

Úlcera de córnea bacteriana

Bacterial keratitis

Milton Ruiz Alves ⁽¹⁾, Breno Barth Amaral de Andrade ⁽²⁾

A ceratite bacteriana constitui causa importante de déficit visual, associando-se frequentemente a situações em que ocorrem alterações nos mecanismos de defesa corneana. Diagnóstico e tratamento imediatos podem limitar a perda de tecido, minimizar a cicatrização e reduzir a necessidade de cirurgia futura.

Etiologia - Cerca de 90% dos casos de ceratite bacteriana são causados por organismos incluídos em um destes quatro grupos ⁹:

1. Micrococcaceae (*Staphylococcus*, *Micrococcus*)
2. *Streptococcus sp*
3. *Pseudomonas sp*
4. Enterobacteriaceae (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*)

Os organismos mais comumente encontrados são: *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp* e *Proteus sp* ^{13,16}.

Patogênese - Mecanismos de defesa local impedem o desenvolvimento de ceratites infecciosas em hospedeiros normais apesar da presença de flora microbiana diversa nas pálpebras e conjuntiva. Constituem parte da defesa: epitélio corneano íntegro, filme lacrimal com imunoglobulinas e enzimas como lisozima, beta-lisina e lactoferrina, radicais livres na camada de mucina do filme lacrimal e a ação de limpeza das pálpebras durante o piscar. Este conjunto de fatores torna o ambiente da superfície ocular desfavorável para o crescimento de bactérias ². Enquanto a maioria das bactérias são incapazes de vencer as defesas do hospedeiro (agentes oportunistas podem produzir infecção quando a defesa do hospedeiro está comprometida), *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacteria diphtheria*, *Hemophylus* e *Listeria* podem invadir o epitélio corneano íntegro ⁶.

Ceratite bacteriana e lente de contato - *Pseudomonas* é o organismo mais frequentemente isolado de ceratite infecciosa em usuários de lentes de contato hidrofílicas ^{1,5,10,15}. O uso de lentes de contato representa ser o principal fator de risco para o desenvolvimento de ceratite bacteriana. Calcula-se um aumento de 10 a 15 vezes no risco de ceratite infecciosa no uso continuado de lentes de contato quando comparado com o uso diário. A incidência anual estimada de ceratite por 10.000 usuários é 4,1 para uso diário de lente de contato hidrofílica; 20,9 para o uso continuado de lente hidrofílica; 2,0 para lente rígida convencional (PMMA) e 4,0 para lente rígida gás permeável ^{12,14}. A maior parte das complicações relacionadas com o uso das lentes de contato dá-se por falta de obediência dos usuários às orientações de manutenção e troca das lentes, que facilitam a formação de depósitos ¹⁵. Os depósitos, além de provocar desconforto e turvação visual podem ocasionar reações imunoalérgicas, facilitar a aderência de microorganismos e levar à infecção ¹⁰. *Pseudomonas* é especialmente capaz de aderir-se à superfície da lente, especialmente na presença de depósitos ³. Hipóxia durante o fechamento palpebral (durante o sono) resulta em compromisso da barreira epitelial, permitindo a adesão e subsequente invasão do organismo ⁴.

Resposta corneana - A liberação de toxinas e fatores quimiotáticos resultam em destruição tissular, edema, e infiltrado polimorfonuclear (PMN). As respostas inflamatória e imune resultam em fagocitose do organismo e podem contribuir para dano tissular. Se a infecção é contida pela ação dos antibióticos e respostas do hospedeiro, ocorre reparação do tecido com formação de cicatriz. Se a infecção progride, destruição tissular e eventual perfuração podem ocorrer ².

Apresentação clínica - Tipicamente há história de traumatismo ocular, doença corneana pré-existente, uso de lente de contato ou de corticosteróide tópico ¹¹. Sintomas incluem dor, lacrimejamento, fotofobia, diminuição de visão, secreção purulenta e hiperemia conjuntival.

Pseudomonas aeruginosa tipicamente produz uma úlcera extensa, rapidamente progressiva, frequentemente com

⁽¹⁾ Professor Livre Docente na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

⁽²⁾ Pós Graduando Doutorado na Clínica Oftalmológica do HCFMUSP

hipópio. O estroma é necrótico, com material amarelo-esverdeado aderido na superfície da úlcera. O edema corneano estende-se além do local do infiltrado, causando uma aspecto de vidro fosco ⁹.

Staphylococcus aureus e *Streptococcus pneumoniae* tendem a produzir uma úlcera redonda, branco-acizentada rodeada por pequena zona de edema que é usualmente vista em infecções gram-negativas. A úlcera permanece relativamente localizada mesmo quando progride em profundidade no estroma. Hipópio é variável. Ceratite por *Staphylococcus* pode exibir infiltrados profundos múltiplos e microinfiltrados adjacentes à lesão principal que podem ser confundidos com lesões satélites típicas de infecção fúngica ⁹.

A presença de ar no estroma corneano ou câmara anterior sugere infecção por *Clostridium* ¹³. Em ceratites por bactérias menos virulentas como *Moraxella*, *Mycobacterium*, *Nocardia* e anaeróbios, o epitélio corneano pode estar intacto e o infiltrado pode ser não supurativo, estes quadros tendem a seguir um curso mais indolente do que o devido a maioria dos cocos gram-positivos e bastonetes gram-negativos ¹³.

Ceratite cristalina infecciosa é uma outra forma de ceratite indolente. Observam-se lesões que podem variar na aparência desde opacidades pequenas, redondas, estreladas, até lesões grandes, ramificadas que se apresentam em formações com forma de agulhas dentro do estroma corneano (representam o espriamento linear da bactéria). Constituem alterações presentes em algumas doenças pela ausência ou resposta reduzida de infiltração de PMNs. Há um mínimo de inflamação no segmento anterior do bulbo ocular acompanhando as lesões. A maioria destes casos tem sido reportados como complicação de ceratoplastia parcial penetrante ou de outras cirurgias corneanas. As lesões frequentemente se originam do local de aplicação da sutura. A grande maioria dos casos tem se desenvolvido no uso tópico de longo tempo de corticóide e de antibiótico. Quando um organismo tem sido isolado, α -hemolítico estreptococos tem sido identificado na maioria dos casos. Contudo tem havido muitos relatos de uma variedade de bactérias aeróbicas e anaeróbicas, usualmente organismos de crescimento lento *in vitro*, de patogenicidade variável, bem como fungos filamentosos e *Candida* ¹³.

Diagnóstico laboratorial - Obtenção de material para citologia, bacterioscopia e cultura: após a instilação de 1 gota de proparacaina a 0,05%, remove-se o material purulento sobre a úlcera com zaragatoa. Com espátula de Kimura colhe-se material da região da margem da úlcera. Coloca-se o raspado em lâminas de vidro para Gram e Giemsa e em placas de cultura (ágar sangue, chocolate e Sabourand). Exames específicos deverão ser realizados frente a suspeita de algum microrganismo mais incomum. Em alguns casos, biópsia de córnea pode ser necessária ¹¹.

Se o paciente já estiver sendo medicado, a suspensão da medicação por 24h a 48h aumenta a positividade do exame laboratorial. Não se deve suspender a medicação nos casos de

úlceras graves e rapidamente progressivas. Nos usuários de lentes de contato pode ser útil o exame da lente, do estojo e das soluções utilizadas na manutenção da lente ¹¹.

Tratamento - Após a colheita de material para citologia e cultura, empregam-se antibióticos que para o tratamento inicial de ceratites bacterianas devem ser efetivos contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Nos casos de úlceras superficiais, com menos de 3 mm de diâmetro e localizadas na periferia da córnea pode ser instituída monoterapia empregando-se uma das fluoroquinolonas disponíveis comercialmente (ciprofloxacina a 0,3%, ofloxacina a 0,3%). Nesses casos, a dosagem inicial do colírio é de 1 gota a cada minuto por 5 minutos (5 gotas), seguido de 1 gota de 5 em 5 minutos por 15 minutos (3 gotas) e então passar para 1 gota a cada hora ⁸.

Nos casos de úlceras severas, o tratamento inicial consiste da aplicação tópica de uma combinação de dois agentes fortificados (um com espectro voltado preferencialmente contra gram-positivos e outro contra gram-negativos) (Quadro 1). Uso de antibiótico subconjuntival ou sistêmico está indicado na presença de comprometimento escleral ou intra-ocular ⁸. Os colírios fortificados devem ser mantidos em geladeira e substituídos frequentemente porque apresentam tempo de validade curto.

A terapêutica inicial deve ser modificada baseando-se na identificação do organismo ou se há progressão da infecção combinada com resistência demonstrada do organismo aos antibióticos empregados (Quadro 2). As técnicas de preparação de soluções de antibióticos a serem aplicados como colírio fortificado ou como soluções para injeção subconjuntival estão no Quadro 3.

É importante reconhecer que algumas bactérias, tais como *Pseudomonas*, podem prolongar a digestão do colágeno corneano por até 12 horas após a instituição da terapêutica antibiótica. Tal fato justifica a piora clínica que pode ser evidenciada durante o primeiro e o segundo dia de tratamento,

Quadro 1. Terapêutica tópica inicial de ceratite bacteriana (modificado de Glasser, Baum⁸).

- | |
|--|
| <p>I. Suspeita mínima de envolvimento de <i>Pseudomonas</i></p> <p>A. Primeira escolha</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciprofloxacina 3 mg/ml 2. Ciprofloxacina 3 mg/ml + cefazolina 50 mg/ml 3. Cefazolina 50 mg/ml + gentamicina ou tobramicina 10-20 mg/ml <p>B. Alternativas em pacientes alérgicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalosporinas (ou penicilinas) <ol style="list-style-type: none"> a. Vancomicina 25-50 mg/ml b. Bacitracina 10000 U/ml 2. Aminoglicosídeos <ol style="list-style-type: none"> a. Ciprofloxacina 3 mg/ml 3. Fluoroquinolonas <ol style="list-style-type: none"> a. aminoglicosídeos + cefalosporinas <p>II. Alta suspeita de envolvimento de <i>Pseudomonas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> A. Tobramicina 15-20 mg/ml + penicilina de amplo espectro B. Tobramicina 15-20 mg/ml + ceftazidime 50 mg/ml ou cefazolina 50 mg/ml |
|--|

Quadro 2. Terapêutica subsequente de ceratite bacteriana (modificado de Glasser, Baum⁸).

- I. Úlcera por *Pseudomonas*
Tobramicina – tópico 15 mg/ml -subconjuntival 20-40 mg (casos severos) mais Ticarcilina – tópico 6-20 mg/ml -subconjuntival 100 mg (casos severos)
- II. Úlcera por estafilococos (sensível a penicilina)
Tópico bacitracina –10.000 U/ml –subconjuntival penicilina G 1,0 milhão U
Se alérgico à penicilina – gentamicina 20-40 mg/ml (primeira escolha) ou cefazolina 100 mg
- III. Úlcera por estafilococos (resistente à penicilina)
Tópico bacitracina 10.000 U/ml ou vancomicina 25-50 mg/ml
Subconjuntival (casos severos) cefazolina 100 mg (primeira escolha) ou metilicina ou oxacilina 100 mg ou vancomicina 25 mg (toxicidade conjuntiva)
- IV. Úlcera por gram-negativo (*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*)
Tópico gentamicina 10-20 mg/ml ou tobramicina 10-20 mg/ml ou ciprofloxacina 3 mg/ml
Subconjuntival (casos severos) tobramicina 20-40 mg ou gentamicina 20-40 mg
- V. Cultura negativa. Úlcera em progressão.
Tópico ceftazidima 50 mg/ml mais vancomicina 25-50 mg/ml
Subconjuntival (casos severos) ceftazidima 100 mg ou vancomicina 25 mg
- VI. Úlcera por bacilo
Tópico gentamicina ou tobramicina 10-20 mg/ml mais vancomicina 25-50 mg/ml
Subconjuntival (casos severos) gentamicina ou tobramicina 20-40 mg + vancomicina 25 mg
- VII. Alta suspeita de envolvimento de anaeróbio
Tópico gentamicina ou tobramicina 10-20 mg/ml mais ceftazidima 50 mg/ml ou penicilina G 100.000 U/ml mais clindamicina 50 mg/ml

justificada pela rápida destruição estromal por enzimas, o que por vezes dificulta a diferenciação entre áreas de supuração causada pela replicação do organismo e a supuração devida a resposta inflamatória estromal⁹. *Pseudomonas* tende a persistir por 10 a 14 dias na córnea, fato que leva a um tempo de cicatrização prolongado⁹. Portanto, casos de ceratite por *Pseudomonas* requerem terapêutica prolongada.

Úlceras corneanas causadas por organismos gram-positivos virulentos, tais como *S. aureus* e *S. pneumoniae*, podem permanecer relativamente inalterados por 1 a 2 dias e depois mostrar rápida melhora com cicatrização entre 7 e 10 dias⁹.

Ceratites causadas por bactérias de relativamente baixa virulência (*S. epidermidis*, *Moraxella*) geralmente melhoram rapidamente dentro 1 a 2 dias com o organismo eliminado dentro de 5 a 7 dias⁹. Alguns organismos (*S. pneumoniae*, algumas cepas de *Moraxella*) podem evoluir rapidamente para perfuração a despeito de supuração mínima⁹.

Após 36 horas do início do tratamento, deve-se reduzir o número de instalações do(s) antibiótico(s). Terapêutica prolongada é recomendada para o tratamento de organismos que persistem no tecido corneano, como *Pseudomonas*, e para outros que respondem lentamente à terapêutica antibiótica, tais como *Mycobacterium*, *Nocardia*, bactérias anaeróbias e outras⁹.

Quadro 3. Técnicas de formulações de colírios e de soluções para injeção subconjuntival⁷.

Amicacina colírio a 5% - 50 mg/ml - use uma ampola de 500 mg/ 2 ml de amicacina. Complete o volume para 10 ml, com solvente. Estabilidade de 30 dias, em geladeira. – **subconjuntival – 25 mg** – aspire 0,5 ml da ampola de 100 mg/2ml.

Anfotericina colírio a 0,1-0,5% - dissolva o conteúdo de um frasco-ampola de 50 mg em 10 ml de água destilada para injeção (colírio a 0,5%, 5 mg/ml). Aspire 1 ml do colírio a 0,5% e o complete o volume para 5ml (colírio a 0,1%, 1 mg/ml). Conserve em geladeira, ao abrigo da luz, renove cada 48 h.

Carbenicilina colírio a 0,5% - Primeiro dissolva o conteúdo do frasco-ampola com 1.000 mg de carbenicilina em 10 ml de água destilada para injeção (100 mg/ml). Aspire 1 ml desta solução e complete o volume para 20 ml com água destilada para injeção (colírio a 0,5%, 5 mg/ml). Estabilidade por 3 dias, em geladeira – **subconjuntival – 100 mg** – dilua um frasco ampola de 1g em 5ml de água esterilizada para injeção. Aspire 0,5 ml e você terá 100 mg.

Cefazolina colírio a 5% - dissolva o conteúdo do frasco ampola com 1 g (1.000 mg) de cefazolina em 20 ml de solvente para diluir a cefazolina (50 mg/ml). Estável por 4 dias, em geladeira. *Não use o solvente que acompanha o frasco-ampola para a via IM porque contém anestésico.* – **subconjuntival – 100 mg** – use um frasco-ampola de 1 g, dilua em 5 ml de solvente (200 mg/ml). Aspire 0,5 ml, você terá 100 mg.

Clindamicina colírio a 5% - complete o volume de uma ampola de 300 mg/2ml com 4 ml de solvente (50 mg/ml). Estável por 4 dias, em geladeira.

Gentamicina colírio a 2% - complete o volume de uma ampola de 80 mg/2ml para 4 ml, com o solvente (20mg/ml). Estável por 30 dias, em geladeira - **subconjuntival - 20 mg** - use uma ampola de 80 mg/ 2ml. Aspire 0,5 ml (20 mg).

Methicillin colírio a 5% - dissolva o conteúdo de um frasco-ampola de 1.000 mg de methicillin em 20 ml de solvente (50 mg/ml). Estável por 4 dias, em geladeira. – **subconjuntival – 100 mg** – use um frasco-ampola de 1g, dilua em 5 ml de solvente (200 mg/ml). Aspire 0,5 ml e você terá 100 mg.

Polimixina B colírio 10.000 U/ml - dissolva o conteúdo de um frasco ampola de 500.000 U em 10 ml de solvente (50.000U/ml). Aspire 1ml desta solução e complete com solvente para 5ml (10.000 U/ml). Renove cada 24 h, conserve em geladeira.

Ticarcilina colírio a 0,6% - dissolva um frasco-ampola com 1.000 mg de ticarcilina com 20 ml de solvente (50 mg/ml). Aspire 1,3 ml desta solução e complete o volume para 8,3 ml (6,02 mg/ml). Renove a cada 24 h, conserve em geladeira - **subconjuntival - 100 mg** – use um frasco-ampola de 1g, dilua em 5 ml de solvente (200 mg/ml). Aspire 0,5 ml e você terá 100 mg.

Tobramicina colírio a 0,2% - dissolva o conteúdo de uma ampola de tobramicina de 75 mg/1,5 ml em 2,25 ml de solvente para injeção (20 mg/ml). Estável por 4 dias, em geladeira - **subconjuntival 20 mg** - use uma ampola de 1,5 ml com 75 mg de tobramicina. Aspire 0,4 ml, e você terá 20 mg.

Vancomicina colírio a 5% - dilua o conteúdo de um frasco-ampola de 500 mg em 10 ml de água destilada para injeção (50 mg/ml). Estável por 4 dias, em geladeira – **subconjuntival 25 mg** – use um frasco-ampola de 500 mg. Dilua em 10 ml de água destilada para injeção (50 mg/ml). Aspire 0,5 ml, você terá 25 mg.

Não esquecer de avaliar e corrigir quaisquer anormalidades na posição ou na função das pálpebras, assim como, instituir cicloplegia e midríase para aliviar a dor e a inflamação.

O uso de inibidores enzimáticos em ceratite bacteriana é controverso. O uso tópico de corticóide pode ser considerado em casos de necrose estromal com controle aparente da replicação do(s) organismo(s) envolvido(s). Inicialmente deve ser administrado em baixas concentrações por 1 a 2 dias para testar efeitos adversos e aumentado, posteriormente, se necessário⁹.

Sinais e sintomas de melhora devem ser avaliados, considerando-se: diminuição da dor, diminuição da densidade de infiltrado e do edema estromal, reepitelização, margens de aspecto mais delimitado e diminuição da reação da câmara anterior. A terapêutica antibacteriana deve ser mantida por 10 a 14 dias¹³.

Falta de resposta terapêutica - Se a ceratite progride a despeito da terapêutica agressiva, considerar como possíveis agentes etiológicos: bactéria atípica, fungo, herpes e outras causas não infecciosas. Infecções mistas e superinfecções podem, também, ocorrer. Frente a piora abrupta do quadro clínico, colher material para novo exame laboratorial. A persistência de inflamação pode levar a alterações estruturais importantes representadas por opacificação corneana, desorganização do segmento anterior, glaucoma secundário, extensão escleral, perfuração corneana e endoftalmite⁹.

Em casos de descemetocle, perfuração ou progressão da ceratite, terapias cirúrgicas como uso de adesivo tecidual, retalho conjuntival e transplante de córnea podem ser utilizadas¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, Foster Rk. Ulcerative keratitis associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 1986;101:429-33.
2. Alves, MR, Kara José N. Resposta corneana às infecções. In Belfort RB, Kara José N. *Córnea Clínica-cirúrgica*. São Paulo, Roca, 1996, pp.163-71.
3. Aswad MI, Jonh T, Barza M. Bacterial adherence to extend-wear soft contact lenses. *Ophthalmology* 1990;97:296-302.
4. Aswad MI, Barza M, Baum J. Effect of lid closure on contact lens-associated *Pseudomonas* Keratitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1667-70.
5. Baum J, Panjwani N. Adherence of *Pseudomonas* to soft contact lenses and cornea: mechanisms and prophylaxis. In Cavanah HD, ed. *The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York, Raven Press, 1988, pp. 301-7.
6. Glasser DB, Baum J. Pathogenesis of corneal and conjunctival infections. In: Tabbara KF, Hyndrick RA. ed *Infections of the eye*. Boston, Little, Brown, 1986, pp.45-62.
7. Coutinho D. *Terapêutica Ocular*. Rio de Janeiro, Rio Med Livros, 1994, pp.167-75.
8. Chusid, MJ, Davis, SD. Pathogenesis of corneal and conjunctival infections. In: Tabbara KF, Hyndrick RA. ed *Infections of the eye*. Boston, Little, Brown, 1986, pp.45-62.
9. Kaufman HE, Barron BE, McDonald MB, Kaufman SC. *Bacterial Keratitis. Companion Handbook to the Cornea*. Butterworth, Heinemann, Boston, 2000, pp.91-141.
10. Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis: Part 1: Epidemiology. *Cornea*, 1997;16:125-13.
11. Lima Filho AA, Yu MCZ; Lima ALH: Técnicas de diagnóstico laboratorial em Oftalmologia. In Lima, ALH, Dantas ACN, Alves MR. *Doenças Externas Oculares e Córnea*. Rio De Janeiro, Cultura Médica, 1999, pp.128-54.
12. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med*, 1989;321:779-83.
13. Sato HS; Lima ALH: Doenças microbianas e infecciosas parasitárias. In Lima ALH, Dantas MCN, ALVES, MR. - *Doenças Externas Oculares e Córnea*. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1999, pp.168-87.
14. Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC. The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med*, 1989;321:773-8.
15. Stein R, Stein, H, Rao, G. Contact Lens Complications. In Kastl, Pr Ed *Contact Lenses . The CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice*. Vol III, Iowa, Kendall/Hunt, 1995, pp. III1-III17.
16. Wakisaka E, Ferreira ME, Rocha FJ, Freitas DL, Lima ALH. Cultura de material provindo de úlcera de córnea em laboratório de referência. *Arq Bras Oftalmol* 1990;53:193-8.

IX Simpósio da Sociedade Brasileira de Glaucoma

7 a 9 de Junho de 2001

Minascentro - Belo Horizonte - MG

INFORMAÇÕES: Consult Comunicação e Marketin
Av. Augusto de Lima, 479 - Cj. 1611
CEP 30190-000 - Belo Horizonte - MG
Telefax: (00xx31) 3274-1550
E-mail: comunica@consultcom.com.br
<http://www.cbo.com.br/abo>