

Estudo laboratorial das micoses oculares e fatores associados às ceratites

Laboratory study of the mycotic infectious eye diseases and factors associated with keratitis

Ana Luisa Höfling-Lima¹
Adriana Forseto²
João Paulo Duprat³
Alfredo Andrade⁴
Luciene Barbosa de Souza⁵
Patrício Godoy⁶
Denise de Freitas⁷

RESUMO

Objetivo: Analisar a frequência e a etiologia das doenças oculares micóticas diagnosticadas por cultura no Laboratório de Doenças Externas Oculares da Universidade Federal de São Paulo (LOFT-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil e os fatores associados às ceratites fúngicas. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 14.391 solicitações de exames laboratoriais de doenças infecciosas oculares no período compreendido entre 1975 e maio de 2003. Nas comprovações por cultura de micoses oculares foram observados o tipo morfológico do fungo isolado, o sexo e a idade dos pacientes, o local de acometimento da infecção ocular, os anos de identificação e os fatores associados nos casos de ceratite fúngica, conforme o agente etiológico identificado. Considerou-se significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Foram verificadas 296 (2,05%) comprovações por cultura de infecção ocular micótica, sendo 265 (89,5%) identificadas como agente etiológico de ceratites, 27 de infecções intra-oculares (9,1%) e 4 de outros locais (1,3%). Fungos filamentosos foram identificados em 233 casos (78,7%), sendo 74,7% dos pacientes do sexo masculino ($n=174$) e 25,3% do sexo feminino ($n=59$). Em 63 exames (21,3%) foram isolados fungos leveduriformes, sendo 49,2% dos casos do sexo masculino ($n=31$) e 50,8% do sexo feminino ($n=32$). As idades variaram entre 2 e 99 anos no grupo dos fungos filamentosos e entre 14 e 88 anos no grupo dos fungos leveduriformes. Os fungos filamentosos mais frequentemente encontrados foram *Fusarium* ($n=137$ ou 58,8%), *Aspergillus* ($n=28$ ou 12,0%) e *Penicillium* ($n=12$ ou 5,2%). Entre as leveduras, o gênero mais frequente foi a *Candida* ($n=59$ ou 93,7%). Em relação às ceratites, 95,1% das solicitações apresentadas tiveram pelo menos um fator associado. Trauma ocular foi significativamente associado às ceratites por fungos filamentosos ($p=0,0002$); e, cirurgias ($p=0,0002$), doenças oculares prévias ($p=0,0002$) e sistêmicas ($p=0,0002$) às infecções por fungos leveduriformes. O uso de antibióticos tópicos mostrou associação com infecção por fungos filamentosos, com menor significância estatística ($p=0,0224$). **Conclusões:** A análise laboratorial mostrou predomínio de infecções por fungos filamentosos sobre os leveduriformes, destacando-se a ceratite micótica como a principal doença verificada. A maioria das ceratites fúngicas apresentou pelo menos um fator associado.

Descritores: Ceratite/etiologia; Ceratite/microbiologia; Infecções oculares fúngicas/complacões; Infecções oculares fúngicas/epidemiologia; Infecções oculares fúngicas/microbiologia

¹ Professora Titular do Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

² Médico voluntário do Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

³ Médico voluntário do Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

⁴ Doutor do Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

⁵ Professora Afiliada e Doutora pelo Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

⁶ Doutor pelo Departamento de Micologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

⁷ Livre Docente e Afiliada do Departamento de Oftalmologia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

Endereço para correspondência: Ana Luisa Höfling-Lima - Av. Ibiáú, 331 – 11º andar - São Paulo (SP)
CEP 04524-020 - E-mail: Ana@hoflinglima.med.br

Recebido para publicação em 24.11.2003

Versão revisada recebida em 24.05.2004

Aprovação em 23.07.2004

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos aos Drs. Sérgio Kwitko e Eduardo Ferrari Marback.

INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos que podem provocar diversas doenças no organismo humano. A gravidade da infecção fúngica varia desde as formas cutâneas leves até quadros fatais que levam à septicemia⁽¹⁾. Aproximadamente 100 mil espécies de fungos são conhecidas, cerca de 300 já foram identificadas como agentes etiológicos de infecções em seres humanos⁽²⁻³⁾. Os fungos são classificados segundo a sua morfologia em filamentosos, leveduriformes e dimórficos.

As infecções micóticas podem ocorrer e acometer todas as estruturas do olho. A primeira publicação sobre infecção micótica ocular é atribuída a Graefe (1854), com relato de micose do canal lacrimal⁽⁴⁾. Sessenta espécies de fungos já foram isoladas do olho como causadoras de ceratites micóticas⁽⁵⁾. O primeiro caso de micose ocular no Brasil foi descrito por Silva em 1921⁽⁶⁾.

Vários fatores influenciam o início do processo infeccioso micótico, seu prognóstico e sua evolução. As micoses oculares incluindo as ceratites manifestam-se clinicamente em situações de caráter oportunista e multifatorial^(3,7-8), ocorrendo na presença de fatores que propiciam a modificação da microbiota conjuntival (por medicações tópicas ou condições climáticas favoráveis), a destruição das defesas locais (trauma, cirurgias ou doenças oculares prévias) ou a diminuição da resistência do hospedeiro (doenças sistêmicas ou drogas imunossupressoras).

O conhecimento da frequência e dos fatores associados à doença micótica ocular pode ajudar na prevenção, no diagnóstico presuntivo e na conduta inicial nos casos de infecção ocular.

Este estudo tem o objetivo analisar a frequência e a etiologia das doenças oculares micóticas diagnosticadas por cultura no Laboratório de Doenças Externas Oculares da Universidade Federal de São Paulo (LOFT-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil, e os fatores associados às ceratites fúngicas.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo dos resultados de 14.391 solicitações de exames laboratoriais encaminhados ao LOFT- UNIFESP, no período de 1975 a maio de 2003. Os dados de cada solicitação foram cadastrados em um programa de banco de dados "Access" (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA).

Dependendo do tipo de infecção as amostras foram obtidas em local específico na pele da pálpebra, no canal lacrimal, na conjuntiva ou na córnea. As amostras intra-oculares foram obtidas do humor aquoso e do humor vítreo, sendo o último por punção e vitrectomia. O cuidado e manuseio das amostras submetidas à cultura de cada sítio seguiram as normas técnicas do laboratório⁽⁹⁾.

Foram considerados para estudo, casos com amostras que apresentavam cultura positiva para fungo. As informações utilizadas foram o ano de diagnóstico do processo infeccioso, a frequência de isolamento dos fungos filamentosos e leveduriformes segundo o sexo e a idade dos pacientes, o sítio de

infecção ocular, e os fatores associados aos casos de ceratite fúngica. Os fatores associados indagados foram: trauma ocular; uso de lentes de contato; procedimentos cirúrgicos e doenças oculares prévias; tipo de tratamento tópico prévio; e doenças sistêmicas coexistentes.

Foram utilizados análise estatística descritiva e os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. A partir dos dados de cada tabela de contingência, calculou-se a confiabilidade da conclusão sobre a amostra, considerando-se estatisticamente significante $p < 0,05$ (*). As confiabilidades foram achadas tanto por cálculos – via aproximações por distribuição normal – quanto por interpolações na tabela da distribuição qui-quadrado.

RESULTADOS

Do total de 14.391 solicitações de exames laboratoriais no período de 1975 a maio de 2003, foram identificados 296 (2,05%) pacientes com isolamento positivo para fungos, sendo que destes 68,6% (n=203) eram do sexo masculino e 31,4% (n=93) do sexo feminino. Os casos de infecções oculares de etiologia micótica foram mais frequentes entre os anos de 1995 a 2001 (média 24 casos/ano) (Tabela 1).

Duzentos e sessenta e cinco casos (89,52%) foram identificados como agente etiológico de ceratites, 27 (9,1%) de infecções intra-oculares e quatro (1,3%) de outros locais, como canaliculite (n=2 ou 0,7%) e conjuntivite (n=2 ou 0,7%) (Tabela 1).

Observou-se maior frequência de isolamentos positivos de fungos filamentosos, tendo observado em 233 casos (78,7%), sendo 74,7% dos pacientes do sexo masculino (n=174) e 25,3% do sexo feminino (n=59). Em 63 exames (21,3%) foram isolados fungos leveduriformes, sendo 49,2% dos casos do sexo masculino (n=31) e 50,8% do sexo feminino (n=32). A frequência dos diferentes tipos de infecções oculares causadas por fungos filamentosos e leveduriformes segundo o sexo pode ser avaliada nas tabelas 2 e 3. As idades variaram entre 2 e 99 anos no grupo com identificação de fungo filamentoso e entre 14 e 88 anos no grupo dos fungos leveduriformes.

Dentre os fungos filamentosos identificados (n=233), os gêneros *Fusarium* e *Aspergillus* foram os mais encontrados, perfazendo um total de 58,8% (n=137) e 12,0% (n=28) dos casos respectivamente. Entre os gêneros restantes, foram identificadas algumas espécies raras responsáveis por doença corneana, como o *Exserohilum* sp, *Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella* sp, *Paecilomyces lilacinus*, *Phaeoisaria* sp, *Sarcopodium oculorum* e o *Scedosporium* sp (incluindo *S. apiospermum*); e por infecção intra-ocular, como o *Exophiala jeanselmei* (Tabela 4).

Entre os 63 fungos leveduriformes identificados, verificou-se isolamento de seis espécies distintas, havendo maior frequência do gênero *Candida* (n=59 ou 93,7%) e da espécie *C. albicans* (n=41 ou 65,1%) (Tabela 5).

Não foi possível a identificação do agente etiológico em 23 dos 233 casos (9,9%) de fungos filamentosos isolados e em 2 dos 63 casos de leveduriformes (3,2%).

Tabela 1. Frequência de fungos isolados nas enfermidades oculares infecciosas, segundo o sexo e o ano de diagnóstico, LOFT-UNIFESP, São Paulo, Brasil (período de 1975 a maio 2003)

Diagnóstico	Sexo		1975	1976	1977	1978	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total (%)
	M (%)	F (%)																										
Canalículite	1 (50)	1 (50)	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,7)
Ceratite	181 (68)	84 (32)	1	-	1	-	1	2	2	9	4	9	13	14	10	11	10	10	26	17	14	29	25	26	15	9	7	265 (89,5)
Conjuntivite	1 (50)	1 (50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	2 (0,7)	
Endoftalmite	20 (74)	7 (26)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	2	2	-	-	1	5	2	2	4	2	4	-	27 (9,1)
TOTAL	203 (68,6)	93 (31,4)	1	0	1	1	1	2	2	9	5	9	16	14	10	13	12	10	26	19	20	31	27	30	17	13	7	296 (100)

Tabela 2. Frequência de infecções oculares por fungos filamentosos isolados no LOFT-UNIFESP, São Paulo, Brasil, segundo o sexo e o ano de diagnóstico (período de 1975 a maio 2003)

Diagnóstico	Sexo		1975	1976	1977	1978	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total (%)
	M (%)	F (%)																										
Canalículite	1 (100)	- (00)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,43)
Conjuntivite	- (00)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,43)
Ceratite	162 (75)	54 (25)	-	-	1	-	-	2	2	8	4	7	11	13	9	10	10	9	24	14	9	22	17	20	14	6	4	216 (92,70)
Endoftalmite	11 (73)	4 (27)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	1	1	-	-	-	2	2	1	3	-	2	-	15 (6,40)
TOTAL	174 (74,7)	59 (25,3)	0	0	1	1	0	2	2	8	4	7	14	13	9	11	11	9	24	15	11	24	18	23	14	8	4	233 (100)

Tabela 3. Frequência de infecções oculares por fungos leveduriformes isolados no LOFT-UNIFESP, São Paulo, Brasil, segundo o sexo e o ano de diagnóstico (período de 1975 a maio 2003)

Diagnóstico	Sexo		1975	1976	1977	1978	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total (%)
	M (%)	F (%)																										
Canalículite	- (00)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,6)
Ceratite	21 (43)	28 (57)	1	-	-	-	1	-	-	1	-	2	2	1	1	1	-	1	2	3	5	7	8	6	1	3	3	49 (77,8)
Conjuntivite	1 (100)	- (00)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1 (1,6)
Endoftalmite	9 (75)	3 (25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	3	-	1	1	2	2	-	12 (19,0)
TOTAL	31 (49,2)	32 (50,8)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	4	9	7	9	7	3	5	3	63 (100)

Fungos filamentosos foram identificados em 216 casos (81,5%) das 266 ceratites fúngicas. Em 49 exames (18,4%) foram isolados fungos leveduriformes. Em relação às ceratites, 95,1% das solicitações apresentadas tiveram pelo menos um fator associado (95,4% dos casos de isolamento de fungos filamentosos e 93,9% de fungos leveduriformes). Foram detectados pelo menos dois fatores associados em 68,5% (n=148) dos pacientes com fungos filamentosos e em 67,3% (n=33) dos pacientes com fungos leveduriformes.

O trauma ocular foi relatado em 79 casos (36,6%) dos pacientes com identificação de fungos filamentosos e quatro de leveduriformes (8,2%) (p=0,0002*). Quando se avalia o tipo de trauma ocular observa-se que o mais freqüente foi por material vegetal detectado em 58,2% (46/79) dos casos.

A freqüência de ceratite micótica associada ao uso prévio de lentes de contato foi de 8,2% (4/49) nos casos com cultura positiva para fungos leveduriformes e 6,5% (14/216) nos casos para fungos filamentosos (p= 0,6959).

Os procedimentos cirúrgicos prévios foram significativamente mais freqüentes em pacientes portadores de infecção por fungos leveduriformes (n=24 ou 49,0%) do que em pacientes acometidos por infecção por fungos filamentosos (n=37 ou 17,1%) (p=0,0002*). O procedimento cirúrgico prévio mais

freqüente foi o transplante penetrante de córnea tanto nas infecções por fungos filamentosos, ocorrendo em 23 dos 37 casos submetidos à cirurgia (62,2%), como nas infecções por fungos leveduriformes em 13 dos 24 casos operados (54,2%).

Observou-se freqüência significativamente maior de doenças oculares prévias no grupo dos pacientes com infecção por fungos leveduriformes (n=20 ou 40,8%) do que nos pacientes com ceratite por fungos filamentosos (n=17 ou 7,9%) (p=0,0002*). As doenças oculares pré-existentis mais freqüentes nos isolamentos positivos de fungo leveduriforme foram perfuração ocular infecciosa (n=6 ou 12,2%) e olho seco (n=6 ou 12,2%).

Na avaliação dos tratamentos prévios considerou-se o uso de colírios e de medicação sistêmica utilizados pelos pacientes antes da colheita da cultura. Observou-se que 19,4% (n=42) dos pacientes com diagnóstico de ceratite por fungo filamentoso e 16,3% (n=8) dos com diagnóstico de fungo leveduriforme relatavam o uso tópico de corticosteróide prévio à cultura (p= 0,6426). Antibioticoterapia tópica prévia foi observada em 54,6% dos casos (n=118) com cultura positiva para fungos filamentosos e em 36,7% (n=18) com identificação positiva de leveduras (p=0,0224*) (Tabela 6).

Observou-se a ocorrência de doenças sistêmicas em 32,6% (n=16) dos 49 pacientes com isolamento de fungo leveduriforme

Tabela 4. Fungos filamentosos isolados no LOFT-UNIFESP, segundo o ano de identificação no período de 1975 a maio 2003, São Paulo, Brasil

Fungo filamentoso	Ano																				Total (%)						
	1975	1976	1977	1978	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998		1999	2000	2001	2002	2003	
<i>Acremonium</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	5 (2,1)	
(<i>Cephalosporium</i> sp)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1 (0,4)	
<i>Aspergillus esclerotium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	3	1	1	8 (3,4)
<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	3 (1,3)	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	3 (1,3)	
<i>Aspergillus sp</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	4	2	2	-	1	-	2	1	1	1	-	-	-	-	1	-	16 (6,9)	
<i>Curvularia</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Exserohilum</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Exophiala jeanselmei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	-	-	4 (1,7)	
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3 (1,3)	
<i>Fusarium dimerum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Fusarium incarnatum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1 (0,4)	
<i>Fusarium oxysporum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	2 (0,9)	
<i>Fusarium solanii</i>	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5	2	13	6	2	2	36 (15,5)	
<i>Fusarium sp</i>	-	-	1	-	-	1	1	6	3	1	3	10	5	5	9	4	12	8	3	7	11	6	-	1	-	97 (41,6)	
<i>Lasiodiplodia theobiomae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2 (0,9)	
<i>Madurella</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2 (0,9)	
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	1	-	5 (2,1)	
<i>Penicillium</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	1	1	-	-	-	5	-	-	-	-	1	-	-	-	12 (5,2)	
<i>Phaeoisaria</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Phialophora</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Phoma oculum hominis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	5 (2,1)	
<i>Scedosporium</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,4)	
<i>Volutella</i> sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1 (0,4)	
Sem identificação	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	1	2	-	3	5	1	-	1	2	2	-	-	1	23 (9,9)	
TOTAL	0	0	1	1	0	2	2	8	4	7	14	13	9	11	11	9	24	15	11	24	18	23	14	8	4	233 (100)	

me (Tabela 7). Entre os pacientes com isolamento de fungo filamentoso apenas um caso (0,5%) apresentava clínica de imunossupressão sistêmica ($p=0,0002^*$).

DISCUSSÃO

As séries sobre micoses oculares descritas no Brasil, apresentam diferenças metodológicas e grande variação das dimensões das amostras. Verificamos ainda que no Brasil, devido às suas dimensões continentais, torna-se importante a análise das freqüências de infecções micóticas influenciadas por variações climáticas, geográficas, e conseqüentemente procedência da população. Apesar de ainda ser discutida a participação da microbiota da conjuntiva ocular na etiologia de um processo infeccioso, sabe-se que a mesma sofre variações segundo a procedência do paciente (rural ou urbana), profissão e clima no local do estudo⁽¹⁰⁾.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, algumas limitações foram observadas, como falta de documentação perfeita da ordem cronológica dos fatores analisados e padronização das fichas do LOFT-UNIFESP durante todo o período analisado (1975-2003). Por exemplo, nos primeiros anos de funcionamento do LOFT-UNIFESP, não havia a inclusão regular da procedência do paciente nas solicitações de cultura, assim sendo, tornou-se impossível a sua associação ao tipo de fungo isolado.

A partir de 1984, observa-se um aumento progressivo de

casos de infecção ocular por fungos neste laboratório (Tabela 1), ocorrendo provavelmente, por uma demanda crescente de assistência especializada, uma vez que o laboratório é um centro de referência de encaminhamento destas doenças.

De acordo com dados da literatura, as micoses oculares são duas vezes mais encontradas no sexo masculino, o que possivelmente é atribuível à maior exposição ocupacional⁽¹¹⁻¹³⁾. Tal fato também foi observado nos casos descritos nesta série onde houve predominância do sexo masculino nas micoses oculares em geral (Tabela 1), mas principalmente nas ceratites provocadas por fungos filamentosos (Tabela 2) e nas infecções intra-oculares, tanto por fungos filamentosos quanto por leveduriformes (Tabelas 2 e 3). Para as demais doenças micóticas a análise de freqüência nos diferentes sexos fica prejudicada pela pequena amostragem.

Infecções micóticas oculares foram encontradas em ampla faixa etária em concordância com vários trabalhos que relataram variação de idades entre 6 meses e 89 anos^(12, 14-15).

Este tipo de infecção já foi descrito em diversos locais do olho, como pálpebras, vias lacrimais, conjuntiva, córnea, esclera, úvea, órbita, nervo óptico e estruturas intra-oculares⁽¹⁶⁾, sendo a ceratite a doença fúngica mais freqüente. No estudo atual, os casos de ceratite corresponderam a aproximadamente 90% das doenças micóticas identificadas no laboratório.

Os fungos filamentosos predominaram como agente etiológico nas infecções intra-oculares, porém a análise deste

Tabela 5. Fungos leveduriformes isolados no LOFT-UNIFESP, segundo o ano de identificação no período de 1975 a maio 2003, São Paulo, Brasil

Fungo leveduriforme	Ano																				Total (%)					
	1975	1976	1977	1978	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998		1999	2000	2001	2002	2003
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	2	-	1	1	1	1	1	3	5	2	7	4	3	4	3	41 (65,1)
<i>Candida guilliermondii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2 (3,2)
<i>Candida parapsilosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	2	-	1	-	6 (9,5)
<i>Candida sp</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	2	-	-	-	-	-	7 (11,1)
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	3 (4,8)
<i>Rhodotorula rubra</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2 (3,2)
Sem identificação	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2 (3,2)
TOTAL	1	0	0	0	1	0	0	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	4	9	7	9	7	3	5	3	63 (100)

Tabela 6. Frequência dos tratamentos aplicados aos pacientes previamente ao exame de cultura, nos casos de ceratite relacionados aos isolamentos positivos para fungos filamentosos e leveduriformes no período de 1975 a maio de 2003, LOFT-UNIFESP, São Paulo, Brasil

Tipo de tratamento	Fungos	
	filamentosos (n=216 casos)	leveduriformes (n=49 casos)
Antibióticos tópicos	118 (54,62%)	18 (36,73%)
Corticosteróides tópicos	42 (19,44%)	8 (16,32%)
Anestésicos tópicos	4 (1,85%)	1 (2,04%)
Antifúngicos tópicos	19 (8,79%)	2 (4,08%)
Antiviral tópico	3 (1,38%)	1 (2,04%)
Formulação manipulada de NaCl	1 (0,46%)	0
Anti-inflamatórios não hormonais	1 (0,46%)	0
Antibióticos sistêmicos	15 (6,94%)	1 (2,04%)
Corticosteróides sistêmicos	2 (0,92%)	0
Antifúngicos sistêmicos	14 (6,48%)	1 (2,04%)

Tabela 7. Frequência da distribuição do tipo de doenças sistêmicas entre os casos de ceratite com isolamentos positivos de fungos leveduriformes no período de 1975 a maio de 2003, LOFT-UNIFESP, São Paulo, Brasil

Doenças sistêmicas	Número de casos (%)
Diabetes	2 (4,08%)
AIDS	1 (2,04%)
Síndrome de Steven-Johnsons	5 (10,20%)
Síndrome de Sjögren	1 (2,04%)
Meningite	1 (2,04%)
Imunossupressão medicamentosa	6 (12,24%)

resultado ficou prejudicada por não ter sido realizada associação a possíveis fatores predisponentes para este tipo de acometimento, tais como cirurgia prévia, uso de medicamentos, doenças sistêmicas associadas e ocorrência de traumas.

O número de casos envolvidos em infecções fúngicas comprometendo o canalículo e conjuntiva foram escassos (Tabela 1). A frequência se dividiu igualmente entre os fungos filamentosos e leveduriformes. Em observações feitas durante um período de 30 anos (de 1938 a 1968), Alguns autores observaram 26 casos de canaliculite ou obstrução lacrimal de

etiologia fúngica dentre os 114 com isolamento positivo para fungos, sendo todos causados por leveduras, à exceção de um caso por *Aspergillus sp*⁽¹⁶⁾. Em nosso laboratório obtivemos uma incidência inferior (0,7% ou dois casos).

Nas infecções corneanas houve predomínio de fungos filamentosos (81,5% dos casos), concordando com a literatura que relata uma maior frequência destes agentes como causadores de ceratites micóticas em países de clima quente^(11-13,17).

Em relação à identificação dos fungos, houve concordância com séries descritas em outros países que apresentam frequência de 6 a 82% para *Fusarium*^(11-12,17), de 7,9 a 64% para *Aspergillus*^(12,17), e de 8,2 a 25,1% para *Candida*^(12-13,17).

A dificuldade de reconhecimento dos gêneros dos fungos responsáveis pelos processos infecciosos em 9,9% dos casos de filamentosos e 3,2% dos leveduriformes mostra que esta situação pode ocorrer mesmo em Centros de Referências equipados para tal identificação.

Observam-se variações dos tipos de fatores associados em relação aos agentes etiológicos das ceratites^(11,17). Os fungos filamentosos parecem ocorrer com maior frequência em pacientes com uso crônico de corticosteróides tópicos^(11,17), usuários de lentes de contato⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ e trauma ocular principalmente por plantas^(11,17). As infecções por fungos leveduriformes apresentam associação positiva em usuários de lentes de contato⁽¹⁸⁾, pacientes submetidos a cirurgias oculares prévias e imunossuprimidos local ou sistemicamente⁽¹²⁻¹³⁾. Tem sido descrita maior ocorrência de infecção ocular por fungos leveduriformes relacionada ao uso de medicações tópicas ou sistêmicas^(7,19), às doenças debilitantes^(3,17) e à presença de micoses sistêmicas^(7,19-20).

No estudo atual, o trauma ocular teve associação significativa com infecções por fungos filamentosos sendo sua frequência (36,6%) concordante com a literatura (30 a 71%)⁽⁸⁾. O trauma por material vegetal foi detectado em 58,2% dos casos de trauma ocorridos nos isolamentos de fungos filamentosos, valor um pouco superior ao de estudos anteriores que verificaram frequências de 17%⁽⁸⁾ a 25%⁽¹⁷⁾. Não foram verificados casos de trauma com vegetal no grupo dos fungos leveduriformes.

O uso de lentes de contato não foi um fator significativamente associado à ceratite micótica neste estudo, dado este também observado em outros levantamentos de literatura^(8,11).

Cirurgias oculares são consideradas fatores predisponentes ao desenvolvimento de ceratites oculares por ocasionarem

perda da integridade da superfície ocular^(12-13,21). Os procedimentos cirúrgicos oculares anteriores à infecção foram significativamente mais associados às micoses por fungos leveduriformes em concordância com a literatura⁽¹²⁻¹³⁾, porém a frequência de transplante penetrante de córnea foi elevada nos dois grupos estudados o que também concorda com estudos anteriores^(17,21).

Associação significativa entre a ocorrência das doenças oculares pré-existentes e a infecção ocular por fungos leveduriformes foi verificada e não diferiu da literatura^(12,17). Alguns autores⁽¹²⁾ descreveram incidência de 42,8% de doenças oculares prévias nas infecções micóticas causadas por fungos leveduriformes. Outros autores revisaram 12 casos de ceratites fúngicas⁽¹⁷⁾ e verificaram que 75% dos pacientes com história de comprometimento da superfície ocular por ceratopatia de exposição, doença neurotrófica herpética e ceratopatia bolhosa foram infectados por fungos leveduriformes.

Alguns estudos relataram o uso de colírios antimicrobianos ou corticosteróides gerando modificações na microbiota ocular e predispondo à infecção^(14,22). O uso prévio de corticosteróides tópicos é um fator predisponente às micoses oculares discutido desde a década de 60^(8,23) e com porcentagens de associação variando de 8 a 40% dos casos⁽²²⁾. Neste levantamento, observou-se frequência equivalente de uso prévio de corticosteróides tópicos nas ceratites por fungos filamentosos e leveduriformes, semelhante ao relatado por outros autores^(8,14,22-23).

A utilização prévia de antibiótico tópico em algum momento do tratamento foi observada tanto em infecções por fungos leveduriformes quanto por fungos filamentosos, em concordância com os dados da literatura que variam de 38 a 57%^(8,17,23). Este fato pode ser explicado considerando-se que os dados deste estudo são provenientes de um centro de referência terciário em oftalmologia (LOFT-UNIFESP) para o qual são enviados os casos mais graves que não melhoram com o tratamento inicial. Sendo as ceratites bacterianas as infecções supurativas da córnea mais prevalentes, muitos centros utilizam o tratamento com antibióticos.

Doenças sistêmicas foram observadas prevalentemente em pacientes com cultura positiva para fungos leveduriformes. Isto provavelmente ocorreu devido às limitações metodológicas de um estudo retrospectivo de longa duração, baseado na história pregressa de pacientes com culturas positivas para fungos que nem sempre foi perfeitamente documentada. Entretanto, deve-se considerar o caráter oportunista das micoses por leveduras muitas vezes associadas às doenças sistêmicas imunossupressoras^(11,17,19). Pacientes imunocomprometidos, portadores de baixa imunidade celular, AIDS, linfomas, linfocitopenia de CD4 idiopática, ou aqueles submetidos a tratamento com corticosteróides, podem ser alvos de infecções oportunistas^(20,24-25), porém não há evidência de que fungos saprófitas ou não patógenos do olho, em situações de baixa imunidade do hospedeiro, possam causar infecção. Dois estudos sobre a microbiota conjuntival em pacientes aidéticos foram realizados no Brasil. Os autores isolaram fungos filamentosos e leveduriformes, porém não demonstraram diferen-

ças significativas nos isolamentos na população com AIDS, em relação aos isolamentos na população não comprometida⁽²⁶⁻²⁷⁾. Hemady estudou 13 pacientes (17 olhos) imunodeprimidos usuários de drogas e infectados por HIV com ceratite infecciosa e verificou que *Candida albicans* foi o microrganismo mais frequentemente isolado no estudo, detectado em 35% das culturas⁽¹⁹⁾.

O elevado número de fatores associados tanto nas ceratites causadas por fungos filamentosos quanto por fungos leveduriformes ressalta a importância do assunto. Em muitos casos houve associação de pelo menos dois fatores, concordando com teorias sobre a patogenia das micoses que parecem depender do desequilíbrio de vários fatores relacionados ao hospedeiro e aos agentes infectantes.

CONCLUSÕES

Neste estudo, a análise laboratorial de amostras obtidas de pacientes com infecção micótica ocular demonstrou predomínio de infecções por fungos filamentosos sobre os leveduriformes, destacando-se a córnea como o local de acometimento mais frequente. As ceratites causadas por fungos filamentosos foram associadas significativamente ao trauma ocular; e aquelas por fungos leveduriformes, aos procedimentos cirúrgicos, às doenças oculares pré-existentes e às doenças sistêmicas.

ABSTRACT

Purpose: To analyze the frequency and the etiology of mycotic infectious eye diseases diagnosed by culture at the Ocular Diseases Laboratory of the Federal University of São Paulo (LOFT-UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil, and the factors associated with fungal keratitis. **Methods:** We retrospectively analyzed the 14,391 laboratory requests regarding infectious eye diseases between 1975 and May 2003. For the fungal culture proven examinations we observed the morphologic type of the isolated fungus, the gender and age of the patient, the site of ocular involvement, the year of identification, and the factors associated with keratitis cases, according to the identified etiologic agent. Results were considered significant if $p < 0.05$. **Results:** We verified 296 (2.05%) ocular mycosis cases with 265 keratitis (89.5%), 27 intraocular infections (9.1%), and 4 infections at other sites (1.3%). Filamentous fungi were isolated in 233 cases (78.7%) 74.7% being male ($n=174$) and 25.3% female ($n=59$). Yeasts were isolated in 63 cases (21.3%) 49.2% being male ($n=31$) and 50.8% female ($n=32$). Ages varied between 2 and 99 years in the filamentous fungi group and between 14 and 88 years in the yeast group. The most frequently found etiologic agents of the filamentous fungi isolations were *Fusarium* ($n=137$; 58.8%), *Aspergillus* ($n=28$; 12.0%), and *Penicillium* ($n=12$; 5.2%); and in yeasts, *Candida* ($n=59$; 93.7%). Regarding keratitis, 95.1% had at least one associated factor. Ocular trauma was significantly associated with filamentous fungi keratitis

($p=0.0002$); and previous surgeries ($p=0.0002$), ocular ($p=0.0002$) and systemic diseases ($p=0.0002$) with yeast keratitis. The use of topic antibiotics showed association with filamentous fungi keratitis, at a lower statistical significance ($p=0.0224$). **Conclusions:** Laboratory analysis showed predominance of filamentous fungi over the yeasts, and keratitis was the main observed ocular infection. Fungal keratitis involved at least one associated factor in most cases.

Keywords: Keratitis/etiology; Keratitis/microbiology; Eye infections, fungal/complications; Eye infections, fungal/diagnosis; Eye infections, fungal/epidemiology; Eye infections, fungal/microbiology

REFERÊNCIAS

- Alecrim E, Teixeira H. Fungos anemófilos da Cidade do Recife - Pernambuco Brasil. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 1958;18:269-74.
- Mendes-Giannini MJS, Ricci TA, Hanna SA, Salina MA. Fatores envolvidos na patogênese fúngica. *Rev Cienc Farm.* 1997;18(2):207-29.
- Kurokawa CS, Sugizaki MF, Peraçoli MTS. Virulence factors in fungi of systemic mycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998;40(3):125-35.
- Rocha M. Micoses em oftalmologia. *Arq Inst Penido Burnier.* 1952;9(1):28-69.
- Sidrim JJC, Rocha MFG. Biologia dos fungos. In: Sidrim JJC, Moreira JCB, editores. *Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.20-9.
- Silva L. Sobre um caso de úlcera ectimatóide pré-lacrimal esporotricósica com linfagite gomosa da face. *Bras Med.* 1921;35:115-8.
- Hamdam J, Guimarães IS, Oréfice F. Uveítes fúngicas. In: Oréfice O, editor. *Uveíte clínica e cirúrgica.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p.569-93.
- Wong T, Fong K, Ng T, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J.* 1997;23(4):275-81.
- Santos MP, Nishi M, Güntzel I, Lima ALH. Princípios básicos do diagnóstico das infecções oculares. In: Lima AL, Melamed J, Calixto N, editores. *Terapêutica clínica ocular.* São Paulo: Roca; 1995. p.331-52.
- Costa ML, Galvão PG, Lage J. Flora micótica da conjuntiva de indivíduos normais. *Rev Bras Oftalmol.* 1975;34(2):199-206.
- Liesegang TJ, Forster RF. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(1):38-47.
- Andrade AJM, Vieira LA, Höfling-Lima AL, Yu MCZ, Gompertz OF. Laboratorial analyses of fungal keratitis in a university service. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(1):59-63.
- Vieira LA. Ceratite micótica. In: Belfort Jr R, Kara José N, editores. *Córnea. clínica-cirúrgica.* São Paulo: Roca; 1997. p.189-203.
- Azevedo ML. Investigações preliminares sobre a microflora ocular. *Arq Bras Oftalmol.* 1962;25(1):41-7.
- Wakisawa E, Ferreira MA, Rocha FJ, Freitas LL, Guidugli T, Lima ALH. Cultura de material provindo de úlceras de córnea em laboratório de referência. *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(5):196-200.
- DeVoe AG, Silva-Hutner M. Fungal infectious of the eye. In: Locatcher-Khorazo D, Seegal BC, editors. *Microbiology of the eye.* Saint Louis: C.V. Mosby; 1972. p.208-40.
- Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology.* 1994;101(6):1005-13.
- Wilhelmus KR, Robinsosn NM, Font RA, Hamil MB, Jones DB. Fungal keratitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(6):708-14.
- Hemady RK. Microbial keratitis in patients infected with the human deficiency virus. *Ophthalmology.* 1995;102(7):1026-30.
- Warnock DW. Introduction to the management of fungal infection in the compromised patient. In: Warnock DW, Richardson MD, editors. *Fungal infection in the compromised patient.* New York: John Wiley & Sons; 1990. p.247-310.
- Forster RK. The role of excisional keratoplasty in microbial keratitis. In: Cavanagh HD. *The cornea: transactions of the World Congress on the Cornea III.* New York: Raven Press; 1988. v 106.
- Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(11):965-71.
- Polack FM, Kaufman HE, Newmark E. Keratomycosis: medical and surgical treatment. *Arch Ophthalmol* 1971;85(4):410-6.
- Dupont B. Fungal infection in the compromised patient. In: Warnock DW, Richardson MD, editors. *Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient.* New York: John Wiley & Sons; 1990. p.55-83.
- Duncan RA, Von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+T lymphocytopenia-four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328(6):393-8. Comment in: *N Engl J Med.* 1993;328(6):429-31.
- Cha SB, Fischman O, Barros PSM, Mikoves R. Microbiota fúngica conjuntival de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(1):80-90.
- Santos PM, Santos RCR, Muccioli C, Novo NF, Scarpi MJ, Gompertz OF. Variação sazonal da microbiota fúngica da conjuntiva de pacientes HIV soropositivos. *Arq Bras Oftalmol.* 1997;60(5):508-13.

XXV CONGRESSO PAN-AMERICANO DE OFTALMOLOGIA

18 a 21 de março de 2005
Santiago - Chile

INFORMAÇÕES: E-mail: info@pao.org