, causando infecções oportunistas (MILLER, 2017).

Após a intervenção, o mesmo perfil de bactérias foi encontrado, em menor frequência apenas no grupo PVPI+. Esta positividade de culturas após intervenção em ambos os grupos não significa que o PVPI foi ineficaz em controlar esses microrganismos. O método de medição aqui utilizado foi apenas qualitativo. Não há como garantir que não houve redução quantitativa no número de bactérias no fundo de saco em ambos os grupos. Uma redução quantitativa significativa pode ser suficiente para evitar episódios de endoftalmite pós-operatória.

O perfil de resistência aos antibióticos encontrado no presente estudo levanta preocupações significativas. A proporção substancial de olhos com bactérias resistentes à oxacilina e ceftazidima é especialmente preocupante, já que este último, em combinação com a vancomicina, é um dos regimes de antibióticos mais utilizados para tratar a endoftalmite (CORNUT; CHIQUET, 2008; SCHWARTZ; FLYNN, 2014). A resistência à vancomicina não foi observada na presente amostra, indicando que esta medicação permanece como boa escolha para o tratamento da endoftalmite na região geográfica estudada.

As fluoroquinolonas são consideradas boas opções de tratamento para infecções oculares (CHALITA et al., 2004). A moxifloxacina tópica é frequentemente utilizada para a profilaxia da endoftalmite (RUDNISKY; WAN; WEIS, 2014). A presença de bactérias resistentes à moxifloxacina no presente estudo e em estudos anteriores (MILLER et al., 2006) reforça a importância de pesquisas que investiguem a otimização da antissepsia antes de intervenções oculares invasivas.

Estudos mostraram que uma ou duas gotas de PVPI a 5% na superfície ocular reduzem significativamente a colonização bacteriana e o risco de endoftalmite (APT et al., 1984; ISENBERG et al., 1985; SPEAKER et al., 1991). O presente estudo demonstrou que um regime com instilação mais frequente (PVPI+), iniciado 30 minutos antes da intervenção intraocular reduziu

significativamente a carga bacteriana da flora conjuntival. Até onde se sabe, não há estudo comparando os dois diferentes regimes aqui empregados.

Embora o número de culturas negativas tenha sido significativamente diferente antes e após o tratamento no grupo PVPI+, a comparação entre os grupos (comparação intergrupos) não apontou diferença. Isso significa que no desfecho primário, definido no protocolo do estudo, a proporção de culturas negativas após a administração de PVPI, não foi diferente entre os dois grupos avaliados (risco relativo univariável = 0,9345; IC95% = 0,7916 a 1,103). Este fato pode ser explicado por uma sensibilidade insuficiente dos modelos univariados e multivariados na detecção de diferenças estatísticas na população do presente estudo, sendo esta uma limitação importante. A ausência de estudos anteriores comparando regimes semelhantes de instilação de PVPI pode ter resultado no cálculo de tamanho de amostra subestimado.

Neste estudo, foram realizadas culturas antes e após o tratamento proposto para ambos os grupos. Esse tipo de avaliação gera inúmeras variáveis que podem ser utilizadas para ajuste do desfecho (Figura 2). O risco relativo simples pode cursar com perda de poder do teste estatístico. Por isso utilizou-se o modelo de equações generalizadas como desfecho intermediário. Neste modelo de equações generalizadas, a comparação entre os grupos também não se mostrou diferente. Tampouco-no grupo PVPI houve diferença entre os resultados de cultura pré e pós-tratamento. No entanto, no grupo PVPI+, verificou-se diferença entre os resultados de cultura pré e pós-tratamento (OR=10,0) (IC95% = 1,4; 434,0; p=0,0117).

A avaliação dos casos que positivaram é de suma importância, já que podem indicar contaminação pelo manuseio pré-cirúrgico no ambiente hospitalar. Do caso (grupo PVPI+) que positivou, encontrou-se o *Staphylococcus epidermidis* resistente à oxacilina. Dos voluntários do grupo PVPI que positivaram, três apresentavam *Staphylococcus epidermidis* sensíveis à oxacilina e um voluntário apresentou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. A positividade de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina em voluntários com primeira cultura estéril chama a atenção para cuidados adequados de assepsia e antisepsia no ato cirúrgico oftalmológico.

A generalização dos resultados do presente estudo deve ser cuidadosamente analisada. O melhor desempenho observado no grupo PVPI+ poderia ser explicado por maior duração de exposição à PVPI e não necessariamente pelo resultado de maior número de gotas de PVPI instiladas. Hosseini et al. (2012) mostraram que a maior exposição (15 min) ao PVPI foi mais eficaz do que a exposição mais curta (5 min) na prevenção do crescimento de isolados bacterianos de pacientes diagnosticados com endoftalmite pós-operatória. Acredita-se que a instilação de três gotas de PVPI em pontos de tempo definidos é uma boa forma de garantir que os cirurgiões respeitarão adequadamente um tempo maior de exposição ao PVPI antes da cirurgia. O uso de única gota de PVPI pode ser menos eficaz, uma vez que os cirurgiões podem ter menor aderência ao tempo de espera apropriado. No entanto, outros estudos que comparem o tempo de exposição e a quantidade de gotas instiladas de PVPI devem ser realizados para resolver esta questão.

Outros fatores confundidores a serem considerados são o uso do colírio anestésico, que pode ter um efeito antimicrobiano e a ampla faixa etária incluída no estudo (PELOSINI; TREFFENE; HOLLICK 2009). Estes fatores adicionais podem influenciar na incidência geral e nos tipos de bactérias encontradas, mas não influenciam na diferença entre os grupos, já que a randomização e análise multivariada foram utilizadas.

Wille (1982) avaliou o edema de córnea com paquimetria e a ocorrência de perda de células endoteliais com microscopia especular após cirurgia de catarata. O autor observou que a aplicação do PVPI não aumentou o edema corneano no período pós-operatório. No presente estudo, não se observou nenhum sinal de alterações da paquimetria em ambos os grupos estudados. O curto tempo de acompanhamento do voluntário impediu de se avaliarem sinais mais detalhados e tardios de toxicidade corneana. No entanto, nenhum voluntário apresentou sinais de toxicidade corneana grave em consultas regulares posteriores no Serviço de Oftalmologia do HCFMRP-USP; e nenhum voluntário procurou espontaneamente o grupo de estudo para relatar reações adversas dois anos após o fim dos procedimentos aqui relatados.

7. Conclusões

- Não houve diferença estatística nos resultados negativos após a intervenção entre os grupos, possivelmente pelo tamanho da amostra.
- Considerando os resultados obtidos, foi possível concluir que a instilação de três gotas de PVPI a 5% aumentou o número de culturas bacterianas negativas, quando avaliados os resultados antes e após a intervenção.
- O perfil dos microrganismos detectados demonstrou predominância de *Staphylococcus epidermidis*, que é o agente mais frequentemente isolado nas endoftalmites bacterianas. Os resultados dos antibiogramas realizados corroboram a preocupação atual em relação à resistência bacteriana aos antibióticos de amplo espectro.
- O uso de três gotas de PVPI a 5% aparentemente não resultou em maior toxicidade, já que não foi observada alteração na espessura da córnea associada ao aumento no número de gotas.

8. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Elaboração de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

AABERG, T. M. et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. **Ophthalmology**, v. 105, n. 6, p. 1004-1010, 1998.

ADAM, M. et al. Conjunctival Flora in Diabetic and Nondiabetic Individuals. **Turk J Ophthalmol**, v. 45, n. 5, p. 193-196, 2015.

ANNIS, D. S. et al. Absence of Vitamin K-Dependent γ -Carboxylation in Human Periostin Extracted from Fibrotic Lung or Secreted from a Cell Line Engineered to Optimize γ -Carboxylation. **PloS one**, v. 10, n. 8, p. e0135374, 2015.

APT, L. et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidone-iodine on the conjunctiva. **Arch Ophthalmol.**, v. 102, n. 5, p. 728-729, 1984.

APT, L. et al. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. **Ophthalmology**, v. 96, n. 3, p. 289-292, 1989.

ASBELL, P. A. et al. Antibiotic resistance among ocular pathogens in the united states: five-year results from the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms (ARMOR) Surveillance study. **JAMA ophthalmol**, v. 133, n. 12, p. 1445-1454, 2015.

BARTLETT, J. D.; JAANUS, S. Clinical Ocular Pharmacology, 5th edition. **Clin Exp Optom**, v. 91, n. 6, p. 575-576, 2008.

BETTIOL, E.; HARBARTH, S. Development of new antibiotics: taking off finally? **Swiss Med Wkly**, v. 145, p. w14167, 2015.

BHAT, S. S. et al. Outbreak of multidrug-resistant acute postoperative endophthalmitis due to *Enterobacter aerogenes*. **Ocul Immunol Inflamm**, v. 22, n. 2, p. 121-126, 2014.

BRASIL. Portal Brasil. **Cerca de 47% dos idosos com catarata fizeram cirurgia pelo SUS**. 2015. Disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/08/cerca-de-47-dos-idosos-com-catarata-fizeram-cirurgia-pelo-sus>. Acesso em: 12 set. 2015.

BRUNEL, J. Antibiosis from Pasteur to Fleming. **J Hist Med Allied Sci**, v. 6, n. 3, p. 287-301, 1951.

CASON, L.; WINKLER, C. H. Bacteriology of the eye: I. Normal Flora. **AMA Arch Ophthalmol.**, v. 51, n. 2, p. 196-199, 1954.

CHAKRABARTI, A. et al. Povidone-iodine in ophthalmology. **Kerala J Ophthalmol**, v. 19, n. 3, p. 282-286, 2007.

CHALITA, M. R. et al. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. **Am J Ophthalmol**, v. 137, n. 1, p. 43-51, 2004.

CHASE, R. C.; ELLIS, P. P. Iodophors and skin asepsis: Iodophors as skin antiseptics before ophthalmic surgery. **Ann Ophthalmol**, v. 12, 312-317, 1970.

CIULLA, T. A.; STARR, M. B.; MASKET, S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery. **Ophthalmology**, v. 109, n. 1, p. 13-24, 2002.

CORNUT, P. L.; CHIQUET, C. Intravitreal injection of antibiotics in endophthalmitis. **J Fr Ophthalmol**, v. 31, n. 8, p. 815-823, 2008.

DEREKLIS, D. L. et al. Preoperative ocular disinfection by the use of povidone- iodine 5%. **Acta Ophthalmol**, v. 72, n. 5, p. 627-630, 1994.

DURAND, M. L. Endophthalmitis. **Clin Microbiol Infect**, v. 19, n. 3, p. 227-234, 2013.

ENDOPHTHALMITIS VITRECTOMY STUDY GROUP. Results of the endophthalmitis vitrectomy study a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. **Arch Ophthalmol**, v. 113, n. 12, p. 1479-1496, 1995.

ESHLAGHI, B.; ALEMZADEH, S. A.; ABEDINIFAR, Z. Conjunctival bacterial flora in fellow eyes of patients with unilateral nasolacrimal duct obstruction and its changes after successful dacryocystorhinostomy surgery. **J Curr Ophthalmol**, v. 29, n. 1, p. 59-62, 2017.

FERGUSON, A. W. 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**, v. 87, n. 2, p. 163-167, 2003.

FIGUEIRA, L et al. Antibioterapia ocular - superfície ocular externa - Guia prático. 2ª Ed. Porto - Portugal: Medesign. 2010. 156p.

FLYNN, J. Povidone-iodine as a topical antiseptic for treating and preventing wound infection: a literature review. **Br J Community Nurs**, v. 8, n. 6 Suppl, p. S36-42, 2003.

FUCHS, A. Fifty years Antonie van Leeuwenhoek. Its history and its impact. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 50, n. 5-6, p. 425-432, 1984.

GART, J. J.; ZWEIFEL, J. R. On the bias of various estimators of the logit and its variance with application to quantal bioassay. **Biometrika**, v. 54, n. 1/2, p. 181, 1967.

GERSHENFELD, L. Povidone-iodine as a topical antiseptic. **Am J Surg**, v. 94, n. 6, p. 938-939, 1957.

GERSHENFELD, L. Povidone-iodine as a sporicide. **Am J Pharm Sci Support Public Health**, v. 134, p. 78-81, 1962.

GOFF, D. A. et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 2, p. e56-e63, 2017.

GOWER, E. W. et al. Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States Medicare Population. **Ophthalmology**, v. 122, n. 8, p. 1625-1632, 2015.

HOSSEINI, H. et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. **J Cataract Refract Surg**, v. 38, n. 1, p. 92-96, 2012.

HU, A. Y. H. et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy a 20- and 25-gauge comparison. **Ophthalmology**, v. 116, n. 7, p. 1360-1365, 2009.

HUMES, D.J.; LOBO, D.N. Antisepsis, asepsis and skin preparation. **Surgery**, v. 27, n. 10, p. 441-445, 2009.

IKEDA, R. et al. Growth inhibition of an opportunistic yeast pathogen trichosporon asahii by staphylococcus epidermidis. **Biol. Pharm. Bull**, v. 40, n. 5, p. 693-697, 2017.

INOUE, Y. et al. Preoperative disinfection of the conjunctival sac with antibiotics and iodine compounds: a prospective randomized multicenter study. **Jpn J Ophthalmol**, v. 52, n. 3, p. 151-161, 2008.

ISENBERG, S. J. et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. **Arch Ophthalmol**, v. 103, n. 9, p. 1340-1342, set. 1985.

JAGER, R. D. et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. **Retina**, v. 24, n. 5, p. 676, 2004.

KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Oftalmología clínica**. Uma abordagem sistemática. NISCHAL, K.; PEARSONE, A. (Trad.). 7ª Ed. Elsevier, 2012.

LACEY, R. W.; CATTO, A. Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of Staphylococcus aureus. **Postgrad Med J**, v. 69 Suppl 3, p. S78-83, 1993.

LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986.

LIDDELL, F. D. Simplified exact analysis of case-referent studies: matched pairs; dichotomous exposure. **J Epidemiol Community Health**, v. 37, n. 1, p. 82-84, 1983.

MAC RAE, S. M.; BROWN, B.; EDELHAUSER, H. F. The corneal toxicity of presurgical skin antiseptics. **Am J Ophthalmol**, v. 97, n. 2, p. 221-232, 1984.

MATHER, R. et al. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. **Am J Ophthalmol**, v. 133, n. 4, p. 463-466, 2002.

MAUMENEE, A. E.; MICHLER, R. C. Sterility of the operative field after ocular surgery. **Pac Coast Oto-Ophthalmol Soc**, v. 32, p. 172-183, 1951.

McNATT, J. et al. Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. **Arch Ophthalmol**, v. 96, n. 8, p. 1448-1450, 1978.

MERANI, R.; HUNYOR, A. P. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. **Int J Retina Vitreous**, v. 1, n. 1, p. 9, 2015.

MILLER, D. et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. **Arch Ophthalmol**, v. 124, n. 4, p. 479-483, 2006.

MILLER, D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. **Middle East Afr J Ophthalmol**, v. 24, n. 1, p. 30-42, 2017.

MOSHFEGHI, D. M. et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. **Am J Ophthalmol**, v. 136, n. 5, p. 791-796, 2003.

MOSS, J. M.; SANISLO, S. R.; TA, C. N. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. **Ophthalmology**, v. 116, n. 8, p. 1498-1501, 2009.

NEU, H. C.; GOOTZ, T. D. Antimicrobial Chemotherapy. In: BARON, S. (ed.). **Source medical microbiology**. 4th Ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 11.

PAROLINI, B. et al. Incidence of endophthalmitis in a large series of 23-gauge and 20-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy. **Graef Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 247, n. 7, p. 895-898, 2009.

PELOSINI, L.; TREFFENE, S.; HOLLICK E.J. Antibacterial activity of preservative-free topical anesthetic drops in current use in ophthalmology departments. **Cornea**, v. 28, n. 1, p. 58-61, 2009.

RUDNISKY, C. J.; WAN, D.; WEIS, E. Antibiotic choice for the prophylaxis of post-cataract extraction endophthalmitis. **Ophthalmology**, v. 121, n. 4, p. 835-841, 2014.

SAKPAL, T. V. Sample size estimation in clinical trial. **Perspect Clin Res**, v. 1, n. 2, p. 67-69, 2010.

SCHWARTZ, S. G.; FLYNN, H. W. Update on the prevention and treatment of

endophthalmitis. **Expert Rev Ophthalmol.**, v. 9, n. 5, p. 425-430, 2014.

SCHWARTZ, S. G. et al. Ocular Infection: Endophthalmitis. **Dev Ophthalmol**, v. 55, p. 176-188, 2016.

SCOTT, I. U. et al. Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes. **Retina**, v. 28, n. 1, p. 138-142, 2008.

SHARMA, Y. R. et al. Predictors of Visual Outcomes and Microbial Profile in Endophthalmitis. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.**, v. 47, n. 11, p. 991-998, 2016.

SINGER, T. R.; ISENBERG, S. J.; APT, L. Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects. **Br J Ophthalmol**, v. 72, n. 6, p. 448-451, 1988.

SPEAKER, M. G. et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. **Ophthalmology**, v. 98, n. 5, p. 639-649. Discussion 650, 1991.

SPEAKER, M. G.; MENIKOFF, J. A. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. **Ophthalmology**, v. 98, n. 12, p. 1769-1775, 1991.

STHAPIT, P. R.; TULADHAR, N. R. Conjunctival flora of normal human eye. **JSM Ophthalmol**, v. 2, n. 2, 1021, 2014.

SUTO, C. et al. Conjunctival sac bacterial flora isolated prior to cataract surgery. **Infect Drug Resist**, v. 5, p. 37-41, 2012.

von EIFF, C. et al. Emerging Staphylococcus species as new pathogens in implant infections. **Int J Artif Organs**, v. 29, n. 4, p. 360-367, 2006.

WILLE, H. Assessment of possible toxic effects of polyvinylpyrrolidone-iodine upon the human eye in conjunction with cataract extraction. An endothelial specular microscope study. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, v. 60, n. 6, p. 955-960, 1982.

WU, P. C. et al. Risk of Endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone-odine preoperative disinfection. **J Ocul Pharmacol Ther**, v. 22, n. 1, p. 54-61, 2006.

ZHANG, Z. et al. AME evidence series 001-The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for diagnosis and early identification of sepsis in the hospital. **J Thorac Dis**, v. 8, n. 9, p. 2654-2665, 2016.

9. Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

CÓPIA

Ribeirão Preto, 03 de agosto de 2010

Ofício nº 2516/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA DE DOIS REGIMES DE INSTILAÇÃO DO COLÍRIO DE IODO-POVIDONA A 5% EM REDUZIR A FLORA MICROBIANA CONJUNTIVAL"** foi analisado "AD REFERENDUM" pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 6917/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ANTONIO BRUNNO VIEIRA NEPOMUCENO
PROF. DR. RODRIGO JORGE
Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA - 0000 2733; IRB - 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3603-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO B

REGISTRO DO ESTUDO NO *CLINICAL TRIAL*

Comparative Efficacy of Different Regimens of PVPI 5% Eye Drops Instillation in Reducing Conjunctival Bacterial Flora

The recruitment status of this study is unknown. The completion date has passed and the status has not been verified in more than two years.

[Verified December 2014](#) by University of Sao Paulo.
Recruitment status was: Active, not recruiting

Sponsor:
University of Sao Paulo

Collaborator:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Information provided by (Responsible Party):
Leticia Fernandes Barroso, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01739920

First received: November 28, 2012
Last updated: December 1, 2014
Last verified: December 2014
[History of Changes](#)

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo comparativo da eficácia de dois regimes de instilação do colírio de iodo-povidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival.

O sr. (a) está sendo convidado a participar de um projeto intitulado "Estudo comparativo da eficácia de dois regimes de instilação do colírio de iodo-povidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival", que tem por objetivo avaliar comparativamente a eficácia do colírio de iodo-povidona a 5% em reduzir a flora microbiana conjuntival, utilizando diferentes tempos da sua aplicação, com o intuito de otimizar a ação da substância anti-microbiana na profilaxia de endoftalmite pós-operatória.

O PVPI é uma solução tópica anti-séptica formada por um complexo de iodo com polividona. O PVPI desempenha ação germicida, matando bactérias, fungos, vírus e protozoários. O efeito microbicida do PVPI é útil na prevenção de endoftalmites (infecções oculares) quando usado previamente a algum procedimento cirúrgico.

Caso o sr. (a) aceite participar desta pesquisa, será sorteado para ficar em um dos dois grupos do estudo: No Grupo PVPI, os pacientes receberão 3 gotas de PVPI 5% no olho estudado. No Grupo Controle, os pacientes selecionados receberão apenas 1 gota do colírio de PVPI 5%.

No Grupo PVPI+, realizar-se-á exame oftalmológico com avaliação da porção anterior do olho. Em seguida, pingar-se-á 1 gota de colírio anestésico de Cloridrato de Proximetacaína a 0,5% e colher-se-á uma amostra do material da conjuntiva (tecido que cobre o branco dos olhos e a parte interna das pálpebras) com swab (uma pequena haste com algodão na ponta) estéril 5 minutos antes da aplicação da 1ª gota de PVPI colírio. A aplicação da 1ª gota PVPI 5% será feita no tempo 0 min. Aplicar-se-á a 2ª gota de PVPI no tempo 20min e a 3ª gota no tempo 28min. Dois minutos após pingar a 3ª gota de PVPI, ou seja, no tempo 30min, colher-se-á uma 2ª amostra da conjuntiva.

No Grupo PVPI, será realizado o mesmo procedimento descrito acima, exceto pela substituição da 1ª e 2ª gotas de PVPI 5% por Solução Fisiológica 0,9% com finalidade de servir como grupo de comparação com o método empregado no Grupo PVPI. Finalmente, os pacientes de ambos os grupos serão submetidos a novo exame oftalmológico com avaliação da porção anterior do olho.

A amostra de material da conjuntiva coletada com o swab será enviada ao laboratório de microbiologia para análise da microflora presente no fundo de saco conjuntival.

Dentre os possíveis efeitos adversos relatados ao uso de colírio de PVPI 5% estão: risco de apresentar reação alérgica em pacientes que tiverem alergia a algum componente da fórmula (como ao iodo); conjuntivite, edema e ceratite puntata, sendo a grande maioria dos efeitos adversos completamente reversíveis com a suspensão da medicação.

Os pacientes submetidos à análise de material conjuntival pelo laboratório de microbiologia terão a vantagem de terem seu tratamento melhor direcionado pelo médico que o acompanha em caso de eventual endoftalmite uma vez que poderá melhor direcionar o tratamento, conhecendo previamente que microorganismo faz parte da sua flora conjuntival.

Em qualquer etapa do estudo, o paciente terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. Dr. Ant. Brunno V. Nepomuceno e Dr. Rodrigo Jorge, que podem ser encontrados no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP, no balcão Marrom, pelos telefones +55 16 3602 2323, 3602 2523, 3602 2312; ou pelo telefones 16 3234 7037; e 16 8127 05 09; e-mail brunnonepomuceno@yahoo.fr.

Se o sr. (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a conduta ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, e-mail: CEP@hcrp.fmrp.usp.br

Será garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição, bem como o direito de ser mantido atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores. As informações obtidas serão analisadas em conjunto, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Em caso de complicações diretamente causadas pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o paciente terá direito a tratamento médico na instituição, sem qualquer ônus. Os pesquisadores se comprometem a usar os dados e o material coletado apenas para pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que me foram lidas, descrevendo a pesquisa: Estudo prospectivo comparando a eficácia do colírio de iodo-povidona a 5% em reduzir a flora bacteriana conjuntival utilizando diferentes protocolos.

Discuti com o Dr. Antônio Brunno V. Nepomuceno e/ou Dr. Rodrigo Jorge sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

Paciente:

Assinatura do paciente ou representante legal

Somente ao responsável pelo projeto:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Pesquisador responsável

Data: / /