

INFECÇÃO OCULAR CAUSADA POR FUNGOS

Isabel Cristina Espíndola Cardoso; Flávio de Mattos Oliveira; Luiz Carlos Severo

Resumo

A ceratite fúngica é caracterizada pela presença de fungos no segmento ocular. Não é uma patologia de risco de vida, mas se identificada tardiamente pode levar à cegueira ou mesmo à perda do globo ocular. Avaliamos nove casos diagnosticados pelo Laboratório de Micologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, entre 2002 e 2009, através de exame micológico direto e cultivo. Foram analisados os aspectos demográficos, as doenças de base e os fatores associados à doença, bem como o tratamento empregado, determinando a evolução clínica dos pacientes. Observamos que o diagnóstico rápido e eficaz pode levar a um prognóstico favorável. Os agentes etiológicos prevalentes foram os fungos filamentosos *Aspergillus* spp e o *Fusarium* spp. Existe a necessidade de aprofundamento de estudos sobre esta patologia.

Palavras chaves: Ceratite fúngica; *Aspergillus* spp; *Fusarium* spp; *Candida* spp;

Introdução

A presença de fungos na conjuntiva representa constante ameaça para os olhos, pois esses microrganismos, definidos como oportunistas, podem provocar infecções oculares graves.

A primeira publicação sobre infecção micótica ocular é atribuída a Graefe (1854), com relato de micose do canal lacrimal (Rocha, 1952), e no Brasil, o primeiro caso de micose ocular foi descrito por Silva, em 1921.

As doenças oculares mais comumente causadas por fungos são as ceratomicoses ou ceratites fúngicas, o termo refere-se a uma infecção corneana de aspecto supurativo, frequentemente ulcerativo. Diferentemente de outras micoses, não é uma patologia de risco de vida, porém é de extremo comprometimento visual e dificuldade terapêutica. Se inadequadamente tratada, pode levar à diminuição visual e, em casos graves, à cegueira total ou mesmo à perda do globo ocular (World Health Organization, 1982).

A ceratite fúngica pode ocorrer em função de um defeito pré-existente nos mecanismos de imunidade do hospedeiro, de natureza local ou sistêmica, tendo como agente as leveduras ou fungos filamentosos. Defeitos no filme lacrimal pré-ocular, aderência do epitélio corneano, prévia ceratite herpética simples, abrasões corneanas pelo uso de lentes de contato, inervação corneana, posição das pálpebras e mecanismos de fechamento palpebral também predispõem à ceratite fúngica. Doenças sistêmicas como diabetes e condições de imunossupressão generalizada, como na Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), podem ser fatores de contribuição, sendo esta última causa de úlceras de córnea fúngicas de aparecimento espontâneo. Fungos comensais, às vezes, são encontrados em olhos sadios, possivelmente, esporos fúngicos do meio ambiente estabilizam-se no saco conjuntival, invadindo a córnea sob certas circunstâncias, como: pós-trauma ou uso excessivo de corticóides (Argawal, 1976).

A ceratite fúngica pode apresentar-se com sintomas e sinais que não permitem distingui-la de uma ceratite bacteriana, parasitária ou viral, sendo necessária a realização de citologia, micologia e histopatologia para afastar ou confirmar a presença de fungos. Certos sinais podem ajudar a identificar uma ceratite fúngica (Kaufman, 1965). A presença de lesão corneana com aspecto seco é sugestiva de ceratite por fungos filamentosos, já no caso de leveduras, as margens não são hifadas e são melhor definidas, mostrando um infiltrado denso. A reação inflamatória geralmente apresenta início insidioso, e com a evolução da lesão os fungos se aprofundam no tecido corneano aumentando a área de necrose. A doença pode evoluir lentamente, mas pode ser rapidamente progressiva com perfuração da córnea e endoftalmite (Vieira, 1997).

Mais de sessenta espécies de fungos já foram isoladas do olho como causadoras de ceratites fúngicas (Sidrim e Rocha, 1999). Em climas temperados (Europa Central, Inglaterra, norte dos EUA), *Candida* spp é o fungo isolado com mais frequência, seguido pelo *Aspergillus* spp (Foster, 1992; Chin et al., 1975; Rosa et al., 1994; Tanure et al., 2000; Vieira, 1997; Doughman et al., 1982; Griffiths et al., 1994). Já em regiões tropicais e subtropicais (Sul da Flórida, América do Sul, Japão, Nigéria, África do Sul), o fungo mais frequentemente encontrado é o *Fusarium* spp (Foster, 1992; Chin et al., 1975; Rosa et al., 1994; Tanure et al., 2000; Vieira, 1997; Andrade et al., 2000; Doughman et al., 1982; Griffiths et al., 1994), sendo o *Aspergillus* spp o mais isolado (Foster, 1992; Rosa et al., 1994; Griffiths et al., 1994).

Os fungos filamentosos estão associados ao trauma com vegetal (população rural), enquanto as leveduras são tipicamente encontradas em pacientes com doença ocular ou sistêmica prévia (Argawal, 1976; Foster, 1992; Chin et al., 1975; Kelly et al., 1994; Tanure et al., 2000; Andrade et al., 2000). As micoses oculares são duas vezes mais encontradas no sexo masculino, o que possivelmente é atribuível à maior exposição ocupacional (Vieira, 1997; Liesegang e Foster, 1980).

Estudos mostram que há necessidade de cirurgia para erradicar a infecção na ceratite bacteriana (3 a 6%), e é menor do que na ceratite fúngica (18 a 29%) (Foster e Rebell, 1975; Malik e Singh, 1971). É fato notório termos

opções de antibioticoterapia tópica para tratamento das infecções bacterianas, e antibióticos cada vez mais potentes e com menor possibilidade de desenvolver resistência bacteriana. Para as ceratites fúngicas são menores as opções de antifúngicos tópicos e, além disso, o diagnóstico, tanto clínico quanto laboratorial, podem ser demorados e inconclusivos na maioria das vezes, atrasando o início do tratamento específico e comprometendo ainda mais o prognóstico da patologia (Ibrahim, 2008; Foster e Rebell, 1975; Chen et al., 2004).

Este estudo objetiva identificar os agentes etiológicos da ceratite fúngica diagnosticados pelo Laboratório de Micologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, bem como avaliar e definir os aspectos demográficos, as doenças de base e os fatores associados, determinando a evolução clínica dos pacientes.

Metodologia

Realizamos o estudo retrospectivo de nove pacientes com identificação positiva de ceratite fúngica, pertencentes à casuística do Laboratório de Micologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de agosto de 2002 até setembro de 2009.

As amostras biológicas de segmentos do globo ocular, encaminhadas para o Laboratório de Micologia, foram colhidas de forma asséptica, pelo oftalmologista, com o uso de uma alça de Kimura ou lâmina de bisturi, onde foram divididas para realização do exame micológico: de uma parte do material foi realizado o exame direto, a fresco, acrescentando-se hidróxido de potássio 10%, e esfregaço com técnica de coloração da prata (Gomori-Grocott); o restante do material foi semeado em ágar Sabouraud acrescido de cloranfenicol e/ou cicloheximida (Mycosel), que foram incubados à temperatura de 25°C. No caso de biópsia intra-ocular os meios utilizados foram ágar Sabouraud e infusão de cérebro-coração (BHI), incubados à temperatura de 25 e 35°C, respectivamente. Este processamento foi realizado em capela de fluxo lamelar classe IIB. Os meios inoculados foram examinados visualmente em dias alternados por até três semanas, e separados em leveduras, fungos dimórficos e fungos filamentosos para identificação etiológica (Tarrand et al., 1991; Morrel et al., 1996).

Cada isolado foi classificado como contaminante ou patógeno (Thomson et al., 1984; Creger et al., 1998).

O significado clínico foi estabelecido pela revisão do prontuário clínico:

- a) Patógeno verdadeiro: o mesmo micorganismo foi isolado e/ou visualizado em biópsia de tecido ou identificado em múltiplos espécimes estéreis; o fungo isolado é patógeno primário.
- b) Contaminante: o micorganismo não é patógeno primário, o isolamento foi único, não há correlação clínica, nem fator predisponente.

Foram obtidas de cada paciente, através da revisão do prontuário clínico, as seguintes informações: idade, sexo, ocupação, presença de doença(s) predisponente(s)/associada(s), profilaxia antifúngica tópica e/ou sistêmica e evolução do quadro clínico, usando-se um formulário específico de colheita de dados.

Resultados e Discussão

Neste estudo, identificamos que o diagnóstico laboratorial de ceratite fúngica tem associação direta com as características clínicas e epidemiológicas da patologia (Tabela 1).

A incidência de ceratite fúngica ocorreu predominantemente no sexo masculino (78%), sendo na maioria trabalhadores agrícolas (56%) (Vieira, 1997; Liesegang e Foster, 1980). A faixa de idade variou entre 15 e 75 anos, com mediana de 45 anos. Os fungos filamentosos foram os mais isolados no segmento ocular. Ocorreu o predomínio do gênero *Aspergillus* spp (4/44%), que é o agente etiológico de maior incidência (Foster, 1992; Jones et al., 1970; Rosa et al., 1994; Griffiths et al., 1994); seguido de *Fusarium* spp (2/22%), fungo diagnosticado em grande escala na população rural, sendo esta dominante no nosso trabalho (Foster, 1992; Chin et al., 1975; Rosa et al., 1994; Tanure et al., 2000; Vieira, 1997; Andrade et al., 2000; Doughman et al., 1982; Griffiths et al., 1994); *Pseudallescheria boydii* (1/11%); *Alternaria* spp (1/11%); *Paecilomyces lilacinus* (1/11%) e *Candida albicans* (1/11%).

Na maioria dos casos o tratamento empregado foi o antifúngico anfotericina B injetável, seguido de natamicina colírio (Thomas e Geraldine, 2007). Em algumas situações, além da terapia antifúngica tópica e sistêmica, foi necessária a intervenção cirurgia, como tratamento coadjuvante (Ou e Acharya, 2007). A cirurgia de enucleação ocular (retirada total do globo ocular) fez-se indispensável em três casos; em um deles devido ao alto grau de comprometimento por imunossupressão, em função de transplante renal, não respondendo a profilaxia medicamentosa; e nos outros dois, em decorrência de complicações por endoftalmite. O transplante de córnea foi realizado em algumas situações, mais de uma vez, associado ao tratamento antifúngico, devido à evolução progressiva do quadro e reincidência da doença (Xie et al., 2007).

Os achados clínicos e laboratoriais estão em conformidade com a revisão bibliográfica implementada.

Tabela 1. Características clínicas-epidemiológicas da ceratite fúngica, obtidas nas 9 amostras estudadas no período de agosto/2002 a setembro/2009.

Características	Nº Casos (%) [mediana]
Idade	
15 – 75 anos	[45]
Sexo	
Masculino	7 (78)
Feminino	2 (22)
Ocupação	
Agricultor	5 (56)
Serralheiro	1 (11)
Dona-de-casa	2 (22)
Aposentado	1 (11)
Condições predisponentes / associadas	
Doença ocular co-existente (a)	7 (78)
Traumatismo ocular (b)	6 (67)
Doença sistêmica (imunossupressão) (c)	3 (33)
Transplante de córnea prévio	4 (44)
Uso de lente de contato	1 (11)
Tratamento / evolução	
Antifúngico tópico / injetável	9 (100)
Antifúngico sistêmico	7 (77)
Enucleação ocular	3 (33)
Vitrectomia	2 (22)
Transplante de córnea posterior	3 (33)

a)Úlcera de córnea, abscesso corneano, endoftalmite e opacidade corneana;

b)Por estilhaço de metal, ramo vegetal e por contato com animal do campo;

c)Transplante renal, de medula óssea e pulmonar.

Conclusões

Na presente casuística, observamos que o diagnóstico laboratorial da ceratite fúngica, realizado com eficiência e rapidez, é de extrema relevância clínica para a correta conduta terapêutica, evitando-se assim, as complicações graves de perda do globo ocular; e que mais estudos sejam realizados sobre o assunto.

Agradecimentos

Agradeço a CAPES, processo nº 42001013020P0, pela concessão da bolsa de nível de mestrado, para realização deste projeto, e aos pesquisadores do Laboratório de Micologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Referências Bibliográficas

ANDRADE, A. J. M. et al. **Laboratorial analyses of fungal keratitis in a University Service.** Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, v. 63, p. 59-6, 2000.

ARGAWAL, L. P. E. **The Role of trauma and corticosteroids in the causation of corneal pathology by commensals.** Eastern: Archive Ophthalmology, v. 4, p. 1-6, 1976.

CHEN, W. L. et al. **Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001.** American Journal of Ophthalmology, v. 137(4), p. 736-43, 2004.

CHIN G. N. et al. **Keratomycosis in Wisconsin.** American Journal of Ophthalmology, v. 79, p. 121-5, 1975.

CREGER, R. J. et al. **Lack of utility of the lysis-centrifugation blood culture method for detection of fungemia in immunocompromised cancer patients.** Journal of Clinical Microbiology, v. 36, p. 290-3, 1998.

DOUGHMAN, D. J. et al. **Fungal keratitis at the University of Minnesota: 1971-1981.** Transactions of the American Ophthalmology Society, v. 80, p. 235-47, 1982.

FOSTER, C. S. **Fungal keratitis.** Infectious Disease Clinics of North America, v. 6, p. 851-7, 1992.

FOSTER, R. K.; REBELL, G. **Therapeutic surgery in failures of medical treatment for fungal keratitis.** British Journal of Ophthalmology, v. 59(7), p. 366-71, 1975.

GRIFFITHS, M. F. P.; CLAYTON, Y. M.; DART, J. K. G. Antifungal sensitivity testing of keratitis isolates at Moorfields Eye Hospital 1975-1990: therapeutic implications. In: BIALASIEWICS, A. A.; SCHALL, K.P. editors. **Infectious diseases of the eye.** Stoneham: Butterworth-Heinemann, p.190-4, 1994.

IBRAHIM, M. M. **Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Ceratite Fúngica.** Tese (Doutorado em Ciências Médicas)- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

KAUFMAN, H. E.; WOOD, R. M. **Mycotic Keratitis.** American Journal Ophthalmology, v. 59, p. 93, 1965.

KELLY, L. D.; PAVAN-LANGSTON, D.; BAKER, A. S. Keratomycosis in a New England referral Center: spectrum of pathogenic organisms and predisposing factors. In: BIALASIEWICS, A. A.; SCHALL, K. P. editors. **Infectious diseases of the eye.** Stoneham: Butterworth-Heinemann, p. 184-90, 1994.

LIESEGANG, T. J.; FORSTER, R. F. **Spectrum of microbial keratitis in South Florida.** American Journal Ophthalmology, v. 90, p. 38-47, 1980.

MABON, M. **Fungal keratitis.** International Ophthalmology Clinics, v. 38, p. 115-23, 1998.

MALIK, S. R.; SINGH, G. **Therapeutic keratoplasty in Pseudomonas pyocyaneus corneal ulcers.** British Journal of Ophthalmology, v. 55(5), p. 326-30, 1971.

MORRELL JR, R. M.; WASILAUSKAS, B. L.; STEFFEE, C.H. **Performance of fungal blood cultures by using the Isolator collection system: is it cost-effective?** Journal of Clinical Microbiology, v. 34, p. 3040-3, 1996.

OU, J. I; ACHARYA, N. R. **Epidemiology and treatment of fungal corneal ulcers.** International Ophthalmology Clinics, v. 47(3), Summer, p. 7-16, 2007.

ROCHA, M. **Micoses em oftalmologia.** Arquivo Instituto Penido Burnier, v. 9(1), p. 28-69, 1952.

ROSA, R. H.; MILLER, D.; ALFONSO, E. C. **The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida.** *Ophthalmology*, v. 101, p. 1005-13, 1994.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. *Biologia dos fungos*. In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. C. B. editores. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 20-9, 1999.

SILVA, L. **Sobre um caso de úlcera ectimatóide pré-lacrimal esporotricósica com linfagite gomosa da face.** *Arquivo Brasileiro de Medicina*, v. 35, p. 115-8, 1921.

TANURE, M. A. et al. **Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania.** *Córnea*, v. 19, p. 307-12, 2000.

TARRAND, J. J. et al. **Clinical comparison of the resin-containing BACTEC 26 Plus and the Isolator 10 blood culturing systems.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 29, p. 2245-9, 1991.

THOMAS, P. A.; GERALDINE, P. **Infectious keratitis.** *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 20(2), April, p. 129-41, 2007.

THOMSON, R. B. et al. **Contamination of cultures processed with the isolator lysis-centrifugation blood culture tube.** *Journal of Clinical Microbiology*, v.19, p. 97-9, 1984.

VIEIRA, L. A. *Ceratite micótica*. In: BELFORT JR, R.; KARA-JOSÉ, N. **Córnea Clínica-cirúrgica.** São Paulo: Roca, p. 189-203, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Council For International Organization Of Medical Sciences, **International Nomenclature of Diseases**, v. II, n. 2, p. 33, 1982.

XIE, L. et al. **Spectrum of fungal keratitis in North China.** *Ophthalmology*, August 24, 2006.