

Contaminação microbiana em colírios de pacientes em tratamento de glaucoma

Microbial contamination in eye drops of patients in glaucoma treatment

Lucas Vianna Figüêredo¹, Charles Maroly Lessa Mantovani², Mariella Saponara Vianna³, Bárbara Miorim Fonseca¹, Ana Amélia Abib Nogueira Costa¹, Yara Baldin Mesquita¹, Jullyana Pitaluga de Souza Castro Polveiro³, João J. Nassaralla Júnior⁴

RESUMO

Objetivos: Avaliar o grau de contaminação por fungos e bactérias e o modo de conservação destes colírios hipotensores por parte dos pacientes no ambulatório de Glaucoma da Santa Casa de Ribeirão Preto. **Métodos:** Foram selecionados aleatoriamente cinquenta e cinco pacientes, em seguimento no ambulatório, e após consentimento dos mesmos os colírios eram coletados e enviados via correio para análise por microbiologista e patologista em até 72 horas. Foi analisado 0,5ml aproximadamente das medicações e os pacientes respondiam a um questionário simples sobre o método de conservação e se consideravam estes adequados. **Resultados:** Dos 55 colírios analisados, cinco (9,01%) estavam com seu conteúdo líquido contaminado. Entre os microrganismos isolados haviam 4 bactérias Gram negativas, sendo 1 (1,8%) por *Serratia marcescens*, 1 (1,8%) *Pseudomonas aeruginosa* e 2 (3,6%) *Stenotrophomas maltophilia*. Um colírio estava contaminado pelo fungo *Cândida ssp*. Todos os pacientes do estudo julgaram seus métodos de armazenamento e instilação adequados. Os pacientes que tiveram os colírios positivados eram convocados para exame clínico e passavam por novo questionário pelo investigador. **Conclusão:** O tempo de abertura dos frascos e os métodos de conservação influenciam na contaminação dos medicamentos, todos os colírios com crescimento de microrganismos no presente estudo estavam abertos entre 30 e 90 dias. O fato de que a maioria dos pacientes levam seus colírios em tarefas cotidianas, aumenta a exposição dos frascos e podem ser um fator relevante para determinar a contaminação destas medicações.

Descritores: Colírio; Soluções oftálmicas; Contaminação bacteriana; Conservação de medicamentos

ABSTRACT

Objetives: To assess the degree of fungal and bacterial contamination of hypotensive eye drops and the way these are preserved by the patients at the Glaucoma outpatient clinic of Santa Casa Hospital in Ribeirão Preto. **Methods:** Fifty-five patients were randomly assigned to follow-up in the outpatient clinic and, after their consent, an eye drop was collected per patient and later sent by mail for analysis by microbiologist and pathologist in up to 72 hours. Approximately 0.5ml of the medications were analyzed and the patients were asked to answer a simple questionnaire on the method of drug conservation and whether they considered it adequate. **Results:** Of the 55 analysed eye drops, five (9.01%) had their liquid contents contaminated. Among the microorganisms isolated there were 4 Gram negative bacteria, 1 (1.8%) by *Serratia marcescens*, 1 (1.8%) *Pseudomonas aeruginosa* and 2 (3.6%) *Stenotrophomas maltophilia*. An eye drop was contaminated by the fungus *Candida ssp*. All the patients in the study judged their methods of storage and instillation appropriate. The patients who had the positive coliria were summoned for clinical examination and passed through a new questionnaire by the investigator. **Conclusion:** The time and methods of preservation influence the contamination of medicinal products. All the eye drops that presented growth of microorganisms in the present study were open between 30 and 90 days. The fact that most patients take their eye drops on daily tasks increases the exposure of the bottles and can be a relevant fact to determine the contamination of these medications.

Keywords: Eye drops; Ophthalmic solutions; Bacterial contamination; Remedy expiration

¹Programa de Residência em Oftalmologia, Santa Casa de Misericórdia, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Curso Acadêmico de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³Saúde Instituto de Análises Clínicas LTDA, Goiânia, GO, Brasil.

⁴Departamento de Retina e Vítreo, Instituto de Olhos de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil.

Instituição de realização do trabalho: Ambulatório de Oftalmologia, Santa Casa de Misericórdia, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 29/04/2018 - Aceito para publicação em 12/11/2018.

INTRODUÇÃO

Os colírios usados em tratamentos oftalmológicos devem ser preparados aspticamente, serem estéreis e conter o conservante adequado, que seja compatível com a medicação utilizada e estar em uma dosagem que não seja tóxico ou irritante ao paciente.⁽¹⁻²⁾ O cloreto de benzalcônio (BAK) é um conservante comum, utilizado amplamente para conservação de produtos oftálmicos, principalmente nos hipotensores, o qual aumenta a penetração do ingrediente ativo da medicação e inibe o crescimento de microrganismos.⁽³⁾

Uma vez que a maioria dos colírios usados no tratamento do glaucoma devem ser instilados mais de uma vez ao dia é natural que o paciente com boa aderência ao tratamento leve seus medicamentos para as diferentes tarefas cotidianas, aumentando o risco de contaminação do frasco ou do próprio medicamento.⁽⁴⁾ Essa associação entre o número de aplicações por dia e o risco aumentado de infecções foi demonstrada em diversos estudos.^(3,5-7) Além disso, os medicamentos do glaucoma foram mais frequentemente contaminados do que colírios de antibióticos ou anestésicos.⁽⁵⁾

Os patógenos mais frequentemente isolados, nesses estudos em colírios são de origem da flora bacteriana na superfície do bulbo, da superfície cutânea e do meio ambiente.^(3,5) Em um estudo realizado a partir da análise de 119 amostras de colírios aplicados pelo paciente, 24,4% estavam contaminadas. Entre os agentes isolados 1,5% era de bactérias patogênicas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter lwoffii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Staphylococcus Aureus*).⁽⁵⁾ Em outro estudo realizado com colírios de pacientes com glaucoma, 28% estavam contaminados, sendo os agentes gram positivos mais frequentemente encontrados (91% das culturas positivas).⁽⁸⁾ Alguns autores encontraram isolados fúngicos em algumas amostras de colírios.⁽⁹⁾

Além disso, a maioria dos estudos evidenciam que a ponta do recipiente do colírio foi o local mais frequentemente contaminado podendo resultar em um risco maior de infecções oculares, principalmente se a integridade corneana estiver comprometida.^(3,5,8)

Visto que o glaucoma é uma doença crônica e o seu tratamento envolve a aplicação de colírios diariamente, a instilação destas medicações ocorre mais de uma vez ao dia, de maneira que o paciente aderente ao tratamento acaba por levar os frascos dos medicamentos para os diferentes ambientes de seu cotidiano. Os cuidados com a contaminação devem se tornar um hábito e serem rigorosos.

Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a existência de contaminação em colírios de medicações tópicas de pacientes com do ambulatório de glaucoma de um hospital universitário e analisar através do questionário elaborado o local de conservação e método de instilação destes colírios coletados.

MÉTODOS

Estudo transversal, no qual foram coletados, de maneira aleatória, 55 colírios hipotensores usados no tratamento para glaucoma. Estes colírios foram fornecidos pelos pacientes durante os atendimentos no setor de Glaucoma do Hospital de Ensino Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Após o consentimento dos pacientes os colírios foram lacrados em sacola plástica descartável com fechamento hermético e enviados via correio para o laboratório Saúde Instituto de

Análises Clínicas em Goiânia - GO, onde foram avaliados por microbiologista e patologista em até setenta de duas horas.

O estudo e a análise técnica, quanto a contaminação ou não dos colírios, foram realizados através da análise de 0,5 ml do medicamento, não sendo avaliada portanto a contaminação do frasco do produto e do fundo de saco conjuntival. Foram feitos lâminas com o conteúdo dos colírios, no qual foram coradas pela Técnica de Gram para pesquisa de bactérias e fungos. O material foi colocado no meio Ágar sangue e caldo Brain Heart Infusion (B.H.I.) para cultura de bactérias e no meio Ágar Saboraud e Mycosel para cultura de fungos.

As culturas para bactérias que não cresceram ficaram incubadas por quarenta e oito horas e foram liberadas. Já as que cresceram passaram para isolamento em Ágar MacConkey e manitol e posteriormente realizado a identificação da bactéria com provas bioquímicas e realização de antibiograma manual pelo método de Kirby-Bauer em placa de Müller Hinton para análise do perfil de sensibilidade das mesmas. Os fungos ficaram incubados por trinta dias e liberados após esse período.

Além disso, após aceitar participarem do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes responderam a um questionário com dados epidemiológicos (idade, gênero), métodos e locais de conservação dos colírios além de serem questionados se consideravam os cuidados adequados. Os pacientes com colírios contaminados foram convocados para exame clínico e nova entrevista.

Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos, com diagnóstico ou sob investigação de Glaucoma já em uso de colírios hipotensores abertos há pelo menos quinze dias. Pacientes que fazem uso de outras medicações hipotensoras que não as do estudo em questão foram excluídos do projeto.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Barão de Mauá (CAAE: 74753817.5.0000.5378).

Para análise do banco de dados foi utilizado o software Word Excel® 2007, por meio de uma análise descritiva, como distribuição de prevalência e incidência, bem como a confecção de tabelas e gráficos.

RESULTADOS

Entre os 55 pacientes que participaram do estudo 27 (49,1%) eram do sexo feminino e 28 (50,9%) do sexo masculino e a média de idade foi 65,1 anos.

Foram coletados um colírio de cada paciente participante e dentre os colírios avaliados 22 (40,0%) eram do medicamento maleato de timolol 0,5%, 10 (18,2%) travoprost, 9 (16,4%) brimonidina, 4 (7,3%) dorzolamida, 4 (7,3%) bimatoprost, 4 (7,3%) de colírios em associação e 2 (3,6%) brinzolamida. Apenas 1 (1,8%) do total da amostra estava com a data de validade vencida (travoprost).

Ao serem questionados sobre o local de armazenamento dos colírios 22 (40,0%) pacientes armazenavam no quarto, 15 (27,3%) na sala de suas casas, 10 (18,2%) no armário do banheiro, 4 (7,3%) na geladeira e 4 (7,3%) na bolsa. Sendo que todos os pacientes do presente estudo relataram considerar adequados os métodos de armazenamento e instilação de suas medicações.

Em relação à análise microbiológica houve contaminação por microrganismos em 5 (9,1%) colírios. Entre os microrganismos isolados havia uma contaminação por *Candida ssp* e quatro contaminações bacterianas, sendo todas gram-negativas, 1 (1,8%) *Serratia marcescens*, 1 (1,8%) *Pseudomonas aeruginosa* e 2 (3,6%) *Stenotrophomas maltophilia*.

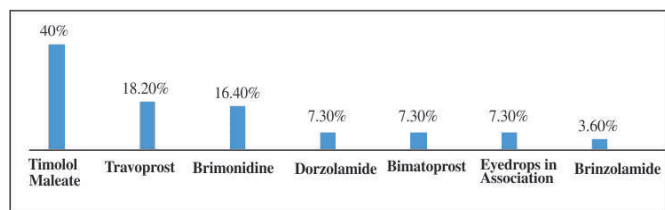


Figura 1: Tipos de colírios avaliados

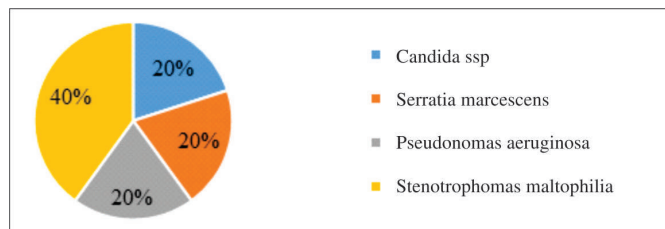


Figura 2: Microrganismos isolados

Desses colírios contaminados 3 (5,5%) eram maleato de timolol 0,5%, 1 (1,8%) dorzolamida e 1 (1,8%) brinzolamida. Todos os pacientes com colírios contaminados tinham mais de 60 anos, os colírios estavam dentro do prazo de validade e abertos entre trinta e noventa dias. Na análise por exame de biomicroscopia não foram encontrados alterações nesses pacientes, sendo que um paciente que apresentou contaminação do colírio não foi encontrado para realização do exame.

DISCUSSÃO

A contaminação de medicações de uso tópico oftalmológico deve ser um motivo de preocupação por parte dos oftalmologistas, no sentido de orientar adequadamente o paciente quanto ao manejo e armazenamento adequado destas medicações. Os cuidados inadequados com colírios, especialmente os de uso diário, podem levar a contaminação dos medicamentos e causar desde alterações pouco sintomáticas até casos mais graves de ceratites bacterianas e fúngicas.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Nas preparações farmacológicas de medicações para uso ocular a esterilidade das soluções é imprescindível e o conservante BAK está presente em inúmeras das soluções oftalmológicas.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ O BAK é uma amônia quaternária com propriedades detergentes que atua na prevenção da contaminação bacteriana. Na superfície ocular o BAK promove uma ação na camada lipídica do filme lacrimal além de um efeito citotóxico direto nas células do epitélio corneano. A exposição por períodos prolongados de medicações contendo este conservante pode levar a perpetuação de processos imuno-inflamatórios e gerar uma série de efeitos adversos aos pacientes devido ao seu potencial cumulativo na superfície ocular.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

A incidência de contaminação microbiana no presente estudo foi de 9,1% e se assemelha a outros estudos na literatura que relatam valores 6,1% até 11,7%.⁽¹⁹⁻²¹⁾ E o tempo de abertura mais prolongado dos frascos pode justificar o maior risco de contaminação destas medicações, afinal em nossa amostra todos exames positivos foram em colírios aberto há mais de trinta dias.

As soluções oculares usadas para o tratamento de Glaucoma estão sujeitas a contaminação e isto também se relaciona ao tempo de uso daquela medicação, ou seja, quanto maior o tempo de exposição após abertura do laque do medicamento maior o

risco de contaminação microbiana do produto e diversos estudos apontam neste sentido.^(8,13,19-22)

Em nosso estudo, entre os colírios contaminados, o tempo de abertura dos lacres variaram entre um e três meses e todos os colírios eram administrados mais de uma vez ao dia o que pode elevar o risco de contaminação das medicações devido a maior exposição e ao manuseio frequente como relatado também em outras publicações.^(8,13,19)

Os microrganismos encontrados nos medicamentos foram: *Cândida ssp.* (fungo diplóide) em um colírio (20%), *Serratia marcescens* em um colírio (20%), *Pseudomonas aeruginosa* em um colírio (20%) e a bactéria *Stenotrophomas maltophilia* presente na solução de dois colírios (40%). Todas as bactérias isoladas no estudo eram gram negativas, tanto a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* como a *Stenotrophomas maltophilia* são germes aeróbios, relacionados a infecções intra-hospitalares e possuem cepas resistentes a antibióticos tradicionais. A infecção por estes microrganismo é mais comum em pacientes imunocomprometidos.⁽²³⁾ Já a bactéria *Serratia marcescens* é um germe anaeróbio facultativo e causa geralmente infecções nosocomiais, sendo encontrada em alimentos, águas e plantas e em ambientes hospitalares, podendo estar colonizando o trato respiratório e urinário de adultos.⁽²⁴⁾

Em um estudo realizado sobre este tema, com 95 colírios, oito (8,4%) apresentavam contaminação bacteriana e entre os germes mais frequentes nas amostras estavam o *Staphylococcus aureus*, seguido do *Bacillus ssp* e *Serratia ssp.*⁽¹³⁾ Em outro levantamento, avaliando a contaminação em 42 colírios de água boricada, apenas 1 (2,4%) apresentava contaminação da solução pela bactéria *Staphylococcus aureus* enquanto, ao se analisar os frascos, o índice elevou-se para 17 (40,5%) colírios contaminados pela mesma bactéria.^(13,22)

O fato de nossa amostra não ter realizado análise microbiológica da secreção de fundo de saco conjuntival dos pacientes e do frasco de suas medicação pode explicar o *Staphylococcus aureus* não ter aparecido nas culturas realizadas.

Após a identificação dos colírios os cinco respectivos pacientes que os forneceram foram chamados pelo investigador para um entrevista, o paciente que teve colírio contaminado com o fungo *Candida ssp.* não foi localizado. Neste segundo momento era questionado a estes pacientes sobre os locais de conservação dos colírios e todos mantiveram a respostas iniciais, 2 pacientes relataram que os colírios ficavam na sala de casa, 2 armazenavam no quarto. Todos levavam os colírios em diferentes atividades cotidianas e os 4 entrevistados mantiveram a opinião de que consideravam conservar adequadamente suas medicações.

Um ponto importante observado foi que na contaminação por *Pseudomonas aeruginosa* o paciente apresentava outras comorbidades crônico-degenerativas, frequentando ambientes hospitalares semanalmente para administração de medicações, consulta e exames de rotina e levando consigo o colírio do glaucoma. Os outros 3 pacientes não haviam frequentado nos últimos trinta dias ambientes hospitalares.

O manuseio constante e o uso prolongado de medicações tóxicas oftalmológicas provou ser um fator de risco para contaminação destas medicações por microrganismos presentes nos diversos meios que frequentamos. O risco de contaminação também se relaciona diretamente com os cuidados que os pacientes têm no armazenamento e no modo de instilação adequada, prova disso é que em outros estudos realizados a contaminação da maioria dos frascos analisados era por germes encontrados na pele humana, podendo sugerir o toque da tampa do colírio no paciente.^(8,20,22,25)

No presente estudo, no segundo momento de avaliação, foi solicitado aos pacientes com colírios contaminados que administrassem uma dose de suas medicações em frente ao investigador e todos o fizeram de maneira incorreta, tocando a tampa do frasco (dois tocaram as pálpebras e dois a região da carúncula). Além disso, em todas as situações, foram administradas mais de uma gota da solução. É amplamente comprovado que este modo incorreto de utilizar estas medicações implica no aumento da incidência de contaminação exógena e de efeitos colaterais.⁽²⁵⁻²⁷⁾

CONCLUSÃO

Fica evidente após a realização deste estudo que confiar apenas no conservante dos colírios à disposição para o tratamento de glaucoma é um pensamento equivocado. A orientação quanto ao manuseio e conservação destes medicamentos é tópico fundamental nas orientações ao paciente com glaucoma.

A falta de cuidados de higiene básicos por parte dos pacientes com seus colírios associada a dificuldade de instilação e a pouca orientação médica sobre este tema são fatores de risco para as contaminações exógenas e as infecções oculares, que podem gerar desde um quadro leve até um exuberante caso de endoftalmite aguda.

REFERÊNCIAS

- Pereira IC, Alfonso E, Souza MA, Song D, Muller D. Avaliação de contaminação de produtos oftálmicos em uso. *Arq Bras Oftalmol.* 1992;55(1):15-8.
- Roizenblat J, Inomata S. Contaminação de colírios. *Rev Bras Oftalmol.* 1982;41(5):55-9.
- Nentwich MM, Kollmann KH, Meshack J, Ilako DR, Schaller UC. Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1265-8.
- Kass MA, Hodapp E, Gordon M, Kolker AE, Goldberg I. Patient administration of eyedrops: observation. Part II. *Ann Ophthalmol.* 1982;14(9):889-93.
- Teuchner B, Wagner J, Bechrakis NE, Orth-Höller D, Nagl M. Microbial contamination of glaucoma eyedrops used by patients compared with ocular medications used in the hospital. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(8):e583.
- Høvding G, Sjrursen H. Bacterial contamination of drops and dropper tips of in-use multidose eye drop bottles. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1982 Apr;60(2):213-22.
- Coad CT, Osato MS, Wilhelmus KR. Bacterial contamination of eyedrop dispensers. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(5):548-51.
- Geyer O, Bottone EJ, Podos SM, Schumer RA, Asbell PA. Microbial contamination of medications used to treat glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):376-9.
- Fegghi M, Mahmoudabadi AZ, Mehdinejad M. Evaluation of fungal and bacterial contaminations of patient-used ocular drops. *Med Mycol.* 2008;46(1):17-21.
- Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):662-85.
- Schein OD, Wasson PJ, Boruchoff SA, Kenyon KR. Microbial keratitis associated with contaminated ocular medications. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(4):361-5.
- Kara-Júnior N. Evitando Infecção no Consultório. In: Salles-Oliveira R, Kara-José N. *Auxiliar de oftalmologia.* São Paulo: Roca; 1999. p. 389-95.
- Rahman MQ, Tejwani D, Wilson JA, Butcher I, Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(2):139-41.
- British pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2002. vol.2. A322-3. p. 1867-9.
- The United States Pharmacopeia. USP25. The National Formulary: NF20. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2002.
- Hecht G. Ophthalmic preparations. In: Gennaro AR, editor. *Remington: the science and practice of pharmacy.* 20th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; c2000. p. 821-35.
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418-23.
- Smith JA, Albeitz J, Begeley C, et al. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):93-107.
- Livingstone DJ, Hanlon GW, Dyke S. Evaluation of an extended period of use for preserved eye drops in hospital practice. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(5):473-5.
- Douch MM, Davison AL. An investigation into the in-use contamination of Timolol eye drops used on the wards. *J Hosp Pharm Practice.* 1992;2:483-6.
- Schellini SA, Silva MR, Gonçalves MR, Corrêa CR. Contaminação de colírios usados em ambientes cirúrgicos. *J Bras Med.* 2000;78(5):10-6.
- José AC, Castelo Branco B, Ohkawara LE, Yu MC, Lima AL. [Use conditions of boric acid solution in the eye: handling and occurrence of contamination]. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(2):201-7. Portuguese.
- Hotta G, Matsumura Y, Kato K, Nakano S, Yunoki T, Yamamoto M, et al. Risk factors and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: a comparison with bacteraemia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *PLoS One.* 2014;9(11):e112208.
- Chiang PC, Wu TL, Kuo AJ, Huang YC, Chung TY, Lin CS, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* postsurgical bloodstream infection due to contaminated intravenous pain control fluids. *Int J Infect Dis.* 2013;17(9):e718-22.
- Stevens JD, Matheson MM. Survey of the contamination of eyedrops of hospital inpatients and recommendations for the changing of current practice in eyedrop dispensing. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(1):36-8.
- Vaidergorn PG, Malta RF, Borges AS, Menezes MD, Trindade ES, Malta JB. Técnica da instilação de colírios em pacientes portadores de glaucoma crônico. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(6):865-9.
- Costa VP, Vasconcelos JP, Pelegrino M, Kara-José N. Análise da técnica de instilação de colírios por pacientes glaucomatosos. *Rev Bras Oftalmol.* 1995;54(7):523-8.
- Silva LR, de Paula JS, Rocha EM, Rodrigues ML. Fatores relacionados à fidelidade ao tratamento do glaucoma: opiniões de pacientes de um hospital universitário. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):116-9.
- Silva MJ, Temporini ER, Neustein I, Araujo ME. Conhecimentos sobre prevenção e tratamento de glaucoma entre pacientes de unidade hospitalar. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(5):785-90.

Autor correspondente:

Lucas Vianna Figueiredo
 Centro Clínico Santa Casa de Ribeirão Preto, Rua Pernambuco,
 176, Campos Elíseos
 CEP: 14080-370, Ribeirão Preto, SP, Brasil
 E-mail: lucasviannaff@hotmail.com