

ENDOFTALMITE E CERATITE POR CANDIDA ALBICANS

Daniela Ferreira de Jesus¹; Daniele Pimentel Alarcon² ; Jéssica Machado da Silva³; Deigilam Cestari Esteves⁴; Eliana Alvarenga de Brito⁵ ; Laís Anahí de Paula Souza

¹Aluna do 4º Período de Biomedicina das Faculdades Integradas Três Lagoas-MS; ² Aluna do 4º Período de Biomedicina das Faculdades Integradas de Três Lagoas-MS; ³ Aluna do 4º Período de Biomedicina das Faculdades Integradas de Três Lagoas-MS; Docentes das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL;

RESUMO

A grande diversidade de enfermidade que acomete o humano está relacionada com os diversos microrganismos presente no nosso meio, entre eles destacam-se as bactérias, fungos, vírus e os parasitas. Dentre estes, os fungos são de fácil disseminação devido a sua estrutura de esporos ou leveduriformes. São causadores diversas patologias dependendo do estado imunológico do indivíduo, dentre elas estão a endoftalmite endógena e a ceratite fúngica, representados na sua maioria por uma espécie leveduriforme conhecida como *Cândida* que pode comprometer a maioria das estruturas oculares. Os sintomas encontrados na endoftalmite fúngica são semelhantes aos encontrados nas infecções intra-oculares como dor, fotofobia e visão embaçada, porém em alguns casos podem ser confundidos com outras inflamações oculares. Portanto, O rápido e correto diagnóstico é fundamental para um tratamento adequado e precocemente.

Palavras chave: Endoftalmite; Ceratite; inflamação da córnea;

INTRODUÇÃO

Vários grupos de microrganismos são responsáveis por diversos tipos de enfermidades em humanos, entre eles estão bactérias, vírus, parasitas e fungos. Os fungos são microrganismos encontrados em grandes quantidades no ambiente e são de fácil disseminação devido a sua estrutura de esporos (filamentosos) ou leveduriformes (unicelulares). São causadoras de várias doenças dependendo do estado imunológico dos pacientes, dentre elas estão endoftalmite endógena e a ceratite fúngica, representados na sua maioria por uma espécie leveduriforme conhecida como *Cândida* que pode comprometer a maioria das estruturas oculares. Infecções causadas por fungos têm sido estudadas e monitoradas há vários séculos (DALFRE et al., 2007).

Os fungos leveduriformes são microorganismos unicelulares e apresentam-se como células esféricas ou ovais, crescem por brotamento e o aspecto morfológico e características fisiológicas são os elementos mais importantes na sua identificação. A *Candida spp*, é o principal representante deste grupo (OLIVEIRA et al., 2001).

Somente a partir do século vinte é que os estudos sobre infecções no globo ocular começaram a serem estudadas ganhando impacto na década de sessenta, onde vários casos de endoftalmite fúngica endógena foram relatados e estudados através de vários trabalhos científicos a respeito desta doença (BROD et al., 1990).

Os casos estudados e relatados foram descritos devido ao aumento do número de endoftalmite fúngica endógena, sendo que várias causas são responsáveis pelo aumento desta doença como a expansão da antibioticoterapia, intravenosa, hiperalimentação, terapia imunossupressiva, uso de drogas ilícitas e o aumento da sobrevivência de

pacientes graças à evolução da medicina fazendo com que pessoas com casos graves de imunossupressão, como os acometidos com AIDS, consigam sobreviver por um maior período de tempo (SERRACARBASSA e DOTTO, 2003 ;HEINEMANN et al., 1987).

As características dos achados oculares juntamente com o diagnóstico clínico e o cultivo positivo para *Candida* extra-ocular foram consideradas fatores para se diagnosticar, na maioria dos casos, a endoftalmite ocular.

Pela descrição morfológica, foi possível diagnosticar que na grande maioria dos casos tal doença é causada por várias espécies de *Candida*, em especial a *C. albicans*, que é considerada a principal espécie causadora de infecções fúngicas, principalmente por ser considerado um fungo oportunista, pois, ela faz parte do habitat natural de regiões gastrointestinais e regiões mucocutâneas, aproveitando-se da debilitação dos estados basais do corpo humano (MAMES et al., 1997).

Existem casos de pacientes tipicamente jovens e saudáveis que apresentam *Endoftalmite por Candida albicans* fúngica endógena, devido ao uso excessivo de drogas ilícitas endovenosas (OLIVEIRA et al., 2001).

Vários antibióticos intravenosos vêm sendo associados a infecções por *Candida* desde a década de 40 (SERRARCABASSA, 2000). As bactérias que normalmente habitam a flora intestinal inibem o crescimento da população de fungos, porém esta proteção natural pode ser alterada pelo uso excessivo de antibióticos sistêmicos fazendo com os fungos se proliferem de maneira desordenada causando a infecção e afetando várias estruturas do organismo (NEVES et al., 1990).

O papel dos corticosteróides como fator predisponente de candidíase é incerto devido ao fato destes pacientes freqüentemente terem

outros fatores associados. A hidrocortisona parece não interferir na atividade fungicida dos neutrófilos (MASCARO, 2000).

A relação entre cateteres intravenosos e candidemia são relatadas em pacientes que estão geralmente em regime de hiperalimentação e mantidos com cateteres intravenosos por longos períodos (HENDERSON et al., 1981). Um caso de endoftalmite endógena por *Candida* foi relatado em um paciente com defeito específico, isto é, tal paciente nasceu com uma imunodeficiência genética específica ao fungo causando tal doença (KIRKPATRICK., 1984).

Vários estudos realizados, mostraram a relação de candidemia e endoftalmite onde 30% dos pacientes em estado avançado acometidos com candidemia apresentaram evidências clínicas ou pós óbito de endoftalmite por *Candida* (GRIFFIN et al., 1973; TANAKA et al., 2001). Em um estudo retrospectivo, foi demonstrado que em 77 pacientes com fungemia, foi observado que 11 pacientes cerca de 14,7% dos casos, apresentavam sinais de endoftalmite (KLEIN e WATANAKUNAKORN., 1979).

Outro trabalho realizado com 27 pacientes que apresentaram quadro de fungemia por *C. albicans* apresentou endoftalmite em 10 pacientes, o que representou cerca de 37% dos casos (PARKE et AL., 1982). Apenas 1, cerca de 9% em 11 desses pacientes que apresentaram fungemia por *Candida* de outra espécie desenvolveram endoftalmite, o que confirma outros relatos anteriores da alta patogenicidade da *C. albicans* quando comparada a outras espécies fúngicas (FUJITA et al., 1982).

PATOGÊNESE

Os fungos causadores de doenças oculares normalmente não penetram na córnea íntegra e mesmo com a presença de muitos saprófitas

compondo a microbiota conjuntival normal, deve-se ter a quebra do epitélio corneano para que as estruturas dos fungos possam penetrar nos mesmos.

A capacidade de infecção dos fungos é causada pela habilidade que estes microrganismos possuem de resistir contra as defesas naturais do organismo humano, sendo capazes de penetrar na membrana celular através de uma estrutura, denominada Descemet, mesmo esta estando íntegra, atingindo a câmara anterior. A infecção fúngica pode causar necrose tecidual através da produção de enzima. A resposta inflamatória resultante contribui para o dano tecidual. (O'DAY et al., 1994).

Alguns fatores de risco, como descrito acima, estão associados à ceratite fúngica, sendo o trauma, o mais comum (ROSA et al., 1994). Complicações cirúrgicas no globo ocular devido à manipulação da ferida operatória durante a troca de curativos pode causar o surgimento de ceratomice. O uso medicamentos tópicos a base de esteróides está relacionada com a piora ou desenvolvimento da ceratite fúngica. A fagocitose realizada por macrófagos (primeira defesa natural do organismo) tem função importante na defesa contra os fungos, porem quando associados com medicamentos a base de corticosteróides que desativam a função dos neutrófilos e macrófagos (PINEDA e DOHLMAN., 1994).

Um dos fatores de risco agravantes da doença é o uso de lentes de contato devido ao fato que de as lentes são feitas de um material hidrofóbico, e a umidade é ótimo para o crescimento de fungos. Esta contaminação pode ocorrer quando tais lentes são mal manuseadas. O risco está presente nos usuários de lentes de contato refrativas e cosméticas e principalmente naqueles que fazem uso terapêutico, em que os olhos já se apresentam doentes, com suas defesas comprometidas,

facilitando a instalação de uma infecção por fungo (WILHELMUS ET al., 1988; KO et al., 2001; MIAILHES et al., 2001).

Má nutrição e diarreia crônica são fatores predisponentes em crianças (MARBON, 1998).

ACHADOS CLÍNICOS

A endoftalmite fúngica apresenta-se na grande maioria dos casos como uma infecção e com irritação apresentando sintomas encontrados nas infecções intra-oculares são dor, fotofobia e visão embaçada, mesmo assim a dor sentida é menor que a infecção causada por bactérias dificultando o diagnóstico e tratamento da doença, além disso, alguns pacientes podem estar muito debilitados e não apresentarem qual sintoma clínico, nem mesmo dor, apenas alguns pontos flutuantes.

O sinal oftalmológico percebido pelos médicos e mais característico de endoftalmite por *Candida* é uma lesão branca, sem delimitação, podendo ser única ou múltipla, hemorragias intra-retinianas levando ao aspecto das manchas de uma síndrome conhecida como “manchas de Roth”, e que podem envolver a coróide e retina, localizada na região do pólo posterior.

Alem disso, pode apresentar um aspecto semelhante a um “colar de pérolas” devido às opacidades vítreas são tipicamente branco-amareladas e conectadas por traves, com uma gradual elevação da lesão retiniana que finalmente se rompia e migrava em direção ao vítreo (VIALLENFRONT et al., 1994).

Após a fase aguda da infecção, as lesões da retina e coróide evoluem com cicatrizes fibrosas, tendo sido descrita a ocorrência de membranas neovasculares de coróide no local da cicatriz (SHAH et al.,

1999)., as típicas lesões coriorretinianas podem ser observadas nos olhos com intensa inflamação podendo ser obscurecidas pela opacidade vítrea.

HISTOPATOLOGIA

Segundo Edwards et al. (1974) as típicas lesões coriorretinianas apareciam macroscopicamente como elevações brancas de superfície lisa, algumas vezes circundadas por hemorragia, sendo que microscopicamente as lesões eram compostas por uma inflamação supurativa envolvendo a coróide e estendendo-se para a retina.

Fungos foram relatados dentro de nódulos vítreos circundados por leucócitos polimorfos nucleares apesar de que estes fungos não foram encontrados na coróide e retina do corpo ciliar, conjuntiva e esclera (FARAH e KROGER, 2000).

Os autores demonstraram um denso infiltrado mononuclear do limbo, íris, corpo ciliar e coróide, com elevação da retina perivascular e necrose retiniana e o envolvimento do segmento anterior é um achado pouco comum no exame histopatológico, porém pode haver comprometimento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Para os casos de ceratite infecciosa é necessária a investigação laboratorial nos casos de suspeita clínica da doença. O tratamento inadvertido com corticosteróides de uma ceratite fúngica não reconhecida pode piorar, consideravelmente, a sua evolução devido ao fato de que os medicamentos a base de corticóides causam inibição no sistema primário de defesa do corpo humano.

Para a realização do diagnóstico laboratorial, o material deve ser colhido através da raspagem de material no local da infecção através do

uso de uma espátula de Kimura e, após isso, deve ser realizado a confecção do esfregaço do material e realização da coloração de Gram.

A coloração de Gram é um método importante realizado dentro da área de microbiologia com o intuito de se verificar o perfil tintorial onde, as bactérias podem ser coradas de roxo ou de rosa e assim, classificadas em bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas respectivamente. A técnica consiste na utilização de um corante, o Cristal de Violeta que é adsorvido nas células formando um complexo com iodo ou lugol e que, após a etapa de diferenciação realizada com a lavagem através do álcool-acetona, as células bacterianas são coradas com Fucsina de Gram. As células que descolorem e perdem o complexo cristal violeta-iodo, aceitam o corante fucsina e ficam vermelhas. As células Gram-negativas colorem-se e as que não aceitam o corante fucsina, são as Gram-positivas (FREITAS & PICOLI, 2007).

TRATAMENTO

A maioria dos agentes antifúngicos disponíveis são fungistáticos, isto é, eles apenas inibem o crescimento dos fungos, portanto, faz-se uso de um tratamento prolongado a fim de erradicar completamente a infecção fazendo com que o paciente não volte a ter a mesma sintomatologia.

Vários fatores são envolvidos no tratamento da doença, entre elas destacam-se as a capacidade de penetração das drogas no tecido corneano condições do hospedeiro, a capacidade de resistência do fungo ao medicamento e a toxicidade às estruturas oculares devem ser levadas em consideração para se obter sucesso no tratamento.

Muitos dos tratamentos a base de medicação são baseadas em tratamentos utilizados para o uso sistêmico de doenças fúngicas, uma vez

que não existe um medicamento ideal com ação específica para o tratamento da ceratite fúngica. (MASCARO., 2000).

Os grupos de drogas com atividade antifúngicas mais utilizadas pela clínica oftalmológica são derivados pirimidínicos, polienos e os azóis.

Os Polienos são pertencentes ao grupo da anfotericina B, a natamicina, também conhecida com pimaricina e a nistatina. O mecanismo de ação age através da ligação ao ergosterol da membrana celular fúngica, criando poros ou furos que desequilibram os mecanismos homeostáticos e causam a morte do fungo (MABON., 1998; VIEIRA e BELFORT., 1996; ABAD e FOSTER., 1996).

INDICADORES DE MELHORA

A melhora pode não ser visível durante vários dias após o início do tratamento médico. A falta de progressão da lesão pode ser o primeiro sinal de que a terapia está sendo efetiva. O arredondamento das margens e a diminuição do tamanho da lesão, bem como a redução da intensidade do infiltrado e desaparecimento das lesões satélites são indicativos seguros de melhora do quadro clínico. O defeito epitelial pode demorar semanas para cicatrizar, o que pode ser devido a sua remoção diária durante o tratamento ou ainda à toxicidade das medicações tópicas (FOSTER ET al., 1981).

O tratamento de ceratite fúngica pode estender-se por semanas ou mesmo meses, sendo recomendável a associação de medicação tópica e sistêmica.

O uso sistêmico de cetoconazol deve ser acompanhado da realização de provas de função hepática mensalmente e do fluconazol de provas de função renal.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Quando o tratamento clínico falha em controlar e curar a ceratomiose, está indicado o tratamento cirúrgico. A aplicação de cianoacrilato, o uso de retalho conjuntival ou mesmo um transplante penetrante pode ser necessário para manter a integridade do globo ocular e para prevenir uma endofalmite fúngica.

Uma perfuração corneana com orifício menor do que 2mm, sem hérnia de íris, pode ser temporariamente controlada com aplicação de cola de cianoacrilato (MABON, 1998).

O uso de um recobrimento conjuntival pode facilitar a chegada de células imunocompetentes, para ajudar na erradicação da infecção (POLACK, 1971). As possíveis desvantagens do recobrimento conjuntival são o efeito de barreira à penetração dos antifúngicos e a dificuldade em acompanhar a evolução da lesão. Quando utilizado, um tratamento antifúngico intensivo deve ser mantido.

Ao ser realizado um transplante penetrante, o botão de córnea retirado deve ter uma margem livre da doença de no mínimo 1mm . Esteróides não devem ser usados no período pós-operatório e se o transplante for rejeitado, um segundo será realizado mais tarde, para reabilitação óptica. O transplante lamelar não seria útil devido à tendência dos fungos se localizarem profundamente na córnea, determinando o insucesso do mesmo.

Se todas essas medidas falham e endoftalmite ocorre, vitrectomia e uso de anti-fúngicos intraoculares podem ser necessários. Se ainda assim não for possível controlar a infecção a evisceração ou enucleação pode ser necessária para evitar a sua propagação para o tecido orbitário (ABAD e FOSTER., 1996; GODOY et al., 2004)..

CONCLUSÃO

Fusarium sp., *Cândida* sp. e *Aspergillus* sp. são reconhecidos como os principais agentes etiológicos das úlceras fúngicas.

Há nítida correlação da ceratite fúngica com o uso crescente e indiscriminado de antibióticos, corticóides, anestésicos e substâncias contaminadas. O atual aumento na incidência desta patologia também está relacionado com o aparecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

O tempo da evolução e o diagnóstico de certeza, assim como a instituição terapêutica oportuna imprescindível no prognóstico desta doença extremamente agressiva, ainda é um desafio constante.

Entretanto, muitos ainda evoluem desfavoravelmente e a ceratite fúngica continua sendo um desafio e mais pesquisas são necessárias para um diagnóstico rápido e seguro, além de um tratamento mais eficaz.

BIBLIOGRAFIA

ABAD JC, FOSTER CS. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36:1-15.

BROD RD, CLARKSON JG, FLYNN JR. HW, GREEN WR. Endogenous fungal endophthalmitis. In: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott; 1990.

CLIFT RA. Candidiasis in the transplant patient. *Am J Med* 1984;77(Suppl 4D):34-8.

DEUTSCH D, ADLER S, TELLER J, SAVIR H. Endogenous candidal endophthalmitis. *Ann Ophthalmol* 1989;21:260-5.

FARAH ME, BONOMO PPO, KRUGER E. Coriorretinites infecciosas fúngicas. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JOR,

Lavinski J, et al. Retina e vítreo: clínica e cirurgia. São Paulo: Roca; 2000. p.669-73.

FREITAS, V.R.; PICOLI, S.U. A coloração de Gram e as variações na sua execução. NewsLab, ed.82, p.124-128. 2007.

FUJITA NK, HENDERSON DK, HOKEY LJ, GUZE LB, EDWARDS JR. Comparative ocular pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*, and *Aspergillus fumigatus* in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci 1982;22:410-4.

GODOY, G.; WAHAB, S.A.; LIMA, A.L.H.; MOREIRA, H. Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea. Arq Bras Oftalmol 2004;67:349-52

HAMDAN J, GUIMARÃES IS, ORÉFICE F. Uveítes fúngicas. In: Oréfice F. Uveíte clínica e cirúrgica: texto & atlas. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p.585-9.

HEINEMANN MH, BLOOM AF, HOROWITZ J. *Candida albicans* endophthalmitis in a patient with AIDS: Case report. Arch Ophthalmol 1987;105:1172-3.

HENDERSON DK, EDWARDS JEJR, MONTGOMERIE JZ. Hematogenous *Candida* endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. J Infect Dis 1981;143:655-61.

ISHIBASHI Y, KAUFMAN HE. Corneal biopsy in the diagnosis of keratomycosis. Am J Ophthalmol 1986;101:288-93

KIRKPATRICK CH. Host factors in defense against fungal infections. Am J Med 1984;77 (Suppl 4D):1-12.

KO YC, LIU CJ, CHUNG YM, TSAI WC. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis as the presenting manifestation of diabetes mellitus. Eye 2001;15(Pt 2):238-40.

KLOTZ AS, ZAHID M, BARTHOLOMEW WR, REVERA PM, BUTRUS S. Candida albicans keratitis treated successfully with itraconazole. *Córnea* 1996;15:102-4

MABON M. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:115-23.

MAMES R.N, FRIEDMAN S.M, STINSON W.G, MARGO C.E. Positive vitreous cultures from eyes without signs of infectious endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:365-9.

MASCARO VL. Os fungos estão aí! Atenção para o tratamento. *Oftalmologia em Foco*. Edição nº 66 – Abril/Maio de 2000.

MIALHES P, LABETOULLE M, NAAS T, GUIBERT M, BOUREE P, FRAU E. Unusual etiology of visual loss in a HIV-infected patient due to endogenous endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:641-5.

NEVES RA, RIGUEIRO MP, BORDON AF, BURNIER JR. Endoftalmite micótica endógena: aspectos clínicos e histopatológicos de 3 casos. *Arq Bras Oftalmol* 1990;53:20-1.

O'DAY DM, BURD EM. Fungal keratitis and conjunctivitis. *Mycology*. In: Smolin G, Thoft RA. *The Córnea*. Boston: Little, Brown; 1994. p. 229-39.

OLIVEIRA, P.R , RESENDE, S.M., OLIVEIRA, F.C ., OLIVEIRA, A.C . Ceratite fúngica. *Arq Bras Oftalmol* 2001;64:75-9

PARKE DWII, JONES DB, GENTRY LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982;89:789-96.

PINEDA II R, DOHLMAN CH. The role of steroids in the management of Acanthamoeba keratitis, fungal keratitis, and epidemic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:19-31.

RAJASEKARAN I, THOMAS PA. KALAVATHY CM, JOSEPH PC, ABRAHAM DJ. Itraconazole therapy for fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol* 1987;35:157-60

ROSA JR RH, MILLER D, ALFONSO EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology*1994;101:1005-13.

SAVANI DV, PERFECT JR, COBO LM, DURACK DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental *Candida* endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:6-10.

SEELIG MS. The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am J Med* 1966;40:887-917.

SHAH GK, FISCHER D, FINEMAN MS, SHARMA S, MAGUIRE J. Subretinal neovascularization secondary to *Candida* endophthalmitis: long term follow-up after submacular surgery. *Retina* 1999;19:81-2.

SHANKLAND GS, RICHARDSON MD, DUTTON GN. Source of infection in *Candida* endophthalmitis in drug addicts. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1106-7.

Serracarbassa PD. Estudo experimental da toxicidade retiniana e eficácia da injeção intravítrea de espartanamicina B no tratamento da endoftalmite por *Candida albicans* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.

SERRACARBASSA, P.D.; DOTTO, P. Endofitalmite por *Candida albicans*. *Arq. Bras Oftamol*, v.66, pg.701-7. 2003

TANAKA M, KOBAYASHI Y, TAKEBAYASHI H, KIYOKAWA M, QIU H. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis: a retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients[commented on *Retina* 2001;21:572-4]. *Retina* 2001;21:203-9.

VIEIRA LA, BELFORT JR. R. CERATITE Micótica. In: Belfort Jr., Kara-José N. *Córnea clínica - cirúrgica*. São Paulo: Roca; 1996. p. 189-203.

WILHELMUS KR, ROBINSON NM, FONT RA, HAMILL MB, JONES DB.
Fungal Keratitis in contact lens wearers Am J Ophthalmol 1988;106:708-14.

YOUNG RC, BENNETT JE, GEELHOED GW, LEVINE AS. Fungemia with compromised host resistance. A study of 70 cases. Ann. Intern. Med. 1974;80: 605-12.