

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Marina Vaz Miranda

**CERATITE CAUSADA POR FUNGOS OPORTUNISTAS E EMERGENTES**

Florianópolis,  
2020

Marina Vaz Miranda

**CERATITE CAUSADA POR FUNGOS OPORTUNISTAS E EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito necessário para a conclusão do curso de graduação em farmácia.

Orientador: Prof. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis,

2020

Marina Vaz Miranda

## **CERATITE CAUSADA POR FUNGOS OPORTUNISTAS E EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito necessário para a conclusão do curso de graduação em farmácia.

### **Banca Examinadora:**

---

**Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos**

Orientador

---

**Prof.<sup>a</sup> Ms. Sara Leticia Kretzer**

Membro da banca

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Iara Fabricia Kretzer**

Membro da banca

Florianópolis, 10 de Dezembro de 2020.

## RESUMO

**Introdução:** A ceratite infecciosa é um processo inflamatório da córnea, sendo atualmente uma das principais causas de perda da acuidade visual até cegueira não reversível a nível mundial. Os principais agentes etiológicos envolvidos são os fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Candida*. Além dos agentes etiológicos mais prevalentes, são atribuídos a casos de ceratite fúngica mais de 60 agentes etiológicos. **Objetivo:** Revisar os casos de ceratite no Brasil e no mundo nos últimos 10 anos, bem como as opções terapêuticas e os métodos de diagnóstico laboratorial disponíveis. **Metodologia:** foi realizada revisão bibliográfica de artigos científicos das bases de dados Scielo, LILACS, ScienceDirect e PubMed, no período entre 2010 e 2020. **Resultados:** quase todos os casos apresentaram algum fator de risco, e os mais prevalentes foram trauma ocular de origem vegetal, uso de lentes de contato e cirurgia ocular. A maioria dos casos resultou em alguma seqüela, como redução da acuidade visual, e em muitos casos as seqüelas foram mais graves, como ceratoplastia. Dos casos clínicos de ceratite selecionados neste trabalho, a maioria foi causada por fungos considerados agentes etiológicos raros. A cultura e o exame direto são o padrão ouro no diagnóstico nas ceratomicoses, mas atualmente os métodos moleculares são muito utilizados visando maior agilidade no diagnóstico, o que é fundamental para o sucesso do tratamento. O tratamento é baseado no uso de antifúngicos tópicos. Natamicina é o mais utilizado e possui amplo espectro de ação, mas tem baixa penetração através do epitélio da córnea. Anfotericina B e voriconazol são outras opções muito utilizadas, e o voriconazol tem ganhado popularidade como primeira escolha no tratamento. Há outras opções terapêuticas disponíveis visando contornar as dificuldades referentes a baixa disponibilidade dos antifúngicos, entre elas o uso de injeções intraestromais e intracamerais, nanopartículas e *Corneal Cross-Linking*. **Considerações finais:** O tratamento das ceratomicoses no geral, destacando-se os casos relacionados a fungos raros em que tratamento não é bem estabelecido e há pouca informação disponível na literatura, é um desafio. Existe a demanda por antifúngicos mais eficazes. Considerando-se as dificuldades no tratamento, as seqüelas e alta morbidade da ceratite fúngica, fica evidente a necessidade de ser estudada na formação dos profissionais da saúde, como os farmacêuticos

**Palavras-chave:** Ceratomicose. Ceratite fúngica. Fungos oportunistas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infectious keratitis is an inflammatory process of the cornea, and it's currently one of the major causes of visual impairment and blindness worldwide. The main etiologic agents are *Aspergillus*, *Fusarium* and *Candida*. Besides the most common pathogens, there are over 60 etiologic agents that can cause keratitis. **Objective:** study fungal keratitis cases in Brazil and worldwide in the last 10 years, along with the available therapeutic options and diagnosis methods. **Methodology:** bibliographic revision was performed in the following data bases: Scielo, LILACS, ScienceDirect and PubMed, between 2010 and 2020.

**Results:** Almost all cases were related to some risk factor, such as ocular trauma with a vegetable matter, use of contact lens and eye surgery. Most cases ended up with some kind of sequel, mostly visual impairment, and many cases had worst outcomes such as keratoplasty. Most of the selected case reports in this work were about fungal keratitis caused by rare fungi. Culture and direct examination are the golden standard in keratomycosis diagnosis, but currently molecular methods are used in many cases aiming a faster diagnosis, which is essential for a successful treatment. The treatment for fungal keratitis is based on topical antifungal drugs. Natamycin is the most commonly used drug, and have a broad spectrum of action, but it's ocular penetration is low. Amphotericin B and voriconazol are other options, and voriconazol has gained popularity as a first choice of treatment and was the most used drug at the selected case reports in this work. Other options for treatment are available, aiming to overcome the difficulties related to low bioavailability of the available antifungal drugs, such as intrastromal and intracameral injections, nanoparticles and corneal cross-linking. **Final considerations:** Treatment of fungal keratitis in general, especially the cases related to rare fungi, whose treatment is not well established and there is a lack of information on the literature, is a challenge. There is a demand for more effective antifungal drugs. Considering the difficulties in treatment, the sequelae and high morbidity of fungal keratitis, it is evident the importance of its knowledge by health professionals, such as pharmacists.

**Keywords:** Keratomycosis. Fungal keratitis. Opportunistic fungi.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Aspecto clínico de ceratite fúngica.

**Figura 2** – Origem dos casos por continente.

**Figura 3** – Rotas de administração ocular de medicamentos.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1** – Resumo dos casos de ceratites fúngicas no mundo.

**Quadro 2** – Resumo dos casos de ceratites fúngicas no Brasil.

**Quadro 3** – Principais antifúngicos usados no tratamento das ceratites fúngicas.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC – Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos

TSA – Ágar triptona de soja

CIM – Concentração inibitória mínima

PCR – Reação em cadeia da polimerase

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSAEK – *Descement stripping endothelial keratoplasty*

LASIK – *Laser-Assisted in Situ Keratomileusis*

CXL – *Corneal Cross-Linking*

rDNA – DNA ribossomal

HIV – *Human immunodeficiency virus*

BHI – *Brain Heart Infusion*

SMILE – *Small Incision Lenticule Extraction*

PHMB – Polihexametileno Biguanida

PDA – Potato dextrose agar

MLST – *Multilocus Sequence Typing*

ITS – *Internal Transcribed Spacer*

PCR-HRM – High Resolution Melt Polymerase Chain Reaction

DHA – Ensaio de hibridização *dot*

IVCM – microscopia confocal *in vivo*

*TS-IVCM* – Microscópio confocal *in vivo tandem scanning*

*SS-IVCM* – Microscópio confocal *in vivo slit scanning*

*LS-IVCM* – Microscópio confocal *in vivo laser scanning*

FDA – *Food and Drug Administration*

NTM – Natamicina

AMB – Anfotericina B



VCZ – Voriconazol

ICZ – Itraconazol

FCZ – Fluconazol

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 JUSTIFICATIVA.....	14
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 OBJETIVO GERAL.....	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4 METODOLOGIA.....	16
4.1 FONTES UTILIZADAS.....	16
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	16
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	16
5 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
5.1 DIAGNÓSTICO DAS CERATITES.....	17
5.2 TRATAMENTO DAS CERATITES.....	21
5.2.1 Antifúngicos.....	24
5.2.2 Formas de administração de medicamentos.....	28
5.3 FATORES DE VIRULÊNCIA.....	30
5.4 CASOS CLÍNICOS.....	31
5.4.1 Casos no Mundo.....	31
5.4.2 Casos no Brasil.....	66
5.5 DISCUSSÃO.....	70
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76

## 1 INTRODUÇÃO

A ceratite infecciosa é um processo inflamatório da córnea sendo que atualmente é uma das principais causas de perda da acuidade visual até cegueira não reversível a nível mundial. Os fungos são apontados como agentes etiológicos em até 60% dos casos, dependendo da localização geográfica. Nos países de clima tropical são mais prevalentes, principalmente nas zonas rurais, considerando que um dos principais fatores de risco é o trauma de origem vegetal. (MELLADO et al., 2013)

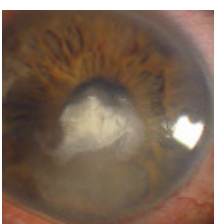
Os principais agentes etiológicos envolvidos são os fungos filamentosos do gênero *Aspergillus* e *Fusarium*. Quanto às leveduras, o gênero *Candida* está entre os principais, relacionado a fatores de risco como o comprometimento da superfície da córnea. (MELLADO et al., 2013)

Alguns fatores de risco relacionados ao aumento na incidência de casos de ceratomicoses são o uso irrestrito de antibióticos de amplo espectro, corticoides tópicos, lentes de contato, cirurgias oculares prévias e imunossupressão causada por doenças ou medicação. Ressalta-se o uso de lentes de contato, o qual afeta pacientes imunocompetentes.(MULLER et al., 2012).

Em 2006 o CDC (Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos) confirmou um surto de ceratite fúngica causada por *Fusarium* associado ao uso de uma solução para lentes de contato em 164 pacientes, dos quais 55 precisaram ser submetidos a transplantes de córnea. (PÉREZ DÍAZ et al., 2013).

A sintomatologia comumente é indistinguível de ceratites de origem viral, bacteriana ou parasitária, porém alguns sinais podem auxiliar sua identificação, tais como: lesão corneana de aspecto seco causada por fungos filamentosos (Figura 1), margens não hifadas, definidas, mostrando infiltrado denso no caso das leveduras. No geral a reação inflamatória apresenta início insidioso e a área de necrose aumenta conforme a lesão evolui e os fungos se aprofundam no tecido. (CARDOSO ESPÍNDOLA et al., 2011).

Figura 1 – Aspecto clínico de ceratite fúngica



Fonte: MITANI et al. (2014).

São descritos alguns elementos que podem ser visualizados ao exame clínico que facilitam a identificação da ceratite causada por fungos, apresentando um quadro de curso indolor, com lesão corneal com margens irregulares em forma de pena e lesões satélite. (MELLADO et al., 2013).

Além dos agentes etiológicos mais prevalentes já citados, são atribuídos à casos de ceratite fúngica mais de 60 agentes etiológicos. (ZOPPAS et al., 2018). Um estudo de Porto Alegre observou o predomínio de *Aspergillus*, seguido de *Fusarium*, isolando também *Pseudallescheria boydii*; *Alternaria* spp; *Paecilomyces lilacinus* e *Candida albicans*. (CARDOSO ESPÍNDOLA et al., 2011).

As ceratomicoses apresentam alta incidência em países em desenvolvimento. (MARUJO et al., 2013). No entanto, poucos estudos abordam de maneira sistemática a doença no Brasil.

Um estudo retrospectivo com dados coletados do Laboratório de Microbiologia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo de 2005 a 2009, revelou que dos 1468 casos de ceratite infecciosa encontrados, 7% foram causados por fungos. Dentre estes os agentes mais prevalentes foram fungos filamentosos. *Fusarium* sp, representou 58.6% das ceratomicoses causadas por fungos filamentosos, seguido por *Paecilomyces* sp (8.6%), *Aspergillus* sp (7.8%), *Colletotrichum* sp (4.3%) e *Scedosporium* sp (3.4%). Além destes, 20% foram causados por fungos filamentosos de outros gêneros. (MARUJO et al., 2013).

Outro estudo brasileiro, de 2018, avaliou a susceptibilidade de 105 cepas, de origem clínica ou ambiental, de *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus flavus* à antifúngicos como anfotericina B e azóis. Das amostras de *A. fumigatus*, 20 a 25% se mostraram resistentes ao itraconazol. Quanto ao voriconazol, mostrou boa atividade contra ambos. O posaconazol também demonstrou boa atividade contra as duas espécies de *Aspergillus*, exceto por seis cepas de *A. fumigatus*. O estudo alerta para a importância de uma investigação detalhada da susceptibilidade de *Aspergillus* provenientes de diferentes regiões do Brasil aos antifúngicos. (DENARDI et al., 2018)

TABATABAEI et al. (2018) relatam dois casos de ceratite fúngica em trabalhadores rurais causados por fungos filamentosos raros: *Pseudallescheria boydii* (*P. boydii*) e *Colletotrichum coccodes*, identificados por meio de cultura. O estudo aponta a importância do diagnóstico correto para estabelecer o tratamento apropriado, considerando a susceptibilidade dos agentes etiológicos ao antifúngico utilizado na terapêutica.

O diagnóstico micológico é feito pela análise do exame direto e cultura. No caso do *Colletotrichum coccodes*, é difícil a diferenciação do *Fusarium* devido à semelhança entre os conídeos. No exame direto do material biológico são encontradas hifas hialinas septadas e anfotericina B é o tratamento de escolha para casos de *Colletotrichum coccodes*. (TABATABAEI et

al., 2018).

O diagnóstico das ceratites fúngicas é desafiador para os profissionais da área, este envolve raspado de córnea, sendo realizada pesquisa direta e cultura, cujo resultado costuma demorar alguns dias. À partir do material biológico são feitos exames histopatológicos. (SIDRIM & ROCHA, 2004). O fácil acesso e disponibilidade em países em desenvolvimento, que possuem maior incidência de ceratomicoses, estão entre as vantagens do exame direto com hidróxido de potássio (KOH) 10%. O cultivo do fungo é o padrão ouro no diagnóstico das ceratomicoses. Os meios de cultura mais utilizados são ágar Sabouraud dextrose e ágar sangue, e a principal desvantagem do método é a demora nos resultados. (MELLADO et al., 2013).

Técnicas como métodos moleculares e microscopia confocal *in vivo*, que produz imagens em tempo real da córnea, tem sido desenvolvidas para agilizar o diagnóstico. (MAHMOUDI et al., 2018). A microscopia confocal *in vivo* é uma técnica que tem emergido como método diagnóstico de condições relacionadas à córnea, e sua natureza não invasiva e rapidez no diagnóstico são características que evidenciam seu potencial no diagnóstico das ceratomicoses (VADDAVALLI et al., 2011). A técnica é uma ferramenta valiosa para o diagnóstico em locais onde o custo não é um problema na investigação das ceratites infecciosas. (THOMAS et al., 2012)

Diversos métodos moleculares têm sido utilizados para identificar e detectar a presença de fungos. PCR é um exemplo de método molecular muito utilizado no diagnóstico, através da amplificação de sequências do DNA do fungo para identificá-lo. Trata-se de um método rápido e altamente sensível. Outro exemplo é o sequenciamento de DNA, que é o padrão ouro entre os métodos moleculares, capaz de distinguir espécies rapidamente, além de identificar espécies clinicamente raras. Apesar das vantagens, a técnica requer profissionais experientes e equipamentos dispendiosos, assim, é mais utilizada na pesquisa do que na prática clínica (NIU et al., 2019).

Atualmente, tecnologias baseadas em amplificação do ácido nucleico, como PCR, tem sido usadas rotineiramente nos grandes laboratórios de pesquisa e centros de diagnóstico, com o objetivo de procurar pela presença de DNA de microorganismos difíceis de isolar em cultura. Apesar disso, nos laboratórios de menor porte, onde a experiência com diagnóstico molecular é limitada, tais tecnologias são pouco utilizadas (THOMAS et al., 2012).

Tendo em vista a dificuldade encontrada no diagnóstico laboratorial, alguns aspectos devem ser levados em conta visando auxiliar na agilidade do mesmo, tais como: epidemiologia, local, ocorrência de traumas, época do ano e profissão. Bem como características particulares das lesões fúngicas. (MULLER et al., 2012).

A escolha do tratamento depende da susceptibilidade do agente etiológico ao antifúngico

utilizado e ao grau de invasão do fungo no tecido ocular. O tratamento com antifúngicos pode ser mantido por períodos de até 12 semanas ou mais. (SIDRIM & ROCHA, 2004), e usualmente é iniciado com o uso de antifúngicos tópicos. Natamicina (NTM) é a primeira escolha de tratamento, é eficaz e tem amplo espectro de ação, mas baixa penetração ocular. Outras alternativas muito utilizadas são o voriconazol (VCZ), que tem melhor penetração ocular, e anfotericina B (AMB). (MAHMOUDI et al., 2018).

Também são utilizados antifúngicos por via oral, associados a medicação tópica, no tratamento das ceratomicoses. São recomendados para casos mais graves, com úlceras maiores, hipópion ou envolvimento da câmara anterior. Apesar disso, os estudos clínicos randomizados atuais não observam benefício em seu uso em relação a medicação tópica apenas. (MELLADO et al., 2013). Alguns dos antifúngicos sistêmicos mais utilizados são os azóis, incluindo cetoconazol, itraconazol (ICZ), fluconazol (FCZ) e voriconazol. (SAHAY et al., 2019)

É importante iniciar o tratamento o mais rápido possível. A terapia antifúngica precoce visa evitar as complicações visuais que esta infecção pode acarretar, o que representa um desafio considerando a baixa efetividade dos antifúngicos disponíveis, à penetração mínima da medicação tópica e à capacidade dos fungos de penetração profunda no estroma, membrana descendente e câmara anterior. (MELLADO et al., 2013)

## 2 JUSTIFICATIVA

Ceratomicoses são causadas por diversos fungos com sintomas clínicos semelhantes a outros patógenos de difícil identificação, com características epidemiológicas e clínicas pouco claras e específicas, com destaque para os fungos considerados emergentes, que apresentam relatos escassos na literatura.

A diversidade de agentes etiológicos de ceratomicoses existentes indica, sobretudo em países onde a infecção é mais prevalente, a necessidade de considerar a possibilidade de outros agentes etiológicos além dos mais prevalentes.

Casos como os apresentados no estudo iraniano de 2018 (TABATABAEI et al., 2018) revelam a necessidade do diagnóstico de fungos emergentes, devido a suas características particulares de susceptibilidade aos antifúngicos que influenciam no sucesso do tratamento.

Tendo em vista a importância do diagnóstico precoce para evitar complicações visuais, bem como as dificuldades enfrentadas pelos profissionais na identificação dos patógenos aliado a inefetividade dos antifúngicos disponíveis, a ceratite micótica se torna um problema de saúde pública.

Enfatiza-se que a escolha do tratamento depende da susceptibilidade do agente etiológico ao antifúngico selecionado e grau de invasão do fungo no tecido ocular. Portanto, estabelecer um método rápido e específico para diagnosticar as ceratomicoses, bem como estudar e compreender os aspectos etiológicos e epidemiológicos característicos, são aspectos significativos para o diagnóstico, tratamento efetivo e prognóstico após recuperação.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão bibliográfica narrativa descritiva das ceratites de origem micótica causadas por fungos oportunistas e emergentes.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura sobre ceratites de origem micótica causados por fungos oportunistas e emergentes no Brasil e no mundo nos últimos 10 anos.
- Revisar os métodos de diagnóstico laboratorial disponíveis para os fungos oportunistas e emergentes causadores de ceratites micóticas.
- Descrever as opções terapêuticas para tratar as ceratites de origem micótica causadas por fungos emergentes e susceptibilidade aos antifúngicos dos agentes etiológicos



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 FONTES UTILIZADAS**

Para realizar a revisão bibliográfica dos casos de ceratite de origem micótica causados por fungos oportunistas e emergentes foi realizada pesquisa bibliográfica nos portais dos periódicos Scielo, LILACS, ScienceDirect e PubMed. Foi feita leitura, análise e discussão das publicações. O intervalo de pesquisa compreendeu o período entre 2010 e 2020. As palavras chave selecionadas foram “fungal keratitis”, “ceratite fúngica”, “fungos oportunistas”, “opportunistic fungi”, “diagnóstico laboratorial” e “laboratory diagnosis”.

### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES**

Foram incluídas publicações em inglês, português e espanhol que tratem de casos de ceratite de origem micótica causada por fungos oportunistas e emergentes, que possibilitem alcançar os objetivos propostos.

### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES**

Foram excluídas publicações não relacionadas aos objetivos propostos, que tratem de casos em animais, casos com foco em histopatologia, bem como publicações fora do período de tempo estipulado pela pesquisa.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 DIAGNÓSTICO DAS CERATITES

A maioria (65%) dos casos clínicos selecionados neste trabalho utilizou outra técnica além da cultura e exame direto para auxiliar no diagnóstico, destacando-se os métodos moleculares, sobretudo sequenciamento de DNA, mas também PCR, microscopia confocal, análise filogenética, análise metagenômica e tomografia óptica.

A rapidez no diagnóstico das ceratomicoses aumenta a chance de uma recuperação sem sequelas. (THOMAS et al., 2013). O padrão ouro no diagnóstico de ceratite fúngica consiste em cultura e exame direto, com a visualização de elementos fúngicos ao microscópio. Para agilizar o diagnóstico, considerando a demora nos resultados da cultura, são utilizados outros métodos, como técnicas moleculares e microscopia confocal *in vivo*, que permite a visualização de imagens em tempo real do tecido da córnea (MAHMOUDI et al., 2018).

Diante da grande diversidade de agentes etiológicos e a crescente resistência aos antifúngicos observada em algumas espécies, métodos moleculares que forneçam uma correta identificação e testes de susceptibilidade aos antifúngicos permitem a obtenção de informações importantes para o tratamento (MAHMOUDI et al., 2018). Apesar disso, métodos moleculares não estão disponíveis a todos os pacientes afetados por úlceras na córnea, por conta do seu custo superior aos outros métodos, que são mais acessíveis. Embora a cultura demande tempo, o exame direto fornece resultados rápidos, permitindo o início do tratamento empírico. (BHARATHI et al., 2006).

#### Exame direto

O exame direto do raspado da córnea utilizando 10% de hidróxido de potássio (KOH) para procurar por elementos fúngicos é um método rápido e acessível para o diagnóstico de ceratomicoses. A utilização da coloração de Gram também é útil para o diagnóstico, embora menos sensível (BHARATHI et al., 2006).

Os valores de sensibilidade de ambas as técnicas podem variar. A sensibilidade do exame direto pode ser afetada negativamente devido a uma baixa quantidade de material de raspado de córnea, pelo tamanho reduzido da úlcera ou falta de experiência do observador ao microscópio.

(BHARATHI et al., 2006). A sensibilidade da coloração por Gram também pode variar. Elementos fúngicos filamentosos tendem a ser Gram-positivos, mas isto não se aplica a todos os filamentos. (MAHMOUDI et al., 2018).

Outras técnicas de coloração também são utilizadas com diferentes especificidades e sensibilidades, como Giemsa, Hematoxilina-eosina, ácido periódico-Schiff, metenamina de prata de Grocott-Gomori e branco de calcoflúor. Trata-se de métodos que podem ser úteis, mas que dependem de instrumentos específicos, que nem sempre estão disponíveis e podem não ter um bom custo-benefício, além de demandar tempo. (BHARATHI et al., 2006).

## Cultura

O cultivo do fungo é o padrão ouro no diagnóstico de ceratomicoses, apesar da demanda de tempo que pode atrasar o tratamento. (WU et al., 2016). O método possui elevada especificidade, mas a sensibilidade é limitada (até 50% de sensibilidade). Os meios de cultura mais utilizados são ágar Sabouraud dextrose, numa temperatura de incubação de 22-25 °C e ágar sangue, incubando a 37 °C. O método é simples e de baixo custo, permite detectar infecções mistas de fungos e bactérias, possibilita a diferenciação entre fungos filamentosos e leveduras, permite a identificação presuntiva de alguns agentes etiológicos comuns, possibilita o isolamento de fungos para análise morfológica, métodos moleculares e testes de susceptibilidade aos antifúngicos. (MAHMOUDI et al., 2018).

Algumas das desvantagens existentes no método da cultura, além da baixa sensibilidade, são: demanda de tempo (pode levar semanas dependendo do fungo), possibilidade de falso negativo (devido à baixa quantidade do espécime, uso prévio de antibióticos ou infecção profunda da córnea), falso positivo (fungos contaminantes ambientais não-relacionados a infecção) e a necessidade de um profissional experiente para realizar o diagnóstico. É preciso interpretar com cautela os resultados da cultura, considerando a natureza ubíqua da maioria dos fungos causadores de ceratomicoses. (MAHMOUDI et al., 2018).

O resultado do crescimento no meio de cultura é considerado significativo se o crescimento ocorrer em mais de uma ocasião, se ocorrer no estriado em forma de C (o material do raspado é usualmente inoculado no meio de cultura através de estriados no formato de múltiplos Cs) mais do que no meio de cultura e se o resultado for consistente com os achados no exame direto. (THOMAS et al., 2013).

## Métodos moleculares

Diversos métodos baseados em PCR, têm sido utilizados além da cultura, buscando a rápida detecção e identificação dos fungos. Apesar disso, ainda é necessário realizar estudos visando a avaliação e padronização desses métodos. Os métodos moleculares são rápidos e permitem a detecção de pequenas quantidades de DNA alvo, mesmo tratando-se de elementos fúngicos mortos, incapazes de crescimento em cultura. (MAHMOUDI et al., 2018). Entretanto, esses métodos são dispendiosos e não são acessíveis a todos os laboratórios. Considerando o impacto do diagnóstico rápido no sucesso do tratamento das ceratomicoses, fica clara a necessidade do desenvolvimento de métodos rápidos, sensíveis, não invasivos e mais acessíveis para o diagnóstico eficaz. (WU et al., 2016).

As diversas técnicas existentes permitem diferentes resultados. Alguns métodos, baseados em *primers* panfúngicos, são capazes de detectar a presença de fungos, mas não de identificá-los, enquanto que outros métodos moleculares são capazes de identificar a espécie do agente etiológico. (MAHMOUDI et al., 2018).

O sequenciamento de genes amplificados constitui o padrão ouro da identificação de fungos. O alvo mais comum é o complexo de genes do DNA ribossomal, o qual não possui resolução para todas as espécies. Nesse aspecto, observa-se que são necessários mais estudos, para definir os melhores genes para os diversos gêneros e espécies. (MAHMOUDI et al., 2018).

O método mais utilizado nos relatos de casos é a PCR seguida de sequenciamento de DNA (MAHMOUDI et al., 2018). Uma variante desta técnica, bastante utilizada para a taxonomia fúngica, consiste na amplificação da região ITS (*Internal Transcribed Spacer*) do rDNA. Trata-se de uma região localizada entre os genes 18SrDNA e 28SrDNA, podendo ser amplificada por *primers* específicos (HILLIS & DIXON, 1991, apud MENEZES et al., 2010).

As regiões dos espaçadores ITS são frequentemente utilizadas na taxonomia de espécies e gêneros, pois ao contrário das regiões dos genes ribossomais, altamente conservadas dentro da espécie, estas podem variar intraespecificamente, na sequência de bases e no comprimento (GERBI, 1985, apud MENEZES et al., 2010). Assim, *amplicons* com regiões ITS podem ser utilizados na identificação de espécies de fungos através do sequenciamento de DNA, PCR multiplex ou hibridização. O limite de detecção da PCR é menor que o dos outros testes moleculares. (MENEZES et al., 2010)

PCR em tempo real é altamente eficiente no diagnóstico de ceratomicoses, mas requer um equipamento sofisticado. PCR-HRM (PCR em tempo real com fusão de alta resolução) é capaz de

detectar fungos, diferenciar leveduras de fungos filamentosos e distinguir entre espécies relevantes de leveduras. Ensaio de hibridização *dot* (DHA) é outra técnica altamente sensível capaz de desenvolver uma matriz de oligonucleotídeo para identificação da espécie do agente etiológico. A sensibilidade da maioria dos métodos genômicos é cerca de 90% ou mais, mas a especificidade pode variar entre 17% e 97% (KUO et al., 2019).

## Microscopia confocal

As infecções fúngicas na córnea podem se localizar a nível profundo no estroma. Assim, amostras retiradas no raspado de córnea podem possuir poucos espécimes, insuficientes para o sucesso do diagnóstico através de exame direto ou cultura. (MAHMOUDI et al., 2018).

O método da microscopia confocal *in vivo* (IVCM) é capaz de contornar essa limitação, fornecendo imagens em tempo real do tecido da córnea, a nível celular e microestrutural, possibilitando rápido diagnóstico de ceratomicoses. (MAHMOUDI et al., 2018). O método é uma ferramenta valiosa no diagnóstico. É um método não invasivo, possui valores de especificidade e sensibilidade consistentes com os métodos tradicionais, e permite a detecção de infecções profundas. Apesar das vantagens, existem algumas limitações, como a necessidade de um profissional experiente para realizar o diagnóstico, a necessidade de cooperação do paciente e a influência de cicatrizes da córnea no resultado (NIU et al., 2019).

Existem três tipos de microscópios confocais: microscópio confocal *in vivo tandem scanning* (TS-IVCM), microscópio confocal *in vivo slit scanning* (SS-IVCM) e microscópio confocal *in vivo laser scanning* (LS-IVCM) (MAHMOUDI et al., 2018). A microscopia confocal é capaz de identificar a presença de fungos filamentosos através da visualização de linhas altamente refletivas com numerosas ramificações interligadas, já as leveduras são visualizadas como depósitos hiperrefletivos ou pseudofilamentos. Entretanto, a acurácia depende da experiência do observador e a sensibilidade é moderada, em torno de 71.4% (KUO et al., 2019). A IVCM também é utilizada para monitorar a eficácia do tratamento, mas, devido à impossibilidade de identificar a espécie do agente etiológico, a cultura permanece o padrão ouro no diagnóstico de ceratite fúngica (MAHMOUDI et al., 2018).

O caso de ceratite causada por *Lasiodiplodia theobromae* descrito por Li e colaboradores demonstra a importância da microscopia confocal, tanto para o diagnóstico precoce antes dos resultados da cultura, quanto para avaliar a profundidade da infecção e monitoramento do progresso da doença. Além disso, a microscopia confocal pode ajudar a determinar o melhor momento para

iniciar o tratamento com corticosteroides após a ceratoplastia de acordo com a avaliação da erradicação do fungo (LI et al., 2016)

## 5.2 TRATAMENTO DAS CERATITES

A ceratite fúngica é uma doença infecciosa que pode danificar seriamente os olhos levando à perda da acuidade visual. Em 15 a 20% dos casos esse problema requer intervenção cirúrgica, como transplante de córnea ou enucleação do olho, além do risco de comprometimento da visão devido à falha no tratamento (SUN et al., 2018).

Os principais desafios no manejo da ceratite fúngica são as dificuldades técnicas e operacionais, para se determinar a sensibilidade aos antifúngicos e a baixa penetração ocular dos antifúngicos disponíveis, devido à falha na sua biodisponibilidade. Diante disso, é evidente a necessidade de se buscar novas opções de tratamento (SAHAY et al., 2019).

Atualmente estão disponíveis novos antifúngicos e sistemas de administração de medicamentos, como as nanopartículas. Outra opção, que pode ser eficaz em alguns casos de ceratite profunda ou refratária, é a administração de injeções intracamerais e intraestromais de antifúngicos (SAHAY et al., 2019).

O tratamento da ceratite fúngica consiste na utilização de medicamentos antifúngicos, terapia adjuvante e intervenção cirúrgica. Algumas medidas utilizadas na terapia adjuvante são: irrigação do olho com solução salina várias vezes ao dia, visando eliminar secreções e mediadores inflamatórios na superfície ocular; debridamento do infiltrado, a princípio realizado diariamente, depois duas vezes por semana, o qual reduz a carga infecciosa e a quantidade de tecido necrosado, aumentando a eficácia dos antifúngicos; interrupção no uso das lentes de contato e corticoides; uso de medicamentos ciclopégicos acompanhado de analgésicos por via oral, e educação do paciente quanto aos fatores de risco, para prevenir a sua recorrência (BOUCIER et al., 2017).

Algumas das intervenções cirúrgicas que podem ser utilizadas no tratamento de ceratite fúngica são: ceratectomia fotorrefrativa a laser *excimer* em casos de infecções no estroma anterior e transplante de córnea tectônica quando a infecção é grave e progressiva, provocando perfuração da córnea. (BOUCIER et al., 2017).

A ceratoplastia lamelar profunda também pode ser utilizada, mas o prognóstico deste procedimento é ruim, com risco de recorrência. Assim, é recomendado que se espere, pelo menos, 12 meses após a resolução da infecção, para realizar o procedimento. Outras opções incluem a utilização de cola de cianocrilato em perfurações de pequeno diâmetro e *cross-linking* de córnea,

utilizado em casos de fusão do estroma resistente ao tratamento, procedimento que segue em avaliação em casos de ceratite fúngica. Em alguns casos, quando a infecção ocorre após cirurgia refrativa, é necessário realizar a excisão do pedículo de LASIK (ceratomileuse local assistida por laser) infectado. Para os casos mais graves, restam as opções de retalho da conjuntiva e evisceração ou enucleação do olho (BOUCIER et al., 2017).

O *cross-linking* da córnea (CXL) é uma técnica inovadora cujo objetivo é aumentar a rigidez da córnea através da formação de ligações químicas entre as fibras de colágeno do estroma. Ela utiliza riboflavina, que é exposta à luz ultravioleta (UV-A) produzindo radicais livres. Além do aumento da rigidez da córnea, a riboflavina ativada por UV-A induz dano oxidativo ao DNA ou RNA dos patógenos e impede sua replicação. A técnica tem sido usada no tratamento de ceratocone e ceratite infecciosa. (WEI et al, 2019).

O papel do CXL no tratamento de infecções fúngicas ainda é incerto, possuindo evidências limitadas. Diversos estudos têm avaliado seu potencial. Esses autores demonstraram o sucesso da utilização dessa técnica associada ao uso de antifúngicos. Em um estudo com 41 pacientes diagnosticados com ceratite fúngica os pacientes foram divididos em dois grupos, um tratado apenas com medicamentos antifúngicos e o outro utilizando CXL além da medicação. Os resultados foram positivos já que foi observado que o uso de CXL acelerou o processo de cura das úlceras, reduziu o tempo de tratamento, a necessidade de medicação e cirurgias (WEI et al, 2019).

O sucesso do tratamento de ceratite fúngica com a técnica de CXL estaria relacionado a vários fatores. A infecção fúngica, além de ativar a resposta imune liberando mediadores inflamatórios como IL-6, IL-8 e MCP-1 também aumenta a atividade de enzimas como pepsina, tripsina e colagenase, digerindo o colágeno da córnea e provocando fusão e perfuração. Segundo Spoerl e colaboradores (2004), conforme citado por Wei e colaboradores (2019), CXL seria capaz de aumentar a resistência do colágeno contra a digestão enzimática. Além disso, essa técnica pode eliminar o agente infeccioso através de dano aos ácidos ribonucleicos e um efeito citotóxico direto sobre as células inflamatórias, reduzindo a reação inflamatória (WEI et al., 2019).

Recentemente, diversos artigos experimentais, estudos *in vivo* e relatos de caso demonstraram o efeito da combinação de raios ultravioleta e riboflavina contra bactérias e fungos. A digestão enzimática é um dos mecanismos utilizados pelos patógenos na fusão da córnea, e CXL é capaz de tornar a córnea mais resistente a este fenômeno. Após o tratamento CXL, os pacientes, incluindo o do relato de ceratite causada por *Acremonium* de Yagci e colaboradores, apresentam uma melhora na dor, o que poderia estar relacionado a uma redução na resposta nociceptiva dos nervos da córnea contra o processo inflamatório e infeccioso, talvez como um efeito direto da

riboflavina ou do procedimento de CXL. O início precoce do tratamento é importante, e sessões repetidas podem ser necessárias. No caso relatado por Yagci e colaboradores, o tratamento poderia ter sido iniciado mais cedo, mas a principal limitação do caso foi a ausência de microscopia confocal, que não estava disponível, a qual seria importante realizar antes e depois do procedimento para avaliar seu efeito. O caso é o primeiro a tratar ceratite causada por *Acremonium*, demonstrando sua eficácia, mas novos estudos são necessários para avaliar a susceptibilidade do fungo à técnica (YAGCI et al., 2016).

O tratamento medicamentoso de ceratite micótica é baseado sobretudo no uso de antifúngicos tópicos. Destes, o voriconazol, natamicina e anfotericina B são os únicos que mostram evidências suficientes quanto à sua eficácia, segurança e indicações clínicas. O tratamento costuma ser empírico, baseado nas impressões clínicas iniciais, gravidade da lesão e o resultado do exame microbiológico direto. (SAHAY et al. 2019).

Os benefícios do tratamento com antifúngicos orais são incertos, com evidências limitadas e, na prática, são utilizados em casos de envolvimento escleral e límbico, endoftalmite, casos pediátricos, casos refratários, úlcera corneana perfurada e após a realização de ceratoplastia. Outras vias, utilizadas no tratamento de ceratômico refratária ou profunda, são as injeções intrastromal e intracamerar (SAHAY et al. 2019).

Uma boa parte dos casos clínicos selecionados neste trabalho utilizou antifúngicos orais no tratamento (25 casos), muitos deles o voriconazol. Entretanto, um estudo clínico randomizado controlado com 2133 pacientes (MUTT II) concluiu que apesar da excelente penetração ocular do voriconazol oral, fornecendo níveis de antifúngico mais consistentes, sobretudo em infecções profundas, seu uso não apresenta vantagem com relação a medicação tópica apenas (PRAJNA et al., 2016). Um estudo dos mesmos autores realizado no ano seguinte considerou que nos casos de *Fusarium* seu uso apresenta benefícios e pode ser recomendado, em adição a natamicina tópica (PRAJNA et al., 2017).

Os principais antifúngicos utilizados, suas classes e mecanismos de ação são listados no quadro 3. Os mais utilizados, com eficácia *in vitro* demonstrada em diversos estudos, são os polienos, cuja associação com os azóis aparenta ser sinérgica *in vitro* (BOUCIER et al., 2017)



Quadro 3 – Principais antifúngicos usados no tratamento das ceratites fúngicas.

Classe	Mecanismo de ação	Exemplos
Polienos	Ligam-se aos esteróis (principalmente o ergosterol) da membrana celular dos fungos, provocando a formação de poros com permeabilidade alterada, levando à perda de componentes do citoplasma como íons monovalentes (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , H <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ) e pequenas moléculas orgânicas, causando a morte do fungo.	Anfotericina B 0,1% - 0,3%, natamicina 5%
Azóis	Inibem a enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilase, que age na conversão de lanosterol a ergosterol, afetando a função e a integridade da membrana, resultando em morte celular.	Miconazol 1%, econazol 2%, cetoconazol 1-2%
Triazóis	Mesmo mecanismo anterior	Fluconazol 0,2%, itraconazol 1%, voriconazol 1%
Pirimidinas	Interferem no metabolismo de pirimidinas, DNA, RNA e síntese de proteínas.	5-fluorocitosina
Equinocandinas	Inibem a enzima 1,3-beta-glucano sintase. A depleção na síntese de beta-glucano provoca aumento de permeabilidade celular e lise celular.	Caspofungina 0,5% e micafungina 0,1%

Fonte: BOUCIER et al. (2017), SAHAY et al.. (2019)

### 5.2.1 Antifúngicos

#### Natamicina

É o antifúngico tópico mais utilizado, com uma taxa de sucesso de 85 a 90%, sendo a primeira opção no tratamento de fungos filamentosos. Possui elevada atividade contra *Fusarium* e *Aspergillus* spp., sendo também utilizado no tratamento de ceratites por *Alternaria*, *Candida*, *Cephalosporium*, *Colletotrichum*, *Curvularia*, *Lasiodiplodia*, *Scedosporium*, *Trichophyton* e *Penicillium* spp. Induz uma resposta terapêutica superior ao fluconazol e similar ao voriconazol. (SAHAY et al., 2019)

Sendo um polieno, interage com o ergosterol da membrana celular dos fungos, mas ao contrário dos outros fármacos deste grupo, não forma poros na membrana. Seu mecanismo de ação está relacionado a uma ligação específica com o ergosterol afetando funções desempenhadas por ele, como fusão e fissão da membrana, relacionadas a processos como exocitose. (WELSCHER et al., 2007). Um estudo demonstrou o envolvimento da natamicina no bloqueio da fusão de vacúolos, resultados que sugerem um novo mecanismo de ação da natamicina, que envolve danos na fusão da membrana através de perturbação nas reações de pré-ativação dependentes do ergosterol que precedem a fusão da membrana (WELSCHER et al., 2010).

Assim como os outros antifúngicos tópicos, a natamicina não causa efeitos adversos graves, embora seu uso prolongado possa provocar irritação, vermelhidão, sensação de corpo estranho, queimação e olhos lacrimejantes (SAHAY et al., 2019).

#### Voriconazol

Voriconazol tópico tem uma taxa de sucesso entre 78 e 83%, sendo inferior nos casos de ceratites por *Fusarium*. Tem um amplo espectro de ação quando comparado aos outros azóis, e é ativo contra *Candida*, *Cryptococcus* spp, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. *Aspergillus* e fungos dimórficos, embora não tenha ação satisfatória contra *Mucorales*. Pode ser utilizado no tratamento de ceratites por alguns fungos que sejam resistentes a natamicina, anfotericina B, fluconazol e itraconazol. É um inibidor da 14  $\alpha$ -lanosterol demetilase, resultando em acumulação de 14 $\alpha$ -metil esteróis, o que reduz o nível de ergosterol, um componente essencial da parede celular dos fungos. Os seus efeitos adversos incluem distúrbios visuais, *rash* cutâneo, hepatotoxicidade e prolongamento do intervalo QT. Cerca de 30% dos pacientes apresentam alterações visuais transitórias logo após o uso. Sua utilização é contraindicada durante a gravidez devido a sua teratogenicidade, sendo classificado como categoria D pelo FDA. (SAHAY et al., 2019)

#### Anfotericina B

Foi o primeiro antifúngico a ser utilizado clinicamente no tratamento de ceratite fúngica, principalmente por leveduras, como *Cryptococcus* e *Candida* spp. Mas também tem atividade contra alguns fungos filamentosos como *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. (SAHAY et al., 2019). Um estudo clínico comparou o uso de anfotericina B tópica isolada versus associação com injeção subconjuntival de fluconazol em 48 casos de ceratite fúngica e concluiu que a associação foi mais eficaz. (MAHDY et al., 2010). A anfotericina B sistêmica apresenta toxicidade significativa, fazendo com que seu uso seja limitado ao ambiente hospitalar. Os efeitos adversos incluem risco de falência renal, desequilíbrio eletrolítico e hepatotoxicidade. É classificado como categoria B pelo FDA, sendo o antifúngico mais seguro para uso durante a gravidez (SAHAY et al., 2019).

## Cetoconazol

Possui atividade contra dermatófitos, leveduras (incluindo *Candida* spp) e fungos dimórficos, mas tem atividade limitada contra outros fungos filamentosos. Rajaraman e colaboradores, ao estudar 115 casos de ceratomicose, não observaram vantagem da associação com cetoconazol oral em relação ao uso apenas de natamicina (RAJARAMAN et al., 2015). Sharma e colaboradores, em um estudo com 50 pacientes compararam a eficácia do voriconazol oral e cetoconazol oral como adjunto no tratamento com natamicina tópica em ceratite fúngica grave, e concluíram que o voriconazol oral foi superior. (SHARMA et al., 2017)

Os efeitos adversos do cetoconazol oral incluem hepatotoxicidade, hiperglicemia, infertilidade em jovens, ginecomastia, anorexia, insônia, cefaleia, tontura, perturbações gastrointestinais, *rash* cutâneo, dermatite, urticária, alopecia, etc. É classificado como categoria C pelo FDA, sendo considerado teratogênico em estudos com animais em altas doses (SAHAY et al., 2019).

## Itraconazol

Itraconazol por via oral é pouco utilizado devido ao pobre espectro de ação, principalmente contra *Fusarium*. (MELLADO et al., 2013). É ativo contra a maioria das espécies de *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., tendo atividade mínima contra *Fusarium* spp. e *Mucorales*. Os efeitos adversos do itraconazol incluem cefaleia, distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e falência hepática. É teratogênico e classificado como categoria C pelo FDA (SAHAY et al., 2019).

## Fluconazol

É eficaz por via oral contra diversas espécies de *Candida*, exceto *Candida krusei*. Possui um espectro de ação limitado quando comparado aos outros triazólicos (SAHAY et al., 2019). O fluconazol por via oral tem o uso limitado como primeira linha, pois é efetivo contra *Candida* mas não contra fungos filamentosos. (MELLADO et al., 2013). Não é eficiente no tratamento de infecções por *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e *Mucorales*. Os efeitos adversos incluem gastrite, cefaleia e *rash* cutâneo, hepatotoxicidade e trombocitopenia. Não deve ser utilizado durante a gravidez, sendo classificado como categoria D pelo FDA (SAHAY et al., 2019).

## Equinocandinas

Possuem atividade potente contra muitas espécies de *Candida* e *Aspergillus*. Não são bem absorvidas pelo sistema gastrointestinal, estando disponíveis apenas em formulação parenteral. O uso de caspofungina tópica é recomendado para casos de ceratite fúngica refratária, causada pela

*Alternaria*. (SAHAY et al., 2019). A micafungina tem eficácia comprovada contra *Candida* e *Aspergillus*, incluindo o uso de formulação tópica em casos de *Candida* refratária a outros antifúngicos (MATSUMOTO et al., 2005). As equinocandinas possuem poucos efeitos adversos, como cefaleia, distúrbios gastrointestinais e aumento de enzimas hepáticas (SAHAY et al., 2019).

#### 5-Fluorocitosina

Possui um espectro de ação reduzido e pouca penetração ocular, assim seu papel no tratamento das ceratomicoses é limitado, pois não possui efeito apreciável contra *Fusarium* e *Aspergillus*. É eficaz contra *Candida* e *Cryptococcus* spp, sendo usada em combinação com anfotericina B devido à sua ação sinérgica (SAHAY et al., 2019).

Dos casos clínicos selecionados neste trabalho o antifúngico mais utilizado no tratamento foi o voriconazol, considerando o uso tópico, oral ou na forma de injeção (subconjuntival, intraestromal ou intracameral).

Natamicina tópica é o único antifúngico aprovado pelo FDA para o tratamento de ceratomicoses. Apesar do amplo espectro de ação, a natamicina possui baixa penetração através do epitélio da córnea. (SHARMA et al., 2017). Existe a demanda por um antifúngico mais eficaz no tratamento das ceratomicoses, levando em conta diversos relatos de falha no tratamento com a natamicina (SHARMA et al., 2015).

O voriconazol tem ganhado popularidade como primeira escolha no tratamento (PRAJNA et al., 2016), destacando-se os casos de ceratomicose resistente ou causado por espécies raras (THANATHANEE et al., 2017). O antifúngico é eficaz em casos de ceratite refratária causada por fungos filamentosos ou leveduras, com ou sem administração oral. Considerando a melhor penetração ocular do voriconazol, seu papel no tratamento das ceratomicoses é considerado promissor, possivelmente superior a natamicina. (PRAJNA et al., 2016),

Apesar das expectativas e resultados positivos observados experimentalmente e *in vitro*, os estudos clínicos randomizados controlados atuais continuam indicando a superioridade da natamicina (SHARMA et al., 2015), como o MUTT I, com 323 pacientes, que concluiu que a natamicina é mais eficaz que o voriconazol e apresenta menos efeitos adversos (PRAJNA et al., 2013), assim como no estudo realizado por Sharma e colaboradores com 118 pacientes (SHARMA et al., 2015). Diversos casos utilizaram os dois antifúngicos em associação. Segundo um estudo da autoria de Sharma e colaboradores com 40 pacientes, a associação é útil em casos de ceratite não responsiva a natamicina tópica (SHARMA et al., 2013).

### 5.2.2 Formas de administração de medicamentos

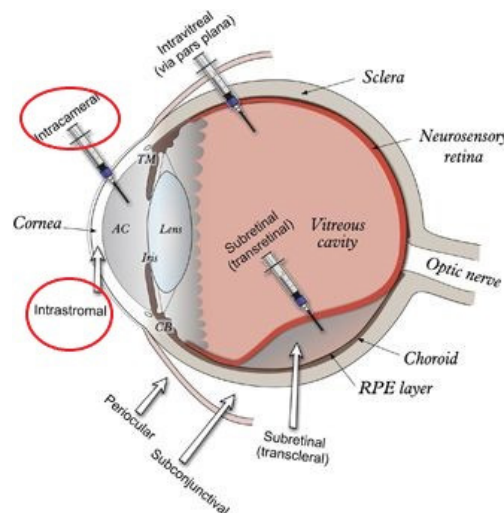
A limitada permeabilidade da barreira corneana é uma das limitações fisiológicas que afeta significativamente a extensão da absorção ocular de medicamentos. A baixa biodisponibilidade dos antifúngicos tópicos disponíveis se deve a rápida drenagem da medicação pela solução lacrimal e a baixa permeabilidade da córnea, que é formada por epitélio, endotélio e estroma, que constituem as principais barreiras da absorção. (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2019).

O epitélio em contato com a secreção lacrimal contém camadas celulares lipofílicas que atuam como barreira ao transporte de íons, enquanto suas junções funcionam como barreira contra pequenas moléculas. O estroma, que é uma camada altamente hidrofílica, constitui a maior parte da córnea. O endotélio é responsável por manter a hidratação da córnea (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2019).

Foram desenvolvidos métodos alternativos para a administração dos antifúngicos visando contornar as dificuldades enfrentadas nos casos de ceratite profunda, difíceis de tratar com medicação tópica e sistêmica. Injeções intracamerais e intraestromais são exemplos de administração direcionada, cuja principal vantagem é o acesso adequado ao local da infecção, além de garantir altas concentrações do antifúngico no local por evitar o metabolismo de primeira passagem pela esterase da córnea. Portanto, seu uso é uma opção a ser considerada como último recurso antes de ser necessária uma ceratoplastia (SAHAY et al., 2019).

A figura abaixo esquematiza algumas rotas de administração ocular de medicamentos, destacando-se as injeções intraestromais e intracamerais

Figura 3 – Rotas de administração ocular de medicamentos.



Dos casos clínicos selecionados neste trabalho, muitos (16 casos) utilizaram injeções no tratamento, 2 delas subconjuntivais, que atualmente são menos utilizadas (SAHAY et al., 2019), um deles intravítrea e o restante intracameral ou intraestromal. Injeções intraestromais garantem uma melhor biodisponibilidade do antifúngico, principalmente em casos de úlceras profundas, garantindo que a medicação chegue ao local da infecção sendo lentamente liberada (SAHAY et al., 2019). Guber e colaboradores descreveram três casos de ceratomicose resistentes ao tratamento. Os três casos foram tratados com sucesso com o uso de injeções intraestromais repetidas de voriconazol após debridamento da córnea, concluindo que estas são uma boa alternativa a ceratoplastia nos casos de ceratite resistente ao tratamento com antifúngicos tópicos, podendo reduzir a duração do tratamento e promover uma recuperação da visão mais rápida. De acordo com os resultados dos casos relatados por Guber e colaboradores e outras informações na literatura, os pacientes com ceratomicose profunda requerem injeções repetidas para o sucesso do tratamento. Outra medida importante para atingir bons resultados é o debridamento repetido da córnea, pois o debridamento de material necrótico e remoção do biofilme permite melhor penetração da medicação tópica (GUBER et al., 2016).

A maioria dos estudos disponíveis apresentou bons resultados no uso de injeção intraestromal de voriconazol em casos de ceratite resistente e grave (SAHAY et al., 2019). Entretanto, um estudo clínico randomizado controlado com 40 pacientes da autoria de Sharma e colaboradores não observou vantagem em seu uso como adjuvante da natamicina em relação a forma tópica (SHARMA et al., 2013). Não há, contudo, um estudo clínico randomizado controlado de maior porte que comprove o benefício, ou a ausência dele, da técnica. O principal risco é envolvido é o espalhamento da infecção (SAHAY et al., 2019).

As injeções intracamerais também apresentam este risco, bem como a vantagem de aumentar a biodisponibilidade. Alguns estudos demonstram benefício em seu uso, mas um estudo clínico randomizado controlado, de autoria de Sharma e colaboradores com 45 pacientes avaliou a eficácia e segurança do uso de injeção intracameral de Anfotericina B. O estudo concluiu que o método não apresenta benefícios em comparação com o tratamento com medicação tópica (SHARMA et al., 2015).

Há outras opções disponíveis para lidar com as limitações da administração de antifúngicos por via ocular. Atualmente, alguns autores sugerem que sistemas de administração de medicamentos inovadores como suspensões, pomadas, hidrogéis, micelas poliméricas e

nanopartículas poderiam ser eficazes, sendo capazes de contornar as dificuldades da administração de medicamentos pela via ocular (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2019).

As nanopartículas têm sido objeto de vários estudos. O tamanho de uma nanopartícula varia entre 1 e 100 nm. Devido ao tamanho reduzido e área de superfície elevada, as nanopartículas possuem propriedades químicas, mecânicas, elétricas, magnéticas e ópticas únicas, podendo ser empregadas melhorando aspectos biológicos e físico químicos dos medicamentos e seus sistemas de administração. O uso de nanopartículas pode melhorar a penetração e biodisponibilidade dos antifúngicos, embora sejam necessários novos estudos em humanos para avaliar seus potenciais benefícios (SAHAY et al., 2019).

Sistemas de gelificação *in situ* têm sido estudados devido a características como tempo prolongado de contato com a superfície ocular e uma melhor permeabilidade através da córnea. Géis *in situ* são líquidos viscosos capazes de mudar para a fase de gel diante de mudanças nas condições fisiológicas, como pH e temperatura. Üstündağ Okur e colaboradores, em 2019, avaliaram o tratamento de ceratite fúngica com voriconazol 0,1% utilizando uma formulação de gel *in situ*, visando aumentar o tempo de permanência e a biodisponibilidade do antifúngico na mucosa ocular. Foi utilizado um gel *in situ* termossensível preparado com Poloxamer 188, polaxamer 407 e carboximetilcelulose, e foram avaliadas diversas características físico-químicas e farmacológicas deste preparado, com resultados *in vitro* demonstrando um grande potencial terapêutico (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2019).

### 5.3 FATORES DE VIRULÊNCIA

A gravidade da infecção ocular está diretamente relacionada aos fatores de virulência dos fungos. Um dos fatores de virulência observados na patogenidade de *Candida albicans* na ceratite é a formação de filamentos. A deficiência nos genes relacionados aos filamentos leva a perda parcial ou total de patogenidade (MAHMOUDI et al., 2018).

Enzimas secretórias, como fosfolipase e proteinase, que também estaria relacionada a resistência a anfotericina B, também tem um papel na patogênese dos fungos (MAHMOUDI et al., 2018). Em um estudo com 50 fungos isolados de amostras oculares, como *Fusarium* spp e *Aspergillus* spp foi observada a habilidade de produção de proteinase, fosfolipase e biofilme em 42%, 30% e 8%, respectivamente. Fosfolipase é uma enzima que facilita a invasão do epitélio do hospedeiro através da hidrólização de um ou mais ligações éster em glicerofosfolipídeos. No

estudo, todos os isolados *Fusarium* possuíam atividade de fosfolipase, ao contrário dos isolados de *Aspergillus* que não apresentaram nenhuma atividade da enzima. (SAV et al., 2016).

Outro fator de virulência conhecido é a formação de biofilme, que contribui para a patogenicidade e resistência aos antifúngicos. Estudar o biofilme, os mecanismos de sua formação e as rotas metabólicas envolvidas contribui para a compreensão da capacidade dos fungos de gerar adesão e invasão, bem como a resistência aos antifúngicos. Informações referentes ao biofilme são úteis no sentido de elucidar a patogênese dos fungos e assim facilitar o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Um grande número de espécies de fungos oportunistas, relacionados a infecções em humanos são capazes de formar biofilme, mas os detalhes da formação do mesmo são pouco compreendidos para a maioria dos fungos. Entretanto, os biofilmes de espécies como *Candida* spp e *Aspergillus* spp têm sido amplamente estudados e caracterizados. O biofilme dos fungos é capaz de facilitar a adesão e invasão no tecido do hospedeiro (CALVILLO-MEDINA et al., 2018).

Em um artigo de 2018, da autoria de Calvillo-Medina e colaboradores, foi observada a formação de biofilme de *Neoscytalidium* spp. Trata-se do primeiro relato de formação de biofilme relacionado a esta espécie. Além do biofilme, outro fator de virulência observado foi a presença de melanina na parede celular, a qual é envolvida na invasão de tecidos e proteção contra espécies reativas do oxigênio geradas pelo sistema imune do hospedeiro. Outro fator de virulência observado na espécie *Neoscytalidium oculus* foi a completa atividade hemolítica. Nas espécies de *Candida*, a habilidade de hemolisar eritrócitos é um importante fator de virulência, contribuindo para a patogênese da infecção. Aspectos importantes da habilidade hemolítica dos fungos ainda são pouco compreendidos (CALVILLO-MEDINA et al., 2018).

## 5.4 CASOS CLÍNICOS

Foram selecionados 43 casos clínicos de ceratite fúngica nos últimos seis anos (2014-2020). Os casos foram descritos sucintamente abaixo, seguidos de um quadro com o resumo das principais características.

### 5.4.1 Casos no Mundo

#### Caso 1

Kamoshita e colaboradores descreverem, em 2014, no Japão, um caso de ceratite fúngica causada por *Wickerhamomyces anomalus*, um fungo comumente encontrado no ambiente que



raramente causa infecção em humanos. Trata-se do primeiro caso conhecido de ceratite por este agente etiológico no Japão, e o primeiro relato de tratamento bem-sucedido com micafungina. Uma mulher de 91 anos procurou atendimento queixando-se de dor ocular e visão diminuída no olho esquerdo. A paciente havia realizado transplante de córnea dois anos antes. Não houve problemas no pós-operatório, e a acuidade visual era 20/100. Foi iniciado tratamento com corticosteroides tópicos e antibióticos. O exame oftalmológico inicial revelou acuidade visual reduzida, uma úlcera corneana de 5,0 x 5,0 mm com bordas irregulares, placa endotelial, edema estromal e injeção ciliar da conjuntiva. Suspeitou-se de ceratite infecciosa e foi mantido o tratamento com antibióticos tópicos. Foi feito raspado de córnea e seu cultivo em ágar Sabouraud por vários dias até o aparecimento de colônias esbranquiçadas com aparência de leveduras. Ao exame microscópico foram observadas células em brotamento. A análise molecular da cultura revelou tratar-se de *Wickerhamomyces anomalus*. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos demonstrou um valor de CIM para micafungina de 0,125 mg/mL. Foi iniciado então tratamento com micafungina tópica, 0,1%, de hora em hora. A úlcera corneana melhorou após 10 semanas, porém o enxerto da córnea permaneceu opaco. Não foi observada reativação da infecção após 12 meses.

## Caso 2

Samudio e colaboradores, em 2014, relataram no Paraguai, um caso de ceratite fúngica causada por *Lasiodiplodia theobromae*. Trata-se do primeiro caso de ceratite causada por este agente no Paraguai. O paciente de 60 anos, agricultor com histórico de trauma de origem vegetal, procurou atendimento com queixas de diminuição brusca da visão há 48 horas, acompanhada de dor ocular moderada e fotofobia. O olho esquerdo apresentava uma úlcera de 0,6 x 0,6 mm com margens irregulares. Foi diagnosticada ceratite infecciosa e iniciado tratamento com fluconazol 0,2% e moxifloxacino 0,5% de hora em hora. O exame micológico direto do material coletado revelou presença de elementos fúngicos (hifas septadas ramificadas). Foi acrescentada natamicina 5% em gotas de hora em hora. Depois de 48 horas foi observada uma hiperemia conjuntival moderada e três lesões satélites. Depois de 72 horas o paciente queixou-se de dor ocular muito intensa e a ceratite e as lesões satélites permaneceram sem mudanças. Depois de uma semana a dor diminuiu e observou-se leve melhora da lesão, então o moxifloxacino foi suspenso. A cultura no ágar Sabouraud e ágar batata revelou o crescimento de *Lasiodiplodia theobromae*. Depois de 41 dias de tratamento foi observada regressão da lesão e cicatriz corneana. Em uma consulta três meses depois do traumatismo ocular o paciente recebeu recomendação para realizar transplante de córnea.

## Caso 3

Morcillo Guardiola e colaboradores descreveram, em 2014, na Espanha, um caso de ceratite causada por *Colletotrichum spp*, um agente etiológico incomum de ceratite fúngica. Um homem de 23 anos procurou atendimento devido a um trauma ocular de origem vegetal 48 horas antes. Foi observada hiperemia da conjuntiva, erosão da córnea com infiltrado estromal esbranquiçado na câmara anterior. Foi iniciado tratamento com vancomicina e ceftazidima e uma amostra da córnea foi enviada para cultura e corada pelo Gram, que revelou um patógeno Gram-positivo. A cultura em ágar Sabouraud revelou o crescimento de um fungo após 72 horas. Com esses resultados, foi iniciado tratamento com anfotericina B 0,5 mg/ml a cada quatro horas e tobramicina a cada três horas. As concentrações inibitórias mínimas observadas para o fungo foram: fluorocitosina (128 µg/mL), anfotericina B (0,5 µg /mL) e itraconazol (1 µg /mL). O tratamento com anfotericina B foi mantido. Três semanas depois a hiperemia na conjuntiva diminuiu bem como os infiltrados na córnea. A administração da anfotericina B foi alterada para a cada seis horas, sendo reduzida progressivamente até a suspensão em seis semanas. O exame microscópico revelou leucoma corneano. Três meses depois o patógeno foi identificado como *Colletotrichum spp*.

#### **Caso 4**

Ogawa e colaboradores descreveram em 2015 no Japão, um caso de ceratite em mulher de 66 anos, causada por *Beauveria bassiana*, conhecido patógeno de insetos e encontrado no solo. Trata-se do primeiro caso de ceratômicoze provocada por *Beauveria bassiana* após transplante lamelar posterior de córnea (DSAEK: *Descement stripping endothelial keratoplasty*). A paciente realizou um transplante de córnea utilizando a técnica DSAEK devido à catarata e ceratopatia bolhosa no olho esquerdo. Em uma consulta após a operação a acuidade visual estava reduzida e foi observada uma úlcera de 3,0 x 3,0 mm com bordas irregulares, edema estromal e injeção conjuntival ciliar. Houve suspeita de infecção fúngica. A microscopia confocal revelou numerosos filamentos com linhas ramificadas e cruzadas e, o material foi semeado em ágar Sabouraud a 25 °C. Após sete dias, foi possível observar colônias esbranquiçadas e pulverulentas que foram identificadas, após sequenciamento de DNA, como sendo *Beauveria bassiana*. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos revelou um CIM de 1mg/mL para voriconazol. A paciente então foi tratada com voriconazol 1% tópico de hora em hora. A úlcera corneana e a injeção conjuntival ciliar foram reduzidas gradativamente. A úlcera foi curada após 16 semanas, porém a acuidade visual não obteve melhora devido à opacidade e edema da córnea.

#### **Caso 5**

Aggarwal e colaboradores descreveram em 2015 nos Estados Unidos o primeiro caso de ceratite fúngica causada por *Exophiala phaeomuriformis*. Uma mulher de 84 anos procurou

atendimento no com coceira intensa, secura e vermelhidão no olho esquerdo por duas semanas. Ela tinha histórico de ceratopatia pseudofácica bolhosa, glaucoma, olho seco e havia realizado ceratoplastia penetrante quatro anos atrás, utilizando acetato de prednisolona 1% desde a cirurgia. A acuidade visual estava reduzida no olho esquerdo. O exame microscópico do olho esquerdo revelou um infiltrado no enxerto, sem sinais de rejeição. A microscopia confocal a laser *in vivo* da córnea revelou estruturas filamentosas no estroma entre 95 e 100 mm de profundidade, sugestivas de estruturas fúngicas. O tratamento com corticoides foi interrompido, sendo iniciados anfotericina B 0,15% e voriconazol 1% em gotas de hora em hora. Foi realizada cultura em ágar Sabouraud dextrose e houve crescimento de colônias negras com aparência de leveduras, sugestivas de *Exophiala* spp. A espécie foi identificada por meio de sequenciamento de DNA como sendo *Exophiala phaeomuriformis*. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos relevou sensibilidade ao voriconazol. Após três dias, a acuidade visual da paciente piorou e surgiram novos infiltrados pretos de 2,2 mm, defeito epitelial de 3,1 mm, precipitados ceráticos e *hipopion*. Foi realizado um ultrassom *B-scan*, revelando um quadro sugestivo de endoftalmite. Foram administradas injeções de ceftazidima 2 mg, vancomicina 1mg e anfotericina B 10 mg. Ocorreu deiscência do enxerto, sendo realizada ceratoplastia penetrante. Após a cirurgia, foi iniciado tratamento com anfotericina B 0.15% e voriconazol 1% em gotas a cada duas horas, ciclosporina 2% e moxifloxacino quatro vezes ao dia, além de voriconazol 200 mg oral, duas vezes ao dia. Seis semanas depois foi acrescentado acetato de prednisolona 1%. Durante quatro meses foi realizada microscopia confocal a *laser in vivo* mensalmente, sem sinais de infecção. Um ano depois, a sua acuidade visual era 20/40.

## Caso 6

Lamarca e colaboradores relataram, em 2016, na Espanha, um caso de ceratite causada por *Colletotrichum gloeosporioides*, em uma mulher de 56 anos. A paciente procurou atendimento queixando-se de dor e vermelhidão no olho esquerdo 40 dias depois de sofrer trauma ocular de origem vegetal, o qual foi tratado com gotas oftálmicas de moxifloxacino, atropina e cloridrato de tetrizolina. No exame foi observado hiperemia da conjuntiva, úlcera corneano de 4 mm, desepitelização da córnea, *hipopion* de 1mm. Foi realizada cultura e coloração por Gram, que revelaram infecção fúngica, sendo iniciado tratamento com gotas oftálmicas de natamicina 50 mg/mL e voriconazol 1%, alternando de hora em hora, além de voriconazol 400 mg oral a cada 24 horas. Durante 11 dias a úlcera e o *hipopion* persistiram, portanto foram retiradas amostras para realizar cultura e PCR. Foi administrada injeção intraestromal de voriconazol 100 µg/0,1mL. O resultado dos testes revelou que o agente etiológico era *C. Gloeosporioides*, sensível a natamicina e voriconazol. O tratamento foi mantido, mas a condição da paciente piorou. Foi realizado *cross-linking* da córnea e o tratamento foi modificado, com a aplicação de gotas oftálmicas de anfotericina

B 0,5 mg/mL a cada duas horas, voriconazol 1% a cada duas horas e tobramicina 3 mg/mL a cada quatro horas. Nos dias seguintes o quadro continuou piorando, sendo realizada ceratoplastia penetrante. Depois da cirurgia foi iniciado tratamento com prednisolona 30 mg, oral, e voriconazol 200 mg, uma vez ao dia. Três meses depois não haviam sinais de infecção. Um ano depois, a acuidade visual corrigida era de 0,03.

### **Caso 7**

Warner e colaboradores descreveram, em 2016, nos Estados Unidos um caso de ceratite fúngica causada por *Rhizopus* spp, uma espécie conhecida por ser patogênica para humanos, mas, não associada a ceratite. Trata-se do terceiro caso de ceratite fúngica devido a este agente etiológico descrito na literatura, além de ser o primeiro caso conhecido relacionado ao uso de lentes de contato. Uma mulher de 27 anos, usuária de lentes de contato com histórico de falta de higiene com as mesmas (incluindo uso contínuo), procurou atendimento com dor, vermelhidão e decréscimo na visão há dois dias. O exame clínico revelou injeção grave da conjuntiva, rubor ciliar e uma úlcera corneana central com leve afinamento do estroma. Foi feito raspado de córnea e realizada cultura em ágar sangue, ágar chocolate e ágar batata dextrose. Houve crescimento de cinco colônias de estafilococos coagulase negativo, sendo considerado um contaminante. Foi iniciado tratamento com moxifloxacino 0,5% em gotas de hora em hora. Após dois dias de tratamento a paciente desenvolveu um infiltrado estromal felpudo ao redor da úlcera e duas lesões satélite. Foi realizada cultura das lentes de contato, a partir da qual foi identificado *Rhizopus* spp. Foi iniciado tratamento com gotas oftálmicas de anfotericina B 0,15%, de hora em hora. A melhora do quadro foi rápida nos próximos dois dias. Um mês depois a paciente retornou, o infiltrado estava parcialmente curado com a presença de cicatriz. A medicação foi espaçada para a cada duas horas. Três meses depois, o infiltrado estava completamente curado e a acuidade visual era 20/60.

### **Caso 8**

Li e colaboradores descreveram, em 2016, em Hong Kong, um caso de ceratite causado por *Lasioidiplodia theobromae*, um fungo raramente associado a ceratite, com cerca de 50 relatos na literatura até então. Trata-se do primeiro caso relatado em Hong Kong, além do primeiro a utilizar voriconazol oral com sucesso no tratamento. Um homem de 43 anos, portador de diabetes mellitus, procurou atendimento com dor ocular e visão borrada há quatro dias. Uma semana antes, ele havia sofrido trauma ocular de origem vegetal. O exame microscópico revelou infiltrado estromal de 3mm com bordas felpudas e defeito epitelial. A microscopia confocal revelou a presença de hifas fúngicas na superfície e estroma. Foi iniciado tratamento empírico para ceratite fúngica com natamicina 5% tópica, moxifloxacino em gotas oftálmicas de hora em hora e itraconazol 200 mg

uma vez ao dia. Foi realizada cultura em ágar Sabouraud glicose e houve crescimento de *Lasiodiplodia theobromae* após 10 dias. Enquanto isso o quadro do paciente não apresentou melhora e o tratamento foi modificado para voriconazol 200mg oral, quatro vezes ao dia, e foi adicionada anfotericina B 0,15%, de hora em hora, além da administração de uma injeção intracameral de anfotericina B. Houve melhora do quadro, com redução do infiltrado e da lesão. Anfotericina B e natamicina foram ministradas a cada duas horas depois de cinco semanas. Na sexta semana o quadro piorou e foi observado *hipopion*. Anfotericina B foi aumentada para 0,25% de hora em hora e foi administrada uma nova injeção intracameral. Na sétima semana ocorreu resolução do *hipopion* e redução do infiltrado, mas foi observada uma pequena descemetocelose e câmara anterior rasa. Foi realizada ceratoplastia penetrante, além de injeção intracameral de voriconazol após a cirurgia. O tratamento pós-operatório consistiu em esteróides tópicos por duas semanas, além de voriconazol 1% tópico e voriconazol 200 mg, duas vezes ao dia. Quinze meses depois, não havia sinais de infecção fúngica, e a acuidade visual era 6/30.

### **Casos 9, 10 e 11**

Guber e colaboradores relataram, em 2016, na Suíça, três casos de ceratite fúngica resistente, tratados com repetidas injeções intraestromais de voriconazol e desbridamento da córnea. No primeiro caso, uma mulher de 53 anos, procurou atendimento devido a ceratite resistente no olho direito. A paciente tinha histórico de ceratite herpética recorrente. O exame microscópico revelou um infiltrado profundo, denso e extenso. Foi realizado raspado de córnea e o exame microbiológico revelou a presença de *Fusarium* spp. Foi iniciado tratamento com voriconazol 1% e natamicina 5% tópicos, de hora em hora, além de voriconazol 200mg oral duas vezes ao dia. A dor ocular e visão borrada não melhoraram e a infecção se tornou mais agressiva. Injeções de 100 mg/mL de voriconazol a cada dois ou três dias foram adicionadas ao tratamento. A cada injeção foi realizado desbridamento da córnea. Foram administradas cinco injeções no total, e ao longo de duas semanas foi observada melhora gradual no quadro, com redução no infiltrado. A infecção foi curada e três meses depois do fim do tratamento a acuidade visual era 1,0. No segundo caso, um homem de 77 anos procurou atendimento devido a dor ocular progressiva, vermelhidão, olhos lacrimejantes, fotofobia e visão reduzida há uma semana. O paciente tinha histórico de transplante lamelar posterior de córnea (DSAEK) há cinco meses e estava em uso de dexametasona 0,1% tópica. A acuidade visual era movimento das mãos. O exame microscópico revelou hiperemia da conjuntiva, defeito epitelial com infiltrado estromal profundo amarelo esbranquiçado e reação de câmara anterior moderada. Foi feito raspado de córnea e o exame microbiológico revelou a presença de *Candida*. Foi iniciado tratamento com anfotericina B 0,3% e natamicina 5% tópicos de hora em hora, além de fluconazol 100mg oral duas vezes ao dia. Após cinco dias houve piora no quadro,

com aumento no abscesso estromal, surgimento de placa endotelial e *hipopion*. Injeções intraestromais de voriconazol 100mg/mL foram adicionadas ao tratamento, além de 0,1 mL de voriconazol por injeção intracamerar. As injeções foram acompanhadas de desbridamento da córnea e repetidas a cada 48 ou 56 horas até a melhora do quadro, totalizando quatro. Ao longo de quatro semanas, a medicação foi espaçada até a resolução completa da infecção. Três meses depois a acuidade visual era 0,1, devido a formação de cicatriz e descompensação do enxerto. No terceiro caso, uma mulher de 66 anos procurou atendimento, devido a ceratite associada ao uso de lentes de contato. A acuidade visual era 0,4. O exame microscópico revelou infiltrado profundo, extenso e denso. Foi feito raspado de córnea e o exame microbiológico revelou a presença de *Pseudallescheria boydii*, uma espécie conhecida pela resistência aos antifúngicos tipicamente utilizados em infecções por fungos filamentosos. Foi iniciado tratamento com voriconazol 1% e natamicina 5% tópicos de hora em hora além de voriconazol 200 mg duas vezes ao dia. O quadro piorou, com aumento da extensão da lesão e formação de *hipopion*. Ao longo de três dias, foram administradas cinco injeções intraestromais de voriconazol 100 mg/mL combinadas com desbridamento da córnea. Dentro de quatro semanas houve melhora gradual do quadro até a completa resolução. Três meses depois do fim do tratamento a acuidade visual era 1,0.

## Caso 12

Au e colaboradores relataram, em 2016, um caso de ceratite causada por *Aspergillus flavus* após ceratomileuse a *laser in situ* (LASIK), nos Estados Unidos. Ceratites infecciosas após correção da visão a *laser* são incomuns. Uma mulher de 24 anos, míope, realizou ceratomileuse a *laser in situ* (LASIK). A cirurgia correu bem e foi iniciado tratamento com ciprofloxacino e dexametasona em gotas quatro vezes ao dia. No primeiro dia do pós-operatório, a acuidade visual era 20/15 em cada olho, e o exame oftalmológico estava normal. No segundo dia, a paciente sentia dor severa, fotofobia e visão reduzida no olho direito a acuidade visual era 20/50 no olho direito e 20/15 no esquerdo. O exame microscópico revelou a presença de infiltrado felpudo, denso e ramificado dentro da superfície do pedículo no olho direito, o que levantou suspeita de ceratite fúngica. Foram retiradas amostras para cultura fúngica e bacteriana. O infiltrado penetrou o estroma do pedículo, e devido a rápida progressão da ceratite fúngica, optou-se pela amputação do pedículo. Foi iniciado tratamento com tobramicina fortificada tópica (13,5 mg/mL), vancomicina (25 mg/mL) e voriconazol 1%. Quatro dias após a amputação a acuidade visual era 20/100-1. O infiltrado foi reduzido e o epitélio havia melhorado significativamente. A cultura bacteriana resultou negativa. A cultura fúngica revelou crescimento de *Aspergillus flavus*, após nove dias. O tratamento com voriconazol de hora em hora foi mantido. Já a vancomicina e tobramicina foram reduzidas. No décimo primeiro dia após a amputação, a acuidade visual melhorou para 20/40. O teste de

sensibilidade aos antifúngicos, revelou que o voriconazol era apropriado para o tratamento. Após três semanas de tratamento, a acuidade visual melhorou para 20/25(-2). O voriconazol foi reduzido e foi adicionado acetato de prednisolona, para reduzir a opacidade da córnea, a qual obteve melhora, embora, cinco meses depois, ela ainda não houvesse desaparecido.

### Caso 13

Leonardelli e colaboradores relataram, em 2016, na Argentina, um caso de ceratite causada pelo fungo *Aspergillus fumigatus*. Trata-se do primeiro caso conhecido de resistência deste agente etiológico ao itraconazol na América do Sul, devido a uma mutação que provocou substituição no códon G54E da CYP51A. Um homem de 27 anos, trabalhador rural, procurou atendimento devido a uma úlcera corneana após trauma ocular de origem vegetal. Foi realizado raspado de córnea e cultura em ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol e caldo tioglicolato. O paciente foi tratado empiricamente com fluconazol 400 mg oral diariamente, natamicina 5% em gotas oftálmicas a cada meia hora nas primeiras 24 horas, além de ceftazidima e vancomicina intravenosas. No dia seguinte foram observadas hifas fúngicas septadas através da coloração de Giemsa, assim foi estabelecido o diagnóstico de ceratite causada por um hialo hifomiceto e o tratamento com fluconazol foi suspenso, sendo mantida a natamicina e os antibióticos. Com a melhora do quadro as dosagens e intervalos da natamicina foram espaçadas até a completa resolução da infecção. No terceiro dia de hospitalização, foi observado crescimento de colônias de *Aspergillus fumigatus* no ágar Sabouraud dextrose. A espécie foi identificada através de sequenciamento de DNA e, os valores de CIM observados foram itraconazol (CIM >8 µg/ml), voriconazol (0,5 µg/ml), posaconazol (0,12 µg/ml), anfotericina B (0,5 µg/ml) e caspofungina (0,5 µg/ml). A espécie foi considerada resistente ao itraconazol e suscetível aos outros antifúngicos testados. O sequenciamento da CYP51A revelou que duas mutações em nucleotídeos (G161A e G162A), causaram a substituição no códon 54 (G54E), associada a resistência ao itraconazol.

### Caso 14

Yagci e colaboradores relataram, em 2016, na Turquia, um caso de ceratite fúngica causada por *Acremonium* spp, um agente etiológico raro. Trata-se do primeiro caso de ceratite provocada por *Acremonium* tratada com *cross-linking* da córnea (CXL). Uma mulher de 42 anos com o diagnóstico de ceratite refratária procurou atendimento. A paciente era usuária de lentes de contato, estava em tratamento com moxifloxacino, gentamicina e cefazolina e apresentava dor ocular, vermelhidão, epífora e sensação de areia no olho esquerdo há 5 dias. O exame microscópico revelou infiltrado, intensa injeção da conjuntiva e ulceração da conjuntiva. A acuidade visual era 10/10. Foi feito raspado e de córnea e as lentes foram enviadas para exame microbiológico. O exame direto

revelou elementos fúngicos e na cultura houve crescimento de *Candida parapsilosis* e *Acremonium* spp. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos revelou a eficácia do voriconazol e anfotericina B. Foi iniciado tratamento com gotas oftálmicas de voriconazol 1% de hora em hora, além de moxifloxacino tópico, quatro vezes ao dia. Após uma semana de tratamento, o quadro se agravou, com a persistência do infiltrado e com surgimento de uma placa branca e gelatinosa na úlcera, assim foram adicionados ao tratamento voriconazol e doxiciclina orais. Nos próximos dez dias houve piora no quadro, incluindo aumento na dor e piora na acuidade visual (5/10). Foi administrada injeção intraestromal de voriconazol (50 µg/0,1 mL). O quadro continuou a piorar na próxima semana. Foi decidido realizar CXL com base em pesquisas indicando seus efeitos benéficos em casos de úlceras microbianas refratárias ao tratamento, particularmente em casos sem reação da câmara anterior, como o presente caso. A técnica foi realizada e na próxima semana houve redução gradual da dor, mas sem melhora na aparência da lesão. Foi realizada microscopia confocal, que revelou ausência de elementos fúngicos. Apesar disso, a aparência da córnea piorou e a placa ao redor da úlcera persistiu, assim optou-se por realizar o transplante de córnea. A cirurgia foi bem-sucedida. Na consulta de retorno não havia sinais de infecção ou complicações e a acuidade visual era 8/10.

### **Caso 15**

Showail e colaboradores descreveram em 2017, no Canadá, um caso de ceratite fúngica, causado por *Metarhizium anisopliae*, um fungo comumente utilizado no combate biológico de pragas em muitos países. Apenas quatro casos na literatura relatam envolvimento ocular do fungo. Os autores relataram o caso de uma mulher de 52 anos, usuária de lentes de contato, que se apresentou na emergência com dor no olho direito, comprometimento da visão e fotofobia. No exame clínico verificou-se que apresentava acuidade visual bastante reduzida no olho direito e 20/25 no olho esquerdo. O exame do segmento anterior do olho direito revelou hiperemia, infiltrado central da córnea com bordas irregulares e defeito epitelial corneano. Foi iniciado o tratamento com vancomicina fortificada e tobramicina em gotas oftálmicas a cada hora. O exame laboratorial do raspado da córnea revelou hifas ao microscópio. Foi então iniciado o tratamento com fluconazol 200 mg oral e voriconazol 1% em gotas oftálmicas. A paciente obteve melhora na dor e a acuidade visual se manteve estável. Entretanto, uma semana depois a acuidade visual diminuiu (movimento das mãos) e ela desenvolveu um defeito epitelial total. Três dias depois ela desenvolveu uma perfuração central na córnea e câmara anterior rasa. Foi feita uma ceratoplastia penetrante de emergência. O cultivo do raspado da córnea revelou o crescimento, após 21 dias, de colônias sugestivas de *Metarhizium anisopliae*. A análise genômica por PCR e sequenciamento permitiu confirmar tratar-se do complexo *Metarhizium anisopliae*. O tratamento surtiu efeito e, dois anos



depois, a acuidade visual no olho direito da paciente era 20/400, sem sinais de rejeição do enxerto ou recorrência da infecção.

### **Caso 16**

Pote e colaboradores relataram em 2017, na Índia, um caso de ceratite fúngica causada por *Colletotrichum gloeosporioides*. Um homem de 45 anos, trabalhador rural, procurou atendimento queixando-se de dor, sensação de corpo estranho, olhos lacrimejantes e vermelhidão no olho direito há oito dias, com piora nos sintomas nos últimos três dias, incluindo visão turva, decorrente de trauma ocular com uma lasca de pedra. Inicialmente ele foi tratado com gotas oftálmicas de gentamicina sem melhora nos sintomas. O exame clínico revelou acuidade visual reduzida, 6/60, leve edema nas pálpebras e vascularização excessiva da conjuntiva. O exame microscópico revelou coloração branco-acinzentada na córnea, cuja superfície era seca e áspera, com uma úlcera corneana central de 4 x 5 mm. Foi observado infiltrado granular grosseiro no epitélio e o estroma anterior continha margens irregulares. Foi estabelecido o diagnóstico provisório de ceratite fúngica. Foi feito raspado de córnea para realizar o exame direto com KOH, coloração de Gram e cultivo em ágar batata dextrose a 25 °C e ágar-sangue de ovelha a 37 °C. Não foram observadas bactérias na coloração de Gram, mas no exame direto foram observadas hifas hialinas septadas indicando infecção fúngica. Após 20 dias, houve crescimento de colônias com morfologia sugestiva do gênero *Colletotrichum*. O isolado foi então identificado por sequenciamento de DNA, tratava-se de *Colletotrichum gloeosporioides*. Foram realizados testes de susceptibilidade aos antifúngicos que revelaram sensibilidade à anfotericina B e azóis como o clotrimazol, fluconazol e cetoconazol, e resistência ao itraconazol e nistatina. Foi iniciado o tratamento com anfotericina B (0,15%) em gotas oftálmicas a cada 30 minutos pelas próximas 24 horas, a cada hora no dia seguinte e duas vezes ao dia nos próximos 10 dias. Além disso, também foi administrado inicialmente voriconazol por via oral, dois comprimidos de 200 mg, totalizando 400 mg, administrados a cada 12 horas por dois dias, seguidos de 200 mg, duas vezes ao dia, pelos próximos 10 dias. Depois de 10 dias de tratamento foi acrescentada natamicina em gotas oftálmicas. Houve redução parcial da úlcera e da infiltração fúngica, bem como aumento da acuidade visual depois de um período de três semanas. Depois de um mês, a acuidade visual do paciente estava normal com regressão da úlcera corneana e da infecção.

### **Caso 17**

Davies e colaboradores relataram, em 2017, nos Estados Unidos, um caso de ceratite fúngica causada por *Phialemonium obovatum*, um sapróbio comum no ambiente. Trata-se do segundo caso documentado na literatura. Um homem de 61 anos procurou atendimento após trauma ocular com

um pedaço de gesso mofado. Ele foi diagnosticado com uma laceração na córnea e defeito epitelial no olho direito, além da presença de *hipopion* de 0,2 mm. Foi iniciado tratamento com cloridrato de moxifloxacino, bacitracina e polimixina B. Foi observada melhora no defeito epitelial com o tratamento, e acrescentado acetato de prednisolona. Três semanas depois ele procurou atendimento novamente com acuidade visual reduzida e uma região esbranquiçada no olho direito, a qual foi removida. Três dias depois ele retornou com a visão estável e o exame microscópico revelou um infiltrado estromal. Foi retirada amostra para realizar coloração de Gram e para cultura. Foi iniciado o tratamento com vancomicina e tobramicina fortificadas. Dois dias depois a acuidade visual melhorou, mas o infiltrado e o defeito epitelial permaneceram. Na cultura houve crescimento de estafilococos coagulase-negativa. Apesar disso, devido à aparência do infiltrado, havia a suspeita de infecção fúngica, sendo acrescentado ao tratamento voriconazol (10 mg/mL) tópico a cada duas horas. No dia seguinte, houve crescimento na cultura fúngica. Uma nova avaliação do paciente revelou uma expansão do infiltrado e persistência do defeito epitelial. Foi feito raspado de córnea para remoção do infiltrado e aumentada a dose de voriconazol (de hora em hora). Três dias depois foi observada melhora no defeito epitelial e no infiltrado. Os raspados de córnea permaneceram positivos para estafilococos coagulase-negativa (sensível a sulfametaxazol trimetoprima) e um fungo que não foi possível identificar naquele momento. Nas consultas das semanas seguintes a acuidade visual se manteve estável e houve resolução dos infiltrados e melhora do defeito epitelial. Os antibióticos foram interrompidos e a dose de voriconazol foi reduzida para quatro vezes ao dia. Duas semanas depois foi observada ausência de infiltrado e defeito epitelial e uma opacidade estromal consistente com uma cicatriz de 1,5 x 1,2 mm. Foi feita microscopia confocal novamente, revelando raras hifas fúngicas. A cultura fúngica permitiu a identificação de *Phialemonium obovatum*. Depois de meses de monitoramento de microscopia confocal, o voriconazol foi reduzido para três vezes ao dia. Dezesesseis meses depois da consulta inicial a microscopia confocal resultou negativa para elementos fúngicos e, dentro de três meses, o voriconazol foi interrompido.

### **Caso 18**

Hardin e colaboradores relataram em 2017, nos Estados Unidos, o primeiro caso conhecido de ceratite, causada por *Trametes betulina*. Um homem de 79 anos, procurou atendimento devido a uma úlcera corneana crônica no olho direito, apresentando dor, vermelhidão, fotofobia e perda de visão há oito semanas. O paciente tinha histórico de câncer de próstata, rinite alérgica, asma, hipertensão, extração de catarata, descolamento de retina no olho direito (acuidade visual 20/400) e conjuntivite alérgica crônica, em tratamento com loteprednol 0,5%. No exame clínico a acuidade visual era movimento das mãos e foram observados: retração da pálpebra inferior, entrópion e triquíase da pálpebra superior, injeção da conjuntiva, neovascularização da córnea, infiltrado

multifocal estromal com opacidade, afinamento de 30% da córnea, defeito epitelial e fibras visíveis na úlcera. Foi feito raspado de córnea e cultura fúngica e bacteriana em ágar sangue, chocolate e Sabouraud dextrose. Foi iniciado tratamento com vancomicina fortificada e moxifloxacino em gotas. Após uma semana todas as culturas resultaram negativas. A vancomicina foi interrompida e foi adicionado acetato de prednisolona e eritromicina (pomada). Houve uma pequena melhora na dor, aspecto do infiltrado e defeito epitelial. O tratamento foi mantido e as culturas permaneceram negativas por quatro semanas, só então houve crescimento de um fungo basidiomiceto. Com base na literatura, foi adicionado ao tratamento voriconazol 0,5mg/mL em gotas, seis vezes ao dia e o acetato de prednisolona foi interrompido. O defeito epitelial reduziu e houve melhora no aspecto da córnea, mas foram observadas fibras na úlcera novamente, as quais eram compatíveis com pelos de animal (o paciente tinha cachorros que circulavam pela casa, incluindo a cama). Ciclosporina 1% em gotas foi adicionada ao tratamento. O isolado foi enviado para identificação microbiológica. Em ágar batata em flocos houve crescimento de colônias de cor creme e aspecto lanoso. Microscopicamente foram observados hifas estéreis e cristais. A espécie foi identificada como *Trametes betulina*, através de sequenciamento de DNA. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos mostrou valores de 0,06 µg/ml para anfotericina B, 0,03 µg/ml para voriconazol, e 0,03 µg/ml para itraconazol. O tratamento com voriconazol foi mantido e ao longo de quatro semanas houve melhora do infiltrado e do defeito epitelial. Foram observados opacidade e afinamento da córnea e a acuidade visual era movimento das mãos. O tratamento foi interrompido após três meses e, cinco meses após o diagnóstico, foi realizada ceratoplastia para melhora da acuidade visual. A cirurgia foi bem-sucedida, a visão melhorou e não foram observados sinais de infecção fúngica.

## Caso 19

Mochizuki e colaboradores relataram, em 2017, no Japão, um caso de ceratite fúngica causada por *Rousoella solani*. Trata-se do primeiro caso conhecido de infecção ocular associada a este agente. Um homem de 82 anos, trabalhador rural e portador de *diabetes mellitus*, procurou atendimento queixando-se de sensação de corpo estranho no olho direito. No exame clínico a acuidade visual era 18/200 no olho direito e 12/20 no olho esquerdo. O exame microscópico revelou infiltrados corneanos multifocais com injeção da conjuntiva moderada. O exame direto feito a partir de raspado de córnea revelou elementos fúngicos. Com o diagnóstico de ceratite fúngica, foi iniciado tratamento com voriconazol, anfotericina B e natamicina tópicos além de voriconazol intravenoso e itraconazol oral. Houve piora no quadro com aumento da inflamação e surgimento de *hipopion*. Um mês depois, devido aos resultados do teste de susceptibilidade aos antifúngicos, o tratamento foi modificado. O teste revelou as concentrações inibitórias mínimas dos seguintes

antifúngicos: anfotericina B (0,25 µg/ml), flucitosina (>64 µg/ml) fluconazol (>64 µg/ml), itraconazol (8,0 µg/ml), miconazol (4,0 µg/ml), micafungina (<0,015 µg/ml), voriconazol (0,12 µg/ml) e natamicina (4,0 µg/ml). De acordo com os resultados, anfotericina B, natamicina e itraconazol oral foram suspensos e foi adicionada micafungina tópica e intravenosa. Poucos dias depois foi observada melhora no quadro. Dez semanas depois, houve cura da infecção e formação de cicatriz. Voriconazol oral foi administrado por mais três meses após a alta, e micafungina e voriconazol em gotas oftálmicas, foram mantidos durante seis meses. Na consulta de retorno após seis meses não havia sinais de recorrência de infecção e a acuidade visual era 20/200 devido a formação de catarata. A identificação da espécie foi realizada a partir das características morfológicas observadas na cultura em ágar Sabouraud dextrose, batata dextrose e sequenciamento de DNA. Foi possível visualizar as formas sexual e assexual do fungo por meio da cultura em ágar palha de arroz.

## Caso 20

Thanathanee e colaboradores relataram, em 2017, na Tailândia, um caso de ceratite causada pelo fungo *Chrysosporium sp.* Trata-se do terceiro caso conhecido de infecção ocular causada por esta espécie e o primeiro a responder ao tratamento com voriconazol. Um homem de 37 anos procurou atendimento com dor ocular, irritação e redução da visão no olho esquerdo após contaminação com lama. No exame clínico a acuidade visual no olho esquerdo era movimento das mãos. Foi observado infiltrado com margens felpudas, lesões satélites e *hipopion*. O exame direto feito a partir do raspado de córnea revelou hifas septadas. Foi iniciado tratamento com natamicina 5%, anfotericina B 0,15% em gotas oftálmicas de hora em hora e itraconazol 200mg oral uma vez ao dia, além de injeções intracameral e intraestromal de anfotericina B (5 µg/0,1 mL). Houve piora no quadro e o tratamento foi modificado, natamicina foi interrompida, foi adicionado voriconazol 1% de hora em hora e foram administradas injeções intracameral e intraestromal de voriconazol (50 mg/0,1 mL). Dois dias depois foi observada melhora, com redução no infiltrado e *hipopion*. Três dias depois o agente etiológico *Chrysosporium sp* foi identificado através da cultura. Sete dias depois não havia sinais de *hipopion* e o infiltrado estava bastante reduzido, cercado de cicatriz na córnea. O tratamento foi mantido e as doses espaçadas de acordo com a resolução do quadro. Um mês depois foi realizada ceratoplastia penetrante devido a cicatriz na córnea. Três meses depois, a acuidade visual era 6/18.

## Caso 21

Al-Falki e colaboradores relataram, em 2018, o primeiro caso de ceratite fúngica causada por *Gjaerumia minor*, na Arábia Saudita. O paciente era do sexo masculino, 65 anos de idade,

portador de diabetes tipo 2 não controlada, que deu entrada na emergência com dor no olho esquerdo, fotofobia e vermelhidão por oito dias. O exame microscópico revelou hiperemia de conjuntiva, defeito epitelial da córnea, infiltrado do estroma com margens difusas e *hipopion*. Foi iniciado o tratamento empírico com solução oftálmica de vancomicina 25 mg/mL e ceftazidima 50 mg/mL, sem melhora após 48 horas. A cultura do raspado da córnea foi positiva para fungos, revelando o crescimento de colônias amarelas, cremosas, irregulares e rugosas com aspecto de levedura. A análise microscópica revelou a presença de hifas irregulares de tamanho médio com presença de blastoconídeos. A confirmação taxonômica do fungo se deu por análise de rDNA. O tratamento então foi alterado para terapia antifúngica com anfotericina B, solução oftálmica, 0,15%, a cada seis horas e fluconazol 200 mg a cada 12 horas por quatro semanas. O infiltrado regrediu e o defeito epitelial foi curado.

## Caso 22

Arunga e colaboradores relataram, em 2018, em Uganda, um caso de ceratite por *Candida* em um paciente de 35 anos de idade, HIV positivo. *Candida* é um patógeno particularmente associado a doenças oculares crônicas e procedimentos na córnea. O paciente procurou atendimento devido a dor e vermelhidão no olho esquerdo por 10 dias. Ele não tinha histórico de trauma ou uso de lentes de contato, e no momento da consulta desconhecia sua situação de HIV positivo. A acuidade visual era movimento das mãos e foi observado na córnea um infiltrado branco de 2,0 mm x 0,5 mm, defeito epitelial de 2,0 x 1,5 mm, afinamento da córnea e *hipopion* de 3,5 mm. A amostra coletada foi analisada à microscopia após coloração por Gram, *calcofluor white* e semeada em ágar sangue, ágar chocolate, ágar batata dextrose e ágar BHI (Brain Heart Infusion). Houve crescimento de *Candida* spp em todos os meios, após 48 horas. Foi iniciado o tratamento com gotas oftálmicas de natamicina 5% de hora em hora, ofloxacino 0,3% em gotas quatro vezes ao dia e atropina em gotas. Três dias depois o quadro piorou rapidamente. Foi acrescentada clorexidina 0,2%, em gotas, de hora em hora. No sétimo dia a córnea havia afinado, com risco de perfuração. Foi realizado *flap* da córnea e injeção subconjuntival de fluconazol 2%. No 21º dia o paciente retornou com fusão no *flap* corneano. Diante da evolução do quadro foi decidido realizar a evisceração do olho. Cinco meses depois o paciente retornou com dor no olho direito há quatro dias. A acuidade visual era 6/12. O exame microscópico revelou um denso infiltrado corneano. A coloração de Gram do material coletado revelou pseudohifas. No exame direto com KOH foram visualizadas hifas. Houve crescimento de *Candida* spp. nas culturas realizadas. Foi iniciado o mesmo tratamento utilizado anteriormente no olho esquerdo. Foi levantada suspeita da existência de uma outra fonte de *Candida*, mas o paciente não apresentava nenhum sintoma sistêmico, nem mesmo disúria. Como parte da investigação, foi feita cultura de uma amostra de urina e houve crescimento de *Candida*

spp. O quadro ocular piorou e foi adicionada anfotericina B 0,15% em gotas de hora em hora ao tratamento, além de fluconazol 200 mg duas vezes ao dia. No 21º dia a dor havia reduzido gradativamente e o infiltrado desapareceu, resultando numa cicatriz de 7 mm x 4 mm. Três meses depois o tamanho da cicatriz estava reduzido para 6 x 3 mm e a acuidade visual era de 6/24.

### Caso 23

Sachdev e colaboradores relataram um caso de ceratite fúngica causada por *Aspergillus* spp. na Índia, em 2018. O estudo descreve o caso de uma mulher de 20 anos que se submeteu a uma cirurgia refrativa para correção de astigmatismo pelo método SMILE (extração lenticular com pequena incisão). A paciente não tinha fatores de risco para infecção. No primeiro dia do pós-operatório a paciente reportou visão defeituosa, dor intensa e fotofobia no olho direito. A acuidade visual era 20/40. A avaliação microscópica do olho direito revelou infiltrado focal paracentral. Foi iniciado tratamento empírico com vancomicina fortificada tópica e tobramicina fortificada em gotas oftálmicas de hora em hora. No quarto dia pós-operatório foi observado infiltrado denso na córnea e um decréscimo na acuidade visual para 20/200. O exame direto com KOH do raspado da córnea revelou filamentos micelianos septados. Foi então iniciado tratamento com voriconazol 1% e natamicina 5% tópicos. Três dias depois, a cultura revelou crescimento de *Aspergillus*. Foi feita lavagem da superfície da córnea com solução de voriconazol por cinco dias. A paciente obteve melhora clínica e o infiltrado regrediu. Na consulta pós-operatória de três meses a acuidade visual melhorou para 20/60 no olho direito. A avaliação microscópica revelou uma cicatriz estromal fibrótica central, sem evidência de ceratite ativa.

### Caso 24

Behrens-Baumann e colaboradores descreveram, em 2018, na Alemanha, um caso de ceratite fúngica refratária ao tratamento por antifúngicos tradicionais, causada por *Tintelnotia destructans*, uma espécie descrita recentemente. Um paciente, usuário de lentes rígidas, procurou atendimento após uma semana de conjuntivite e acuidade visual reduzida (20/50). Foi observado um pequeno infiltrado na córnea. Foi iniciado tratamento com levofloxacino. Foi feito raspado de córnea, mas não houve crescimento de fungos ou bactérias. Assim, prednisolona 1% de hora em hora, foi adicionada ao tratamento. Uma semana depois, foi observado aumento do infiltrado e lesões satélite. *Klebsiella pneumoniae* foi identificada nas lentes de contato. Foi adicionado moxifloxacino ao tratamento. Com o aumento das lesões satélite levantou-se a suspeita de infecção fúngica adicional, sendo interrompido o tratamento com corticoides e acrescentado voriconazol 2% de hora em hora. Após quatro dias, foi observado *hipopion* e a acuidade visual caiu para 20/200. Foram administradas injeções intracamerais de vancomicina, ceftazidima e anfotericina B a cada

dois dias e voriconazol oral 400 mg, uma vez ao dia. O quadro continuou piorando com o surgimento de um *hipopion* viscoso com um cone retrocorneal. Diversas culturas microbiológicas e PCR foram realizados, resultando negativos. Foi possível identificar estruturas filamentosas e hifas através da microscopia confocal a *laser*. Foi feita cultura a partir do material do *hipopion* extraído, a qual revelou um hifomiceto desconhecido. O tratamento foi alterado para terbinafina 0.25% e Polihexametileno Biguanida (PHMB) de hora em hora. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos, revelando a CIM dos seguintes medicamentos: terbinafina (0,12 µg/ml), voriconazol (1,0 µg/ml), fluconazol (16 µg/ml), itraconazol (1,0 µg/ml), posaconazol (1,0 µg/ml), PHMB (1,56 µg/ml). O agente etiológico foi identificado através de sequenciamento de DNA como *Tintelnotia destructans*. Houve piora no quadro, com o surgimento de hiperemia da íris, conjuntivite grave e neovascularização da córnea. Prednisolona 1% tópica, três vezes ao dia, foi adicionada ao tratamento, além de injeções intracamerais de voriconazol e anfotericina B diariamente e terbinafina oral 250 mg. Houve melhora gradual e as injeções e o tratamento sistêmico foram interrompidos após sete semanas. Terbinafina e PHMB tópicos foram mantidos por mais dois meses. Após o fim do tratamento, não havia sinais de neovascularização e a acuidade visual melhorou para 20/40.

## Caso 25

Shigeyasu e colaboradores relataram, em 2018, no Japão, um caso de ceratite causada por *Fusarium solani*. Trata-se do primeiro caso de ceratômicoze diagnosticada por meio de análise metagenômica. Uma mulher de 43 anos, usuária de lentes de contato, procurou atendimento devido a uma úlcera corneana refratária no olho esquerdo que apareceu há duas semanas. A acuidade visual era movimento das mãos. O exame microscópico revelou uma pequena úlcera, irregular, formando dois anéis. O infiltrado no estroma era profundo, com inflamação da câmara anterior e placa endotelial. Foi feito raspado de córnea, mas não foi detectada a presença de microrganismos e a cultura resultou negativa. Devido à suspeita de ceratômicoze, foi iniciado tratamento com micafungina 0,1% tópica de hora em hora. Houve piora no infiltrado com invasão do endotélio. Foram acrescentados ao tratamento voriconazol 1%, natamicina 1% de hora em hora, além de itraconazol 100 mg oral, uma vez ao dia, e moxifloxacino 0,5%, quatro vezes ao dia. Ao longo de dois meses, o infiltrado, que inicialmente parecia menos ativo, progrediu lentamente. Foram realizados outros raspados de córnea nesse período e todos resultaram negativos. Foram administradas injeções subconjuntivais diárias de voriconazol 1%, seguidas de injeções intraestromais, apesar disso três meses depois da consulta inicial foi necessário realizar ceratoplastia, acompanhada de irrigação da câmara anterior com anfotericina B 0,005%. O exame histopatológico não identificou os microrganismos na córnea. O tratamento foi mantido após a

cirurgia, com adição de voriconazol 400 mg oral diariamente. Um mês depois houve recorrência da infecção. Foi realizada nova irrigação da câmara anterior com anfotericina B 0,005%, após a qual, foi adicionada ao tratamento anfotericina B 0,5% tópica, de hora em hora. Foi realizado raspado e aspiração dos infiltrados da córnea na câmara anterior. O material foi enviado para a realização de cultura e análise metagenômica. Na cultura feita em ágar Sabouraud dextrose houve crescimento após 14 dias de colônias brancas algodoadas semelhantes a *Fusarium*. No mesmo dia houve a identificação da espécie *Fusarium solani* por meio da análise metagenômica. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos, e, de acordo com os resultados do teste, foram mantidas injeções subconjuntivais de anfotericina B, além do uso tópico de hora em hora. O tratamento não obteve sucesso, e foi necessário realizar a evisceração do olho 11 meses depois da visita inicial. Foram identificados fungos filamentosos na córnea.

## Caso 26

Vicente e colaboradores relataram, em 2018, na Suécia, um caso de ceratite fúngica, causada por *Exophiala phaeomuriformis*. Trata-se do segundo caso conhecido de ceratite associada a este agente etiológico, e do primeiro caso a ocorrer na Europa. Uma mulher de 81 anos procurou atendimento devido a uma erosão persistente na córnea no olho direito. A paciente tinha histórico de glaucoma de ângulo aberto, o qual foi tratado com medicação tópica, provocando graves problemas na superfície ocular, relacionados a uma reação alérgica. Foi realizado um tratamento com laser de ciclo-díodo, mas a inflamação continuou piorando e seis meses depois foi realizado transplante de membrana amniótica. Houve redução na dor e inflamação, mas dois meses depois a paciente sentiu desconforto e foi observada uma lesão no centro da erosão, multilobular com placas pretas amarronzadas. Foi realizada tomografia de coerência óptica para observação do infiltrado estromal. Os resultados da biópsia sugeriram infecção fúngica. Foi realizado raspado de córnea e feita cultura em ágar Sabouraud dextrose. Houve crescimento de *Exophiala phaeomuriformis*, com aparência semelhante a lesão na córnea. A espécie foi identificada através de sequenciamento de DNA. Foi iniciado tratamento empírico com anfotericina B (6 mg/dl) tópica, além de fluconazol 200 mg oral, o qual foi reduzido para 100 mg após duas semanas. O tratamento foi bem-sucedido, com regressão da erosão e epitelização total da córnea, após quatro meses. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos e os valores de CIM foram 6 mg/l para anfotericina B, >32 mg/l para anidulafungina, 16 mg/l para fluconazol e 16 mg/l para voriconazol. Diante dos altos valores de CIM, o isolado foi considerado resistente. Seis meses depois foi realizada tomografia de coerência óptica, que revelou ausência de sinais de infecção e formação de cicatriz.

## Caso 27



Oostra e colaboradores, relataram um caso de ceratite fúngica causada por *Candida dubliniensis*, nos Estados Unidos, em 2018. Trata-se do primeiro relato que se tem conhecimento de ceratite fúngica causada por este agente. Uma mulher de 45 anos, usuária de lentes de contato se apresentou com dor no olho, vermelhidão e comprometimento na visão por dois meses, além de uma úlcera persistente na córnea, não responsiva a moxifloxacino tópico. A paciente apresentou acuidade visual reduzida e ptose reativa. Foi observada injeção da conjuntiva e um infiltrado corneano branco e felpudo de 2 mm com defeito epitelial, além de edema microcístico circundante, opacidade estromal e *hipopion* na câmara anterior. O quadro era sugestivo de infecção fúngica. Foram realizadas culturas fúngicas e bacterianas e foi iniciado o tratamento com gotas oftálmicas de anfotericina B e voriconazol oral. Através da cultura foi identificada *Candida dubliniensis* como o agente causador da infecção. O quadro da paciente piorou apesar do tratamento e foi necessário realizar crioterapia, retalho parcial da conjuntiva e administração intracameral de voriconazol, anfotericina B e cefuroxima. Durante a cirurgia, após remoção de uma camada de muco e debris necróticos, foi observado que a córnea da paciente estava perfurada, sendo realizada ceratoplastia. O pós-operatório correu bem, com melhora dos sintomas. A acuidade visual da paciente melhorou, chegando a 20/30.

### **Caso 28**

Nagpal e colaboradores relataram, em 2018, na Índia, um caso de ceratite fúngica causada por *Histoplasma capsulatum*, em uma paciente de 50 anos, imunocompetente. A paciente procurou atendimento devido à lacrimação ocular, vermelhidão, dor e diminuição da visão há 20 dias. Quando os sintomas começaram, ela procurou um oftalmologista que receitou moxifloxacino tópico, tobramicina, natamicina e voriconazol. O tratamento não foi eficaz e os sintomas pioraram. O exame microscópico revelou severa congestão circumcorneana e conjuntival, além de um infiltrado corneano cinza esbranquiçado de 3,5 mm no eixo pupilar, com exsudato felpudo, margens irregulares, lesão satélite única e defeito epitelial. O raspado da córnea foi semeado em ágar sangue e Sabouraud dextrose, além de exame direto com KOH, no qual não foram encontradas evidências de filamentos fúngicos e coloração com Gram, também negativa. A cultura revelou crescimento de *Histoplasma Capsulatum*. O tratamento com antibióticos tópicos foi interrompido e foi decidida a continuação do tratamento com natamicina, aumentando a frequência do uso, e acrescentada anfotericina B 0,15%, pois o voriconazol não estava disponível. O tratamento com anfotericina B foi eficaz e depois de 20 dias a acuidade visual da paciente aumentou para 6/9.

### **Caso 29**

Taechajongjintana e colaboradores, relataram em 2018, na Tailândia, um caso de ceratite fúngica causada por *Phialophora verrucosa*, um agente etiológico incomum, conhecido por sua natureza crônica e resistente ao tratamento, um homem de 51 anos procurou atendimento com uma perfuração na córnea, um ano após uma lesão ocular com um galho de árvore, que provocou uma cicatriz na córnea e visão reduzida. O paciente tinha diversos problemas de saúde como hipertensão, dislipidemia e diabetes não controlada. A acuidade visual era 20/100. A perfuração na córnea foi reparada e o paciente recebeu alta com prescrição de medicação antibiótica sem que fosse realizada investigação microbiológica. Nas consultas de acompanhamento após a cirurgia a acuidade visual estava entre contar dedos e movimento das mãos e foi prescrito moxifloxacino profilático em gotas oftálmicas. Após onze meses de condição estável o paciente queixou-se de perda de visão. A acuidade visual caiu para percepção luminosa e foi observado toque iridocorneano total com edema estromal e microcístico. Não havia sinais de infecção. Foi realizada cirurgia de transplante de membrana amniótica, a qual não foi bem-sucedida, sendo observadas novas perfurações. Foi realizada nova cirurgia e a patologia cirúrgica observou hifas fúngicas, mas o exame direto e a cultura resultaram negativos. Foi feita prescrição profilática de natamicina em gotas, além de levofloxacino e metilprednisolona. Três meses depois da cirurgia a acuidade visual caiu para movimento das mãos e foram observadas placas endoteliais pigmentadas na parte inferior do enxerto. Suspeitou-se de infecção fúngica recorrente. Foi administrada injeção intracameral de anfotericina B, e iniciado tratamento com gotas oftálmicas de anfotericina B e natamicina, de hora em hora, além de moxifloxacino e lubrificante ocular quatro vezes ao dia, itraconazol 400 mg uma vez ao dia e prednisolona 0,5 mg/kg. Após duas doses semanais da injeção de anfotericina B foi observado um aumento no edema do enxerto e placas endoteliais pigmentadas. Foi realizado novo enxerto juntamente com irrigação intracameral de anfotericina B. Foi realizada cultura bacteriana, que resultou negativa, e cultura fúngica em ágar Sabouraud dextrose, no qual houve crescimento de *Phialophora* spp, cuja espécie foi posteriormente identificada por PCR (reação em cadeia da polimerase) como *Phialophora verrucosa*. Um mês depois da cirurgia a condição do paciente havia piorado, assim a injeção intracameral foi substituída por voriconazol. Após três doses, o quadro melhorou e a medicação foi substituída por voriconazol em gotas, de hora em hora, e voriconazol 200 mg oral, duas vezes ao dia. Apesar da infecção estar sob controle o defeito epitelial piorou, as suturas começaram a afrouxar e eventualmente ocorreu perfuração do enxerto um mês após a última dose de voriconazol intracameral. A perfuração foi reparada e optou-se por realizar *cross-linking* da córnea para fortalecer a integridade da mesma. Seis meses depois a infecção estava sob controle, sem uso de medicação e a acuidade visual permitia observar o movimento das mãos.

Galvis e colaboradores relataram um caso de ceratite fúngica por *Scedosporium apiospermum*, em um paciente imunocompetente, em 2018, na Colômbia. Um homem de 51 anos entrou em contato com corpos estranhos de origem vegetal no olho direito. Dois dias depois, ele sentiu desconforto e vermelhidão e procurou atendimento médico, foi realizada uma lavagem e foi prescrito antibiótico em gotas oftálmicas. Houve piora no quadro e um mês depois ele consultou um oftalmologista, que diagnosticou uma úlcera corneana provavelmente de origem fúngica. Foi iniciado tratamento com fluconazol oral e moxifloxacino tópico. O paciente foi encaminhado aos autores, e o exame inicial revelou acuidade visual reduzida no olho direito, injeção conjuntival difusa, presença de uma úlcera corneana com margens irregulares de aproximadamente 7,5 x 5,5 mm, secreção mucopurulenta aderida à córnea e sinais de colagenólise, além de um *hipopion* de aproximadamente 0,5 mm. Havia suspeita de etiologia fúngica da lesão devido aos corpos estranhos de origem vegetal. O tratamento foi mantido com moxifloxacino 0,5% a cada hora, anfotericina B, 0,2% e fluconazol 0,2% tópicos a cada duas horas e itraconazol oral. A cultura revelou o crescimento de *Scedosporium apiospermum*. Foi então iniciado tratamento com natamicina 5% tópica. A anfotericina B foi suspensa. Nos 10 dias seguintes não houve evolução do quadro. Foi mantido o tratamento com voriconazol 1% tópico e natamicina tópica. Duas semanas depois foi realizado um debridamento e injeção intraestromal de voriconazol. O paciente melhorou gradativamente e, cinco semanas depois do início do tratamento com voriconazol, natamicina e fluconazol o *hipopion* desapareceu e a úlcera corneana diminuiu significativamente. Duas semanas depois foi observado leucoma central com bordas irregulares. O tratamento com natamicina foi mantido e os demais foram descontinuados. O paciente ficou em lista de espera para uma ceratoplastia penetrante. Devido à perda de peso observada durante o tratamento, ele procurou um clínico geral e foi diagnosticado com diabetes *mellitus*.

### **Caso 31**

Calvillo-Medina e colaboradores descreveram, em 2018, no México, um caso de ceratite fúngica causada por *Neoscytalidium oculus* sp, uma nova espécie identificada, capaz de formar biofilme. Um homem de 67 anos procurou atendimento devido a uma infecção ocular. O paciente apresentava sensação de corpo estranho, vermelhidão, dor e acuidade visual reduzida no olho esquerdo, após trauma de origem vegetal, quatro semanas antes. A acuidade visual no olho esquerdo permitia percepção luminosa. No exame clínico, foram observados edema de pálpebra, quemose e defeito epitelial com bordas irregulares e infiltrado. Suspeitou-se de ceratite de origem fúngica, sendo realizado raspado de córnea para exames microbiológicos e iniciado tratamento com anfotericina B 0,15% e natamicina 5%, de hora em hora, além de voriconazol 200 mg duas vezes ao dia. Após 10 dias, o quadro havia piorado e foi realizada vitrectomia com transplante esclero-

corneano posterior e lensectomia. Uma semana depois da cirurgia, foi diagnosticada endoftalmite agressiva tornando o prognóstico desfavorável, sem possibilidade de definir um plano cirúrgico para preservar o olho ou a acuidade visual. Optou-se por eviscerar o globo ocular. Após a cirurgia, foi administrado itraconazol 100 mg duas vezes ao dia para prevenir uma nova infecção. A cultura foi feita em ágar sangue de carneiro, ágar chocolate, ágar sal manitol, ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol e ágar batata dextrose. Houve crescimento de um fungo filamentososo com coloração verde escura a acinzentada e preta no verso, e formação de micélio aéreo. Os conídeos eram oblongos ou obtusos, subglobosos e hialinos a marrom escuro com paredes grossas. A análise microscópica não foi capaz de identificar o agente etiológico. A espécie foi identificada através de sequenciamento de DNA e análise filogenética, sendo proposta a identificação de uma nova espécie: *Neoscytalidium oculus*.

### **Caso 32**

Esfahani e colaboradores descreveram, em 2019, no Irã, um caso de ceratite causada pelo fungo *Aspergillus minisclerotigenes*. Trata-se do primeiro caso conhecido na literatura. Uma mulher de 68 anos, trabalhadora rural, procurou atendimento devido a dor ocular intensa, queimação, sensação de corpo estranho e visão reduzida no olho direito. A paciente tinha histórico de diabetes não controlada e devido a um problema na pálpebra não era capaz de fechar o olho direito. Foi feito raspado de córnea e a análise microscópica revelou micélio septado e ramificado, indicando infecção fúngica. Foi realizada cultura em ágar extrato de malta a 25°C e 37°C, por sete dias. A morfologia da cabeça dos conídios, uni ou bisseriadas e o esclerócio de cor preta sugeriam a presença de *Aspergillus flavus*. A paciente não respondeu ao tratamento (anfotericina B e voriconazol em gotas e fluconazol oral 300 mg, diariamente), possivelmente devido ao atraso no início no tratamento devido ao diagnóstico incorreto, que levou a progressão da infecção. Foi necessário realizar transplante de córnea. Posteriormente foi possível identificar o agente etiológico, *Aspergillus minisclerotigenes*, através do sequenciamento de DNA.

### **Casos 33 e 34**

Rameshkumar e colaboradores relataram, em 2019, na Índia, dois casos de ceratite fúngica causada por fungos do gênero *Myrothecium*, cujas espécies são sapróbios de solo ou plantas. O primeiro caso trata de um homem de 68 anos, com histórico de dor aguda intermitente por 10 dias, vermelhidão, irritação no olho esquerdo e redução na acuidade visual. O paciente apresentava

congestão difusa da conjuntiva e úlcera no estroma da córnea. Foi iniciado tratamento com natamicina 5% e econazol 2% por sete dias. Ao final da semana, a úlcera estava totalmente curada com formação de cicatriz. O segundo caso trata de um homem de 65 anos com histórico de mais de 10 dias de dor no olho direito, vermelhidão, epífora e acuidade visual bastante reduzida (percepção luminosa). O paciente possuía complicações sistêmicas de asma há cinco meses. Foi observada congestão da conjuntiva, defeito epitelial na córnea, *hipopion* e infiltrado no estroma com margens difusas e exsudado central. Foi feito raspado de córnea para determinar o patógeno. Foi iniciado tratamento com natamicina 5% e voriconazol 1% por sete dias, que não foi eficaz, sendo necessário realizar um transplante de córnea. Em ambos os casos foram coletados materiais por raspagem da córnea e feito exame direto e cultura. Ao exame microscópico foram observadas hifas septadas. A cultura em ágar batata dextrose após sete dias revelou crescimento de colônias brancas cremosas e flocosas com crescimento irregular de micélio. Após 12 dias de incubação, formou-se abundante esporodóquio em padrão concêntrico. À micromorfologia foram observados conidióforos contendo conídios com forma elipsoidal ou cilíndrica. Para a identificação definitiva foi realizada PCR e sequenciamento de DNA. As amostras do primeiro e segundo caso foram identificadas como *Myrothecium verrucaria* (*Albifimbria verrucaria*) e *Myrothecium gramineum*, respectivamente.

### **Caso 35**

Miyakubo e colaboradores, em 2019, no Japão, relataram um caso de ceratite fúngica causada por *Didymella gardeniae*, uma espécie comumente encontrada em sistemas aquáticos e no solo, podendo ser ocasionalmente patogênica para plantas, animais e humanos. O paciente era um homem de 66 anos, com histórico de asma brônquica e úlcera duodenal, trabalhava como carregador de tacos de golfe e também realizava trabalho rural. O paciente também tinha histórico de ceratite herpética estromal recorrente, e fazia uso de gotas oftálmicas de betametasona há oito anos. Ele procurou atendimento queixando-se de redução da visão e dor no olho esquerdo. A acuidade visual no olho esquerdo era 20/50. O exame do segmento anterior do olho revelou injeção ciliar, infiltrado emplumado branco com ulceração e placa endotelial. A avaliação microscópica do raspado da córnea revelou a presença de bacilos gram-positivos e fungos filamentosos. Foi iniciado tratamento com gotas oftálmicas de natamicina 5%, cefmenoxima 0,5% e atropina 1%. Quatro dias depois as gotas de natamicina foram substituídas por pomada devido ao efeito adverso de irritação. Houve crescimento de uma colônia fúngica preta após dois dias, mas não foi possível identificá-la. Duas semanas depois levantou-se a suspeita de *Phoma gardeniae* (atualmente *Didymella gardeniae*) baseado na análise de sequenciamento do seu DNA. O defeito epitelial e o afinamento da córnea pioraram após 20 dias. Miconazol 0,1% tópico foi adicionado ao tratamento seis vezes ao dia, e gatifloxacina 0,3% tópica três vezes ao dia. Houve redução na hiperemia e no tamanho da

lesão. O tratamento com as gotas oftálmicas foi interrompido após cinco meses, e no acompanhamento após oito meses a acuidade visual era 20/200 e não havia evidência de recorrência na infecção.

### **Caso 36**

Ortega-Rosales descreveram, em 2019, no Equador, um caso de ceratite fúngica causada por *Fusarium solani*, espécie considerada mais virulenta, capaz de desenvolver resistência a muitos antifúngicos. O estudo relata o caso de um homem de 37 anos que teve contato com um suco de ervas no rosto em um ritual de cura indígena. O paciente se apresentou queixando-se de sensação de corpo estranho no olho, vermelhidão e coceira no olho direito por quinze dias após o ritual. Ele desenvolveu uma mancha branca na córnea, que progrediu, provocando visão embaçada. A visão do olho direito estava comprometida e foi observada uma úlcera de 5 mm na córnea, de formato irregular e com aparência algodoadada. O paciente foi diagnosticado com úlcera de córnea e foi iniciado tratamento com ciprofloxacino intravenoso e gotas oftálmicas de gentamicina. A análise microscópica do raspado da córnea revelou a presença de hifas hialinas, septadas e ramificadas, indicativas de infecção por fungos filamentosos hialinos. Devido à suspeita de ceratomicose, foi iniciado tratamento com antifúngico sistêmico: itraconazol 200 mg. Com o diagnóstico provável de ceratite por *Fusarium*, foi iniciado tratamento com voriconazol intraestromal, injetado na câmara anterior. Também foi feita cultura da amostra, para bactérias em ágar sangue e fungos em ágar Sabouraud dextrose. Não houve crescimento bacteriano. Na cultura o fungo foi identificado como *Fusarium solani*. O tratamento com itraconazol 200 mg foi mantido e foi acrescentado voriconazol 1% em gotas oftálmicas de hora em hora. Depois de 21 dias de tratamento, houve cura da úlcera de córnea e a acuidade visual aumentou para 20/30.

### **Caso 37**

Tan e colaboradores relataram, em 2019, na Austrália, um caso de ceratite fúngica associada ao uso de lentes de contato causada por *Tintelnotia destructans*, um fungo descrito recentemente, relacionado a ceratite fúngica em apenas três casos na literatura. Trata-se do primeiro caso descrito na Austrália. Um usuário de lentes de contato de 60 anos, imunocompetente, procurou atendimento após duas semanas de irritação ocular, redução da acuidade visual e fotofobia. O paciente estava em tratamento com cloranfenicol, ofloxacina e dexametasona, sem resultados. Foi observado infiltrado branco profundo e defeito epitelial. A acuidade visual era 6/15. Foi feito raspado de córnea, sendo observados elementos fúngicos septados, assim foi iniciado o tratamento com voriconazol oral,

natamicina 5% e voriconazol 1% em gotas oftálmicas. Além dos antifúngicos, foi iniciado tratamento antibacteriano empírico. A cultura em ágar sangue e ágar *Sabouraud* com cloranfenicol permitiu a visualização de pequenas colônias fúngicas após 48 horas. Foi utilizada coloração lactofenol azul de algodão, permitindo visualizar picnídios em forma de frasco, de coloração marrom escura a preta, contendo conídios hialinos sem conidióforos, sugerindo a identificação de uma espécie de *Phoma*, a qual foi descartada pelo sequenciamento de DNA, que identificou o agente etiológico como *Tintelnotia destructans*. Foi feita nova cultura do isolado em ágar aveia e ágar extrato de malte. Houve crescimento de colônias marrom avermelhadas, granulares com tufo aéreo branco. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos, revelando a concentração inibitória mínima do posaconazol (0,25 mg/L), voriconazol (0,5 mg/L), itraconazol (0,12 mg/L), fluconazol (16 mg/L), anfotericina (1mg/L) e flucitosina (>64 mg/L). Nove dias após a chegada do paciente foi administrada injeção intraestromal de voriconazol 1%. No décimo quarto dia, ele obteve alta, seguindo o tratamento com voriconazol oral, natamicina 5% e voriconazol 1% em gotas oftálmicas a cada duas horas. Posteriormente, após melhora gradual do paciente, a frequência do uso das gotas oftálmicas foi espaçada para a cada quatro horas. Após algumas semanas houve melhora na aparência do infiltrado e no defeito epitelial, e a medicação foi novamente espaçada para a cada seis horas. Na última consulta realizada, 191 dias após o início, foi observada cicatriz estável na córnea e afinamento, mas a acuidade visual melhorou para 6/7,5.

### Caso 38

Sane e colaboradores relataram, em 2019, na Índia, o primeiro caso conhecido de ceratite causado pelo fungo *Pseudopestalotiopsis theae*. Uma mulher de 55 anos, imunocompetente, procurou atendimento com dor ocular, vermelhidão e redução na visão após trauma ocular com um galho de árvore, três dias antes. A acuidade visual era contar dedos. Foi observado defeito epitelial na córnea e infiltrado em forma de anel com um infiltrado denso menor no meio. Foi feito raspado de córnea e o exame direto com KOH e branco de calcoflúor, que revelou elementos fúngicos hialinos e septados. Foi iniciado tratamento com natamicina 5% em gotas, a cada meia hora, sendo espaçada após duas semanas para oito vezes ao dia, além de itraconazol 200 mg, por via oral (mantido durante seis semanas). Quatro meses depois a infecção estava curada, com formação de cicatriz e acuidade visual 20/200. Houve crescimento de colônias brancas e felpudas em ágar sangue, chocolate e batata dextrose (PDA) após 48 horas de incubação. Vinte dias depois, apareceram pontos negros e brilhantes no centro com superfície irregular no ágar PDA. A coloração lactofenol azul de algodão revelou hifas marrons septadas e conídeos marrons septados,

característicos de *Pestalotiopsis*. A identificação da espécie foi feita com base no sequenciamento de DNA e análise filogenética.

### Caso 39

Lu e colaboradores relataram, em 2020, na China, um caso de ceratite fúngica causado por *Coprinellus radians*, o primeiro caso conhecido na literatura. Uma mulher de 48 anos, trabalhadora rural, procurou atendimento após trauma ocular com folhas de milho há 40 dias. A paciente reportou sensação de corpo estranho, perda de visão, olhos lacrimejantes e fotofobia. Os sintomas pioraram após tratamento ineficaz com antibióticos. No exame clínico a acuidade visual estava reduzida. Foi observada hiperemia conjuntival difusa e infiltrado branco acinzentado com margens irregulares e edema na córnea. Foi feito raspado de córnea e o exame direto revelou hifas hialinas, ramificadas e septadas com abundante clamidósporo no meio ou extremidade destas. A cultura foi feita em ágar sangue de carneiro e Sabouraud glicose. Entre dois e três dias depois houve crescimento de pequenas colônias brancas. Foi iniciado tratamento com voriconazol em gotas oftálmicas, 10 mg/mL, quatro vezes por hora, anfotericina B 0,25%, de hora em hora, levofloxacino 0,5% quatro vezes por dia, pranoprofeno 0,1%, quatro vezes ao dia e ofloxacina 0,3% uma vez ao dia. Depois de cinco dias, não foi observada melhora e foi decidido realizar ceratoplastia lamelar parcial. Após a cirurgia, foi iniciado tratamento com gotas oftálmicas de voriconazol 10 mg/mL de hora em hora, anfotericina B 0,25% a cada duas horas e ofloxacina 0,3% quatro vezes ao dia. Cinco dias depois voriconazol e anfotericina B foram espaçados para quatro vezes ao dia. Oito dias depois da cirurgia, a úlcera estava curada e a paciente obteve alta, com acuidade visual de 20/200. O fungo foi identificado por meio da morfologia e métodos moleculares. A cultura em ágar Sabouraud dextrose revelou, após oito dias, crescimento de colônias flocosas com micélio aéreo amarelo escuro felpudo no meio e reverso amarelo e amarelo amarronzado. Microscopicamente, as hifas eram transparentes, septadas e ramificadas, e os conidióforos curtos e grossos. Os conídios eram unicelulares com pontas em formato de C e S. As características morfológicas levaram a identificação preliminar de *Coprinellus* spp, a qual foi confirmada e a espécie identificada através de sequenciamento de DNA como *Coprinellus radians*. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos, revelando a concentração inibitória mínima dos seguintes medicamentos: fluconazol (16 µg/mL), itraconazol (0,25 µg/mL), voriconazol (0,015 µm/mL), posaconazol (0,25 µm/mL), 5-fluorocitosina (>64 µg/mL) e anfotericina B (0,25 µg/mL).



Um resumo dos casos de ceratites fúngicas, descritos no Mundo, é mostrado no quadro 1.

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
1	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	Mulher, 91 anos, Japão	Uso de corticoides tópicos	Cultura, biologia molecular	Micafungina tópica 0,1%	Cura, opacidade do enxerto	Sim	KAMOSHITA et al., 2014
2	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Homem, 60 anos, Paraguai	Trabalhador rural, trauma de origem vegetal	Exame direto, cultura	FCZ 0,2% e NTM 5%	Cura, cicatriz corneana, transplante de córnea	Não	SAMUDIO et al., 2014
3	<i>Colletotrichum spp</i>	Homem, 23 anos, Espanha	Trauma ocular de origem vegetal	Cultura	AMB 0,5 mg/ml	Cura, leucoma	Não	MORCILLO GUARDIAN et al., 2014
4	<i>Beauveria bassiana</i>	Mulher, 66 anos, Japão	Ceratoplastia por DSAEK	Cultura, microscopia confocal, sequenciamento de DNA	VCZ 1%	Cura, acuidade visual reduzida	Sim	OGAWA et al., 2015

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
5	<i>Exophiala phaeomuriformis</i>	Mulher, 84 anos, Estados Unidos	Ceratopatia pseudofálica bolhosa, glaucoma, olho seco, ceratoplastia penetrante, uso de corticoides tópicos	Microscopia confocal a laser in vivo, cultura, sequenciamento de DNA	AMB 0,15%, VCZ 1%, ciclosporina 2%, moxifloxacino e 200 mg oral duas vezes ao dia.	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Sim	AGGARWAL et al., 2015
6	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Mulher, 56 anos, Espanha	Trauma ocular de origem vegetal	Cultura, PCR	AMB 0,5 mg/mL, VCZ 1%, VCZ 200 mg, <i>cross-linking</i> da córnea	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Sim	LAMARCA et al., 2016
7	<i>Rhizopus</i> spp	Mulher, 27 anos, Estados Unidos	Uso de lentes de contato, falta de higiene com as mesmas	Cultura (lentes de contato)	AMB 0,15%	Cura, acuidade visual reduzida	Não	WARNER et al., 2016

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
8	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Homem, 43 anos, Hong Kong	Trauma ocular de origem vegetal, diabetes mellitus	Microscopia confocal, cultura	VCZ 200 mg oral, AMB 0,15%, injeção intracameral de AMB, injeção intracameral de VCZ + VCZ 1% tópico e VCZ 200 mg duas vezes ao dia (pós-cirúrgico após ceratoplastia).	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Não	LI et al., 2016
10	<i>Candida spp</i>	Homem, 77 anos, Suíça	Transplante lamelar posterior de córnea (DSAEK), uso de corticoides tópicos	Exame microbiológico	AMB 0,3%, NTM 5%, FCZ 100 mg oral duas vezes ao dia + Quatro injeções intraestromais de VCZ 100 mg/mL, acompanhadas de 0,1mL de VCZ por injeção intracameral e desbridamento da córnea	Cura, formação de cicatriz, acuidade visual reduzida	Não	GUBER et al., 2016
11	<i>Pseudallescheria boydii</i>	Mulher, 66 anos, Suíça	Uso de lentes de contato	Exame microbiológico	VCZ1%, NTM 5%, VCZ1 200 mg duas vezes ao dia + cinco injeções intraestromais de VCZ 100 mg/mL combinadas com desbridamento da córnea.	Cura	Não	GUBER et al., 2016
12	<i>Aspergillus flavus</i>	Mulher, 24 anos, Estados Unidos	Ceratomileuse a laser in situ (LASIK)	Cultura	VCZ 1%	Cura, opacidade na córnea	Sim	AU et al., 2016

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
13	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Homem, 27 anos, Argentina	Trabalhador rural, trauma ocular de origem vegetal	Cultura, sequenciamento de DNA	NTM 5%, ceftazidima e vancomicina intravenosas	Cura	Sim	LEONARDELLI et al., 2017
14	<i>Acremonium spp</i>	Mulher, 42 anos, Turquia	Uso de lentes de contato	Exame direto e cultura	VCZ 1%, moxifloxacino tópico, VCZ e doxiciclina orais, injeção intraestromal de VCZ (50 µg/0,1 mL), <i>cross-linking</i> da córnea	Cura, acuidade visual reduzida, transplante de córnea	Sim	YAGCI et al., 2016
15	<i>Metarhizium anisopliae</i>	Mulher, 52 anos, Canadá	Uso de lentes de contato	Cultura, exame direto, PCR e sequenciamento de DNA	FCZ 200 mg oral e VCZ 1% gotas	Cura, Transplante de córnea	Não	SHOWAILA et al., 2017
16	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Homem, 45 anos, Índia	Trabalhador rural, trauma com lasca de pedra	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA	AMB 0,15%, VCZ oral (dois comprimidos de 200 mg) natamicina em gotas	Cura	Sim	POTE et al., 2017
17	<i>Phialemonium obovatum</i>	Homem, 61 anos, Estados Unidos	Trauma ocular com um pedaço de gesso mofado	Cultura	VCZ (10 mg/mL)	Cura	Não	DAVIES et al., 2017

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
18	<i>Trametes betulina</i>	Homem, 79 anos, Estados Unidos	Extração de catarata, descolamento de retina no olho direito (acuidade visual 20/400), conjuntivite alérgica crônica, uso de corticoesteroides tópicos	Cultura, sequenciamento de DNA	VCZ 0,5mg/mL	Cura, ceratoplastia	Sim	HARDIN et al., 2017
19	<i>Roussoella solani</i>	Homem, 82 anos, Japão	Trabalhador rural e diabetes mellitus	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA	VCZ tópico, intravenoso e oral; micafungina tópica e intravenosa	Cura, formação de cicatriz, acuidade visual reduzida	Sim	MOCHIZUKI et al., 2017
20	<i>Chrysosporium</i> sp	Homem, 37 anos, Tailândia	Contaminação com lama	Exame direto, cultura	AMB 0,15%, ICZ 200 mg oral, injeções de AMB (5 µg/0,1 mL), VCZ 1%, injeções intracamerar e intraestromal VCZ (50 mg/0,1 mL)	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Não	THANATHANEE et al., 2017

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
21	<i>Gjaerumia minor</i>	Homem, 65 anos, Arábia Saudita	Diabetes tipo 2 não controlada	Cultura, análise de DNA	AMB 0,15%, FCZ 200 mg	Cura	Não	AL-FAKI et al., 2018
22	<i>Candida spp</i>	Homem, 35 anos, Uganda	HIV positivo	Exame direto, cultura	NTM 5%, injeção subconjuntival de FCZ 2% (olho esquerdo)  Cinco meses depois, olho direito: mesmo tratamento + AMB B 0,15% e FCZ 200 mg	Cura, evisceração do olho esquerdo, perfuração na córnea e cicatriz no olho direito	Não	ARUNGA et al., 2018
23	<i>Aspergillus</i>	Mulher, 20 anos, Índia	Cirurgia refrativa para correção de astigmatismo pelo método SMILE	Exame direto (KOH) e cultura	VCZ 1% e NTM 5% + lavagem da superfície da córnea com VCZ por cinco dias	Cura, cicatriz na córnea, acuidade visual reduzida	Não	SACHDEV et al., 2018
24	<i>Tintelnotia destructans</i>	Alemanha	Uso de lentes de contato	Cultura, PCR, microscopia confocal a laser, sequenciamento de DNA	Terbinafina 0,25%, polihexametileno biguanida (PHMB), injeções intracamerais de VCZ e AMB, terbinafina oral 250 mg, prednisolona 1%	Cura, acuidade visual reduzida	Sim	BEHRENS-BAUMANN et al., 2018

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
25	<i>Fusarium solani</i>	Mulher, 43 anos, Japão	Uso de lentes de contato	Cultura, análise metagenômica	VCZ 1%, NTM 1%, ICZ 100 mg, micafungina 0,1%, injeções subconjuntivais e intraestromais de VCZ 1%, irrigação da câmara anterior com AMB 0,005%, VCZ 400 mg, AMB 0,5%	Cura, ceratoplastia, evisceração do globo ocular	Sim	SHIGEYASU et al., 2018
26	<i>Exophiala phaeomuriformis</i>	Mulher, 81 anos, Suécia	Glaucoma, reação alérgica à medicação tópica	Tomografia de coerência óptica, cultura, sequenciamento de DNA	AMB (6 mg/dL) tópica, FCZ 200 mg (reduzido para 100 mg após duas semanas)	Cura, formação de cicatriz	Sim	VICENTE et al., 2018
27	<i>Candida dubliniensis</i>	Mulher, 45 anos, Estados Unidos	Uso de lentes de contato	Cultura	AMB em gotas e VCZ oral + administração intracamerar de VCZ, AMB e cefuroxima	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Não	OOSTRA et al., 2018
28	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Mulher, 50 anos, Índia	-	Exame direto (KOH) e cultura	NTM 5% e AMB 0,15% fortificada	Cura, acuidade visual reduzida	Não	NAGPAL et al., 2018

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
29	<i>Phialophora verrucosa</i>	Homem, 51 anos, Tailândia	Trauma ocular de origem vegetal, diabetes não controlada	Cultura, PCR	Injeção intracameral de VCZ, VCZ em gotas e VCZ 200 mg oral duas vezes ao dia, <i>cross-linking</i> da córnea	Cura, transplante de membrana amniótica, acuidade visual reduzida	Não	TAECHAJONGJINTANA et al., 2018
30	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Homem, 51 anos, Colômbia	Corpo estranho de origem vegetal no olho	Cultura	Moxifloxacino 0,5%, AMB 0,2%, FCZ 0,2% e ICZ oral. AMB suspensa, adicionada NTM 5%, VCZI 1% e injeção intraestromal de VCZ	Cura, ceratoplastia	Não	GALVIS et al., 2018
31	<i>Neoscytalidium oculus</i>	Homem, 67 anos, México	Trauma ocular de origem vegetal	Cultura, sequenciamento de DNA, análise filogenética	AMB 0,15%, NTM 5%, VCZ 200 mg duas vezes ao dia + ICZ 100 mg duas vezes ao dia (após evisceração)	Cura, evisceração do globo ocular	Não	CALVILLO-MEDINA et al., 2018
32	<i>Aspergillus minisclerotigenes</i>	Mulher, 68 anos, Irã	Trabalhadora rural, diabetes não controlada, problema na pálpebra impossibilitando fechar o olho	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA	AMB, VCZ em gotas e FCZI oral 300 mg	Cura, transplante de córnea	Não	ESFAHANI et al., 2019



Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
33	<i>Myrothecium verrucaria</i>	Homem, 68 anos, Índia	-	Cultura, exame direto, PCR e sequenciamento de DNA	NTM 5% e econazol 2%	Cura, formação de cicatriz	Não	RAMESHKUMAR et al.,2019
34	<i>Myrothecium gramineum</i>	Homem, 65 anos, Índia	Complicações sistêmicas de asma	Cultura, exame direto, PCR e sequenciamento de DNA	NTM 5% e VCZ 1%	Cura, Transplante de córnea	Não	RAMESHKUMAR et al.,2019
35	<i>Didymella gardeniae</i>	Homem, 66 anos, Japão	Trabalhador rural, uso de corticoides tópicos	Cultura, sequenciamento de DNA	NTM 5%, cefmenoxima 0,5%, e atropina 1%, posteriormente adicionado miconazol 0,1%	Cura, acuidade visual reduzida	Não	MIYAKUBOA et al., 2019
36	<i>Fusarium solani</i>	Homem, 37 anos, Equador	Contato com suco de ervas nos olhos	Exame direto (KOH) e cultura	VCZ intraestromal, ICZ 200 mg e VCZ 1%	Cura, acuidade visual reduzida	Não	ORTEGA-ROSALES et al., 2019
37	<i>Tintelnotia destructans</i>	Homem, 60 anos, Austrália	Uso de lentes de contato	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA	VCZ oral, NTM 5%, VCZ 1% e injeção intraestromal de VCZ 1%	Cura, cicatriz e afinamento da córnea, redução na acuidade visual	Sim	TAN et al., 2019

Quadro 1– Resumo dos casos de ceratites fúngica no Mundo. Continuação.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Referência
38	<i>Pseudopestalotiopsis theae</i>	Mulher, 55 anos, Índia	Trauma ocular de origem vegetal	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA, análise filogenética	NTM 5% e ICZ 200 mg	Cura, formação de cicatriz, acuidade visual reduzida	Sim	SANE et al., 2019
39	<i>Coprinellus Radians</i>	Mulher, 48 anos, China	Trauma ocular de origem vegetal	Exame direto, cultura, sequenciamento de DNA	VCZ 10mg/mL, AMB 0,25% e ofloxacina 0,3%	Cura, ceratoplastia, acuidade visual reduzida	Sim	LU et al., 2020

Fonte: a autora

## 5.4.2 Casos no Brasil

### Caso 1

Nascimento e colaboradores, relataram em 2011, em São Paulo, um caso de ceratite causada por *Aerobasidium pullulans*, após realizar um implante de ceratoprótese Boston tipo 1 (Boston Kpro). A taxa de infecção fúngica após este procedimento é cerca de 10%, e este foi o primeiro caso relatado no Brasil. A paciente, que tinha 94 anos de idade, foi submetida ao implante Boston tipo 1 devido a falência límbica secundária a olho seco grave. Após a operação foi iniciado tratamento com moxifloxacino, corticoesteroides tópicos e colírio, além do uso de lentes de contato, que devem ser trocadas a cada três meses, cujo uso é recomendado pelo fabricante Boston Kpro. Foram realizadas culturas da conjuntiva e das lentes de contato, como parte da monitorização de rotina. Dois meses após a cirurgia, a cultura das lentes de contato resultou positiva para o fungo *Aerobasidium pullulans*, mas não foram encontrados sinais de infecção fúngica através da biomicroscopia. Devido à ausência de sinais de infecção, foi adotada conduta expectante. Duas semanas depois, foi observada uma leve opacidade entre a ceratoprótese e o botão corneano. Devido à presença de infiltrado corneano foi iniciado tratamento com anfotericina B 0,15% em gotas oftálmicas. O tratamento foi eficaz e a opacidade da córnea regrediu.

### Caso 2

Zoppas e colaboradores, em 2018, descreveram, no Rio Grande do Sul, um caso de ceratite, causada por *Acremonium* sp, um agente etiológico incomum, responsável por menos de 3% dos casos de ceratite fúngica. O paciente era um homem de 46 anos, agricultor, que procurou atendimento queixando-se de dor e vermelhidão no olho esquerdo após trauma com um galho de árvore há três dias. O paciente havia realizado transplante de córnea há oito meses. No exame oftalmológico foi observada uma lesão esbranquiçada de cerca de 3 mm, ulcerada no botão doador da córnea. Também foi observado comprometimento das bordas da córnea, com vazamento de humor aquoso. Foi feita raspagem de córnea para investigação laboratorial. Devido à suspeita de infecção fúngica foi iniciado tratamento com injeção de anfotericina B na câmara anterior. Foi realizado recobrimento conjuntival e sutura corneana associada, havendo deiscência de sutura e novo vazamento de humor aquoso quatro dias depois, piorando a lesão. Diante da piora do quadro

foi necessário realizar um retransplante de córnea a quente. Em seguida foi iniciado tratamento empírico com fluconazol oral e anfotericina B tópica. Duas semanas após o transplante a cultura em ágar Sabouraud dextrose resultou positiva para *Acremonium* spp. Foi decidido substituir o antifúngico sistêmico por cetoconazol, mantendo-se a anfotericina B tópica. O tratamento durou dois meses. Seis meses após a cirurgia, não foram observados sinais de recidiva da lesão.

### Caso 3

Gracitelli e colaboradores, descreveram em 2018, em São Paulo, um caso de ceratite, causada por *Paecilomyces lilacinus*, um fungo comum no ambiente. Uma mulher de 21 anos, procurou atendimento devido a uma infecção de córnea, que durava 45 dias. Ela estava em tratamento com moxifloxacino em gotas e dexametasona. A acuidade visual era 20/100 no olho direito e percepção luminosa no esquerdo. O exame da córnea revelou infiltrado extenso com fusão e perfuração central que foi colada com cianoacrilato no olho esquerdo. Foi realizado transplante de córnea tectônico. Durante a cirurgia foi obtida amostra para testes microbiológicos, que identificou o agente etiológico como *Paecilomyces lilacinus*. Foi administrada injeção de voriconazol intracameral (100 ug) e subconjuntival (10 mg), além de injeções intracamerais de anfotericina B. Foi realizado teste de susceptibilidade aos antifúngicos, sendo determinadas as CIM para anfotericina B (16 ug/mL), fluconazol (64 ug/mL) e voriconazol (16 ug/mL). Foi iniciado tratamento com voriconazol tópico (10 mg/mL) de hora em hora e voriconazol oral (100 mg). A dose foi ajustada para a pequena estatura da paciente, portadora de síndrome de Turner. Três meses depois, a paciente foi considerada curada e o tratamento foi interrompido. Porém, foram observados sinais de rejeição de endotélio, a qual foi tratada com prednisolona tópica, com melhora parcial após uma semana. Duas semanas depois foi realizado um exame onde foi observado infiltrado corneano profundo e reação na câmara anterior, indicativos de recidiva da infecção fúngica. Foi administrada novamente injeção intracameral de voriconazol. Foram retiradas amostras que confirmaram a reinfeção por *P. lilacinus*. A paciente foi internada e recebeu voriconazol intravenoso por 10 dias. No quinto dia da internação o infiltrado estromal piorou e foi administrada uma terceira injeção intracameral de voriconazol. As culturas permaneceram positivas para *P. lilacinus*. Após um mês de tratamento com voriconazol oral e tópico (de hora em hora) o infiltrado estromal regrediu. O tratamento foi mantido por seis meses, seguidos de mais seis meses de voriconazol tópico.

#### Caso 4

Rosa e colaboradores, relataram em 2019, no Rio Grande do Sul, um caso de ceratite causada por *Fusarium solani*, um patógeno comum na ceratite fúngica, e conhecido pela ampla resistência que apresenta aos antifúngicos. O paciente era um homem de 55 anos, trabalhador rural, que procurou atendimento, devido a ceratite, após um trauma no olho esquerdo há 10 dias. Ele tinha histórico de transplante de córnea devido a ceratocone há 32 anos. Ao procurar atendimento o paciente apresentava úlcera corneana e *hipopion*, apesar do tratamento com ceterolaco em gotas e gatifloxacino. Foi feito raspado de córnea e cultura em ágar Sabouraud dextrose por sete dias a 25 °C. Houve crescimento de colônias algodoadas com micélio aéreo branco e pigmento amarelado no verso. Microscopicamente foram observadas hifas septadas, macroconídios em forma de meia-lua e microconídios. As características morfológicas permitiram a identificação do fungo como *Fusarium* spp, a qual foi confirmada pelo ensaio de *Multilocus Sequence Typing* (MLST). O tratamento inicial foi feito com vancomicina e ceftazidima em gotas oftálmicas, atropina e acetazolamida por via oral. Também foi realizada ceratoplastia com lavagem da câmara anterior e injeção intravítrea de vancomicina 10 mg/mL, ceftazidima 20 mg/mL e anfotericina B 0,1%. Devido a uma suspeita de comprometimento intraocular, foi realizada vitrectomia posterior e iniciado tratamento com voriconazol intravenoso a cada 12 horas e anfotericina B desoxicolato, 1mg/kg uma vez ao dia. O teste de susceptibilidade aos antifúngicos revelou sensibilidade à natamicina (a qual não estava disponível para uso) com CIM de 2 ug/mL e sensibilidade reduzida ao voriconazol (CIM de 32 ug/mL) e anfotericina B (CIM de 16 ug/mL). Foi observada resistência ao itraconazol e fluconazol (CIM >64 ug/mL). Devido ao péssimo prognóstico visual e à multirresistência do fungo, a equipe médica decidiu pela evisceração do olho.

Um resumo dos casos de ceratites fúngicas, descritos no Brasil, é mostrado no quadro 2.

Quadro 2 – Resumo dos casos de ceratites fúngica no Brasil.

Número do caso	Fungo	Demografia (gênero, idade)	Fatores de risco	Diagnóstico	Tratamento	Teste de susceptibilidade aos antifúngicos	Desfecho	Referência
1	<i>Aerobasidium pullulans</i>	Mulher, 94 anos	Implante de ceratoprótese Boston tipo 1 (Boston Kpro), uso de lentes de contato	Cultura (monitorização de rotina)	AMB 0,15%	Não	Cura	NASCIMEN TO et al., 2011
2	<i>Acremonium spp</i>	Homem, 46 anos	Trabalhador rural, trauma com galho de árvore, transplante de córnea prévio	Cultura	Cetoconazol e AMB tópica	Não	Cura, transplante de córnea	ZOPPAS et al., 2018
3	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	Mulher, 21 anos	Uso de corticoides	Testes microbiológicos	VCZ intracameral (100 µg) e subconjuntival (10 mg), injeções intracameraias de AMB, VCZ tópico (10 mg/mL) e VCZ oral (100 mg). Três meses depois VCZ intravenoso por 10 dias, injeção intracameral de VCZ + VCZ oral e tópico	Sim	Cura, transplante de córnea	GRACITELLI et al., 2018
4	<i>Fusarium solani</i>	Homem, 55 anos	Trabalhador rural, trauma ocular, transplante de córnea prévio	Cultura, Multilocus Sequence Typing (MLST)	Injeção intravítrea de AMB 0,1%, VCZ intravenoso, AMB desoxicolato 1mg/kg	Sim	Evisceração do olho	ROSA et al., 2019

Fonte: a autora

## 5.5 DISCUSSÃO

Em relação aos sintomas, os sintomas principais foram: dor ocular (23 casos), redução da acuidade visual (19 casos), vermelhidão (17 casos), fotofobia (9 casos), sensação de corpo estranho (6 casos), olhos lacrimejantes e irritação (3 casos). Outros sintomas menos frequentes incluíram visão turva (2 casos), coceira (2 casos), epífora (2 casos), ptose reativa, desconforto, secura, queimação, sensação de areia no olho.

Com relação às características das lesões, aquelas mais comuns foram: Infiltrado (27 casos) com características como margens difusas, cor branca, felpudo, úlcera na córnea (14 casos), defeito epitelial (12 casos), injeção/congestão da conjuntiva (9 casos), *Hipopion* (8 casos), hiperemia da conjuntiva (7 casos), lesão satélite (3 casos), e outras menos frequentes como Tyndall +++(2 casos), edema estromal (2 casos), placa endotelial (2 casos), inflamação câmara anterior (2 casos), injeção ciliar, retração da pálpebra, entrópio, triquíase, neovascularização da córnea, afinamento da córnea, quemose, edema de pálpebra.

De acordo com a literatura, os sintomas típicos de ceratite fúngica são redução na acuidade visual, vermelhidão, dor, olhos lacrimejantes e fotofobia. As características microscópicas mais comuns da lesão incluem úlcera corneana com superfície necrótica, margens felpudas e lesões satélite. Os infiltrados são tipicamente amarelados ou branco acinzentados. Outros sinais usualmente observados são edema de pálpebra, injeção da conjuntiva, quemose, defeito epitelial, placa endotelial e *hipopion* (MAHMOUDI et al., 2018).

Figura 2 – Origem dos casos por continente.



África: 1 caso  
 América Central: 0 casos  
 América do Norte: 8 casos  
 América do Sul: 8 casos  
 Ásia: 17 casos  
 Europa: 8 casos  
 Oceania: 1 caso

Fonte: a autora

Dentre os casos clínicos selecionados, a maioria tem origem no continente asiático (Figura 2), sendo a maioria deles da Índia (6 casos) e Japão (5 casos). Uma revisão sistemática da autoria de Shah e colaboradores revelou que a Índia está entre os países com maior proporção dos casos de ceratite de origem fúngica (67% no leste da Índia). (SHAH et al., 2011).

Os principais agentes etiológicos associados a ceratite fúngica no sul da Índia são *Aspergillus* spp e *Fusarium* spp, mas recentemente foram reportados diversos casos de ceratite causados por patógenos incomuns em diversas partes da Índia (RAMESHKUMAR et al., 2019). Apesar de a maioria das ceratomicoses no mundo ser causada por *Fusarium* e *Aspergillus*, existem mais de 100 espécies de fungos reportadas como agentes etiológicos de ceratite (MAHMOUDI et al., 2018).

Na América do Norte o país com o maior número de casos foram os Estados Unidos (6 casos), e na América do Sul o Brasil (4 casos).

Em países de clima tropical, cerca de 40% das ceratites são de origem fúngica (VICENTE et al., 2018). No Brasil há poucos relatos de caso e estudos a respeito das ceratomicoses, os existentes se concentram nas regiões Sul e Sudeste, onde se encontram os maiores centros de estudo de micologia e maior disponibilidade de recursos. No sudeste do Brasil, 17% das ceratites infecciosas são provocadas por fungos, sendo *Fusarium* spp e *Aspergillus* spp os mais encontrados (ZOPPAS et al., 2018).

Nos países de clima temperado a incidência das ceratomicoses é muito menor. (VICENTE et al., 2018). Dentre os casos selecionados neste trabalho um é originário da Suécia e 3 da Suíça, por exemplo. A porcentagem de casos de ceratomicose na Suíça não é alta, mas um aumento substancial tem sido observado recentemente. Esse aumento poderia estar relacionado às mudanças climáticas, tornando o ambiente mais úmido e quente, ou as complicações relacionadas ao uso de lentes de contato (GUBER et al., 2016).

Com relação aos fatores de risco, quase todos os casos apresentaram algum, com exceção de dois casos. Os principais foram: trauma ocular de origem vegetal (11 casos), uso de lentes de contato (9 casos), cirurgia ocular (9 casos), trabalhador rural (8 casos), uso de corticosteroides (6 casos) e doença ocular (6 casos).

Ceratites de origem fúngica dificilmente ocorrem sem algum fator de risco, e o mais frequentemente encontrado é o trauma ocular, principalmente de origem vegetal, afetando de 40 a 60% dos pacientes (MAHMOUDI et al., 2018).

Os fatores de risco frequente incluem cirurgia ocular, tratamento prolongado com corticosteroides, uso de lentes de contato, doença ocular prévia e doenças sistêmicas como diabetes



mellitus. De acordo com Bharathi e colaboradores (2003), cerca de 61% dos casos estão relacionados a trauma ocular de origem vegetal. (BHARATHI et al., 2003). Neste trabalho, cerca de 25% dos casos (11 casos) tiveram trauma ocular de origem vegetal como fator de risco.

Os fungos filamentosos em geral são associados ao trauma de origem vegetal, já os fungos leveduriformes são associados a doenças oculares ou sistêmicas (ZOPPAS et al., 2018)

Nas últimas quatro décadas observou-se um aumento significativo nos casos de ceratomicose, o que é atribuído ao uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro e corticosteroides, uso de lentes de contato e aumento do número de cirurgias da córnea, além do avanço nas técnicas de diagnóstico (ZOPPAS et al., 2018).

Um dos fatores de risco mais prevalentes de ceratomicose é o uso de lentes de contato, como é o caso do relato de Yagci e colaboradores, cuja ceratite foi provocada por *Acremonium* spp. O gênero *Acremonium* é um fungo filamentoso saprófita, encontrado no solo, plantas e sistemas de aquecimento e ar condicionado. Ele possui mais de cem espécies, das quais poucas são consideradas patogênicas em seres humanos. Ceratomicoses causadas por *Acremonium* são raras. Em pacientes imunocompetentes, estão relacionadas a trauma ocular de origem vegetal, corticosteroides tópicos, uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, doenças oculares e uso de lentes de contato. O gênero parece ter predileção por colonizar lentes de contato de uso prolongado, o que poderia ser devido a alguma atividade enzimática (YAGCI et al., 2016).

Como consequência da progressão dos casos clínicos foram observados redução da acuidade visual (19 casos), necessidade de transplante de córnea (17 casos), formação de cicatriz (9 casos), cura sem sequelas (7 casos), outras sequelas (leucoma, opacidade do enxerto, opacidade da córnea, perfuração da córnea, transplante de membrana amniótica) (5 casos) e evisceração do globo ocular (4 casos).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 1,5-2 milhões de indivíduos ficam cegos anualmente devido a ceratite (ESFAHANI et al., 2019)

Alguns dos casos clínicos tratam de fungos de natureza resistente aos antifúngicos comumente utilizados, o que pode levar a um desfecho desfavorável como ceratoplastia ou até mesmo evisceração do globo ocular. É o caso do relato de ceratite causada por *Phialophora verrucosa*, por Taechajongjintana e colaboradores. *Phialophora verrucosa* é um fungo de natureza crônica e resistente, levando a uma doença de curso progressivo, mesmo diante de uma terapia agressiva com antifúngicos. A realização de *Flap* da conjuntiva, ceratoplastia, evisceração e enucleação são opções muitas vezes utilizadas no tratamento das infecções oculares provocadas por este fungo (TAECHAJONGJINTANA et al., 2018). Trata-se de um fungo demácio, comumente

encontrado em regiões tropicais, afetando principalmente pacientes com histórico de trauma de origem vegetal, além de pacientes imunodeprimidos. O caso clínico, apresentado por Taechajongjintana e colaboradores, revelou o voriconazol como alternativa promissora no tratamento, podendo alcançar um desfecho favorável se prescrito mais cedo. Diante da natureza crônica e agressividade do patógeno, é necessário utilizar tratamentos múltiplos, incluindo diferentes antifúngicos e técnicas cirúrgicas. No caso em questão foi utilizada CXL, sendo o primeiro que demonstra as vantagens da técnica em um caso de ceratite provocada por *Phialophora verrucosa*, melhorando a biomecânica da córnea. Os autores acreditam que CXL enrijece o estroma na área de afinamento, além de aumentar a resistência ao processo de degradação enzimática (TAECHAJONGJINTANA et al., 2018)

Ceratite causada por *Lasiodiplodia theobromae* pode ser grave e de progressão rápida, com alto risco de perfuração da córnea, provocando endoftalmite e panoftalmite. Devido a resposta variável que o fungo apresenta aos antifúngicos e a pouca informação disponível na literatura, o manejo costuma ser difícil. Em geral os casos apresentam resultados ruins, o que pode ser explicado pela virulência do fungo, que é capaz de se replicar rapidamente e secretar colagenase, levando a fusão da córnea. Além disso, *Lasiodiplodia theobromae* apresentou resistência *in vitro* a muitos antifúngicos. Li e colaboradores descreveram o primeiro caso a utilizar voriconazol precocemente. Ainda assim, foi necessário realizar ceratoplastia, mas o tratamento (voriconazol, anfotericina B e natamicina) foi eficaz, erradicando o fungo antes da cirurgia, prevenindo recorrência da infecção (LI et al., 2016).

#### Classificação dos casos raros

Dentre os 43 casos selecionados, a maioria relata casos de ceratite fúngica causada por agentes etiológicos considerados raros ou incomuns, alguns tratando-se do primeiro caso conhecido na literatura (14 casos), constando entre os cinco primeiros relatos (8 casos) ou com poucos casos conhecidos, sendo classificados como raros (9 casos).

Alguns relatos citam fungos saprófitas que inicialmente não eram considerados patogênicos para humanos, mas cujos relatos de infecções em humanos provocadas pelos mesmos vêm aumentando, como no caso relatado por Showail e colaboradores em 2017. O fungo *Metarhizium anisopliae*, fungo ambiental presente no solo, é utilizado no mundo todo como agente de controle biológico de insetos, e inicialmente não era considerado patogênico para seres humanos devido a incapacidade de crescer na temperatura do corpo humano, mas recentemente tem sido apontado como patogênico aos seres humanos. Há quatro relatos na literatura de ceratite causada por este

agente em países diversos, além do relato de Showail e colaboradores de um caso no Canadá (SHOWAIL et al., 2017)

As espécies do gênero *Colletotrichum* são conhecidos patógenos de plantas e por muitos anos acreditou-se que essas infecções seriam específicas das mesmas. Recentemente diversos relatos evidenciam a capacidade de *Colletotrichum* de provocar infecções em humanos (POTE et al., 2017).

Existem relatos de ceratite causada por este agente após cirurgia de catarata e trauma ocular de origem vegetal (POTE et al., 2017). Estudos *in vitro* determinaram a sensibilidade de *Colletotrichum* a cloritrimazol, miconazol, lactonas e anfotericina B (SHIRAISHI et al., 2011, apud MORCILLO GUARDIOLA et al., 2014). Em um dos poucos casos de ceratomicose provocada por este agente etiológico publicados na Espanha, foi observada resistência a anfotericina B tópica, natamicina e voriconazol, assim como em outros casos descritos, além disso o uso de CXL foi ineficaz (LAMARCA et al., 2016).

Há pouca informação disponível sobre o tratamento, na maioria dos casos de cura foi utilizada natamicina tópica isoladamente ou em associação com anfotericina B intravítrea. Outros antifúngicos utilizados com sucesso são voriconazol e fluconazol sistêmicos e anfotericina B intracamerar. Em alguns casos foi necessário realizar ceratoplastia inicial. Foi observado que a maioria dos isolados de *Colletotrichum* possui um alto grau de resistência aos antifúngicos. Assim, é recomendado a associação de dois ou mais antifúngicos. As ceratomicoses provocadas por este agente progridem lentamente e não são muito agressivas. Apesar disso, é importante diagnosticar precocemente para evitar complicações. (POTE et al., 2017).

Uma possibilidade levantada em alguns casos clínicos de ceratite provocada por agentes etiológicos muito raros, principalmente os de primeiros casos conhecidos na literatura, é de que o agente etiológico tenha sido identificado erroneamente como outra espécie no passado.

Esfahani e colaboradores relataram o primeiro caso de ceratite causado por *Aspergillus minisclerotigenes*, e sugeriram que a espécie pode ter sido erroneamente identificada como *A. flavus*, já que muitas espécies reportadas na literatura no passado foram identificadas apenas por características microscópicas e macroscópicas. Identificar as espécies com base nas características morfológicas é difícil ou impossível devido a existência de espécies crípticas. A variação entre as espécies pode ser refletida na resposta aos antifúngicos, por isso a importância da identificação confiável através de métodos moleculares (ESFAHANI et al., 2019).

As espécies do gênero *Phialemonium* são difíceis de cultivar e identificar, portanto a real incidência nas infecções humanas é pouco conhecida. Davies e colaboradores descreveram o segundo caso conhecido na literatura. Trata-se de um tipo de fungo demácio, amplamente

distribuído no ambiente, como ar, solo e água (DAVIES et al., 2017).

Hardin e colaboradores relataram, em 2017, o primeiro caso de ceratite causada por *Trametes betulina*, um fungo encontrado em madeira apodrecida de bétulas, alburnos e ocasionalmente coníferas. A raridade do fungo como patógeno em humanos é atribuída a falta de identificação através de meios moleculares e ao fato de que o fungo geralmente é considerado um contaminante na maioria dos isolados. (HARDIN et al., 2017).

*Exophiala* spp são fungos melanizados conhecidos como “leveduras negras”. Houve aumento nos relatos de ceratite causada por fungos melanizados, sendo *Curvularia* spp os mais comuns. Aggarwal e colaboradores relataram o primeiro caso de ceratite relacionado a *Exophiala phaeomuriformis*. O principal fator de risco que predispôs a infecção foi o uso crônico de corticosteroides tópicos por mais de 4 anos, além de doença crônica do olho seco. O diagnóstico após o crescimento de leveduras negras depende de suspeita clínica. (AGGARWAL et al., 2015). Outro caso de ceratite causada por *Exophiala phaeomuriformis* foi relatado por Vicente e colaboradores, é o primeiro em uma região subártica (Suécia) e o paciente também era usuário crônico de corticosteroides (VICENTE et al., 2018).

Muitos dos casos descritos estão relacionados a fungos oportunistas, que normalmente acometem pacientes imunodeprimidos, mas em alguns casos afetaram pacientes imunocompetentes. É o que ocorreu no caso descrito por Nagpal e colaboradores, um caso raro em que *Histoplasma capsulatum*, um fungo que acomete pacientes imunocompetentes, foi o agente etiológico de ceratite fúngica em uma mulher imunocompetente (NAGPAL et al., 2018). Outro exemplo é o relato de Galvis e colaboradores, da ocorrência de *Scedosporium apiospermum* na região andina da América do Sul (GALVIS et al., 2018)

#### Teste de susceptibilidade aos antifúngicos

O teste de susceptibilidade aos antifúngicos foi utilizado em muitos dos casos clínicos selecionados (42%), mas a maioria (58%) não fez uso do teste.

Em casos complicados de infecções fúngicas, principalmente quando a espécie ainda não foi identificada, informações referentes a susceptibilidade a diversos antifúngicos são úteis para otimizar o tratamento (BEHRENS-BAUMANN et al., 2018).

Testes de susceptibilidade aos antifúngicos são capazes de detectar resistência aos antifúngicos e determinar o melhor tratamento conforme o fungo. Sua realização é importante considerando o aumento da resistência aos antifúngicos, que compromete o manejo das doenças provocadas por fungos, reduzindo as opções de tratamento (HADRICH et al., 2018).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os casos clínicos selecionados neste trabalho tratam, em sua maioria, de ceratite causada por espécies de fungos filamentosos ambientais pouco conhecidos, que não são descritas com detalhes nos livros e manuais, o que dificulta sua identificação correta. A grande quantidade de casos que utilizou métodos moleculares no diagnóstico evidencia a importância dos mesmos. A maioria dos casos foi diagnosticada utilizando-se outros métodos além da cultura e exame direto, que são o padrão ouro no diagnóstico das ceratomicoses (MAHMOUDI et al., 2018). Dentre eles, destacam-se os métodos moleculares, principalmente o sequenciamento de DNA. Estes métodos dependem de recursos que geralmente não estão disponíveis fora dos laboratórios de grande porte e centros de pesquisa, nos casos clínicos observou-se que grande parte dos relatos que utilizou métodos moleculares no diagnóstico e teste de susceptibilidade aos antifúngicos foram de países desenvolvidos.

O tratamento das ceratomicoses no geral é um desafio, considerando a baixa biodisponibilidade dos antifúngicos tópicos, que são os mais utilizados. Existe a demanda por um antifúngico mais eficaz e, alternativas que visam contornar as limitações dos antifúngicos tópicos disponíveis têm sido exploradas, mas requerem mais estudos que evidenciem sua eficácia. Muitos dos casos clínicos selecionados utilizam alternativas como injeções intracamarais e intraestromais, além de outras opções como a técnica CXL.

A maioria dos casos resultou em sequelas após a cura da infecção, desde redução na acuidade visual, em sua maioria, além de uma boa quantidade requerer ceratoplastia, alguns casos obtiveram um desfecho mais grave, como a evisceração do globo ocular.

Por se tratar de uma doença sem notificação compulsória, não se sabe a prevalência e incidência das ceratites fúngicas, mas são amplamente distribuídas mundialmente. Na maioria dos casos existe um fator de risco que predispõe a infecção, sobretudo o trauma ocular de origem vegetal e uso de lentes de contato, além de uso prolongado de corticosteroides e doenças oculares. Com o aumento no uso de lentes de contato tem crescido o número de casos nos países de clima temperado, sendo habitualmente mais prevalentes nas regiões de clima tropical.

No Brasil há poucos relatos de caso e estudos sobre as ceratomicoses, os existentes se concentram nas regiões Sul e Sudeste, onde se encontram os maiores centros de estudo de micologia e maior disponibilidade de recursos. Considerando-se as características climáticas e

socioeconômicas nos estados das regiões Norte e Nordeste, é possível que nesses locais ocorram mais casos que não são notificados ou estudados. Ressalta-se a importância de realizar estudos epidemiológicos que confirmem esta possibilidade, para que seja considerada a possibilidade de etiologia fúngica na prática clínica diante de casos de ceratite, levando em conta características clínicas, fatores de risco e epidemiologia local.

Conclui-se que a ceratomicose é uma doença de difícil tratamento, que costuma deixar sequelas, e sua alta morbidade evidencia a necessidade de ser estudada na formação dos profissionais da saúde, como os farmacêuticos.

## REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Shruti, et al. Exophiala Phaeomuriformis Fungal Keratitis: Case Report and In Vivo Confocal Microscopy Findings. **Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice**, [s.l.], v. 43, n.2, p. e4–6, mar. 2017. Wolters Kluwer. Disponível em: DOI: [10.1097/ICL.000000000000193](https://doi.org/10.1097/ICL.000000000000193). Acesso em 02 mai. 2020.
- AL-FALKI, Yahya H., et al. Fungal Keratitis Caused by a Rare Ocular Pathogen, Gjaerumia Minor : A Case Report. **Saudi Journal of Ophthalmology**, [s.l.] v. 32, n.2, p. 160–63, abr. 2018. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.sjopt.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2017.09.007) . Acesso em 23 dez. 2019
- ARUNGA, Simon, et al. Bilateral Candida Keratitis in an HIV Patient with Asymptomatic Genitourinary Candidiasis in Uganda. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.] v. 22, p. 14–17, dez. 2018. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.mmcr.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.07.007) . Acesso em 08 jan. 2020.
- AU, John, et al. Early Post-LASIK Flap Amputation in the Treatment of Aggressive, Branching Keratitis: A Case Report. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 79, n.1, jan. 2016. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160016>>. Acesso em: 13 jan. 2020.
- BALAGGAN, K. S., ALI, R.R. Ocular Gene Delivery Using Lentiviral Vectors. **Gene Therapy**, [s.l.], v. 19, n.2, p. 145–53, fev. 2012. Nature. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/gt.2011.153>>. Acesso em: 12 jan. 2020.
- BEHRENS-BAUMANN, Wolfgang J., et al. Keratomycosis Due to Tintelnotia Destructans Refractory to Common Therapy Treated Successfully with Systemic and Local Terbinafine in Combination with Polyhexamethylene Biguanide. **International Ophthalmology**, [s.l.], v. 39, n.6, p. 1379–85, jun. 2019. Springer. Disponível em: DOI: [10.1007/s10792-018-0930-2](https://doi.org/10.1007/s10792-018-0930-2) . Acesso em 02 mai. 2020.
- BHARATHI, M. Jayahar, et al. Epidemiological Characteristics and Laboratory Diagnosis of Fungal Keratitis. A Three-Year Study. **Indian Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 51, n.4, p. 315–21, dez. 2003. All India Ophthalmological Society. Disponível em: PMID: 14750619. Acesso em: 15 jun. 2020.
- BHARATHI, M. J. Microbiological Diagnosis of Infective Keratitis: Comparative Evaluation of Direct Microscopy and Culture Results. **British Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v.90, n.10, p. 1271–76, jul. 2006. BMJ Group. Disponível em: doi:10.1136/bjo.2006.096230. Acesso em 04 dez. 2020.
- BOURCIER, T., et al. Fungal Keratitis. **Journal Français d’Ophthalmologie**, [s.l.], v. 40, n.9, p. e307–13, nov. 2017. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.jfo.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.08.001) . Acesso em 05 jan. 2020.
- CALVILLO-MEDINA, Rosa Paulina, et al. Identification and Biofilm Development by a New Fungal Keratitis Aetiologic Agent. **Mycoses**, [s.l.], v. 62, n.1, p. 62–72, jan. 2019. Wiley. Disponível em: DOI: [10.1111/myc.12849](https://doi.org/10.1111/myc.12849) . Acesso em 03 mai. 2020.

CARDOSO, Isabel Cristina Espíndola; OLIVEIRA, Flávio de Mattos; SEVERO, Luiz Carlos. Infecção ocular causada por fungos. 2011. 75 f. Tese (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

DAVIES, Emma C., et al. A Rare Case of Phialemonium Obovatum Keratitis. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, [s.l.], v. 5, p. 81–84, abr. 2017. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.ajoc.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.12.005) . Acesso em 06 jan. 2020

DENARDI, Laura Bedin et al. In vitro antifungal susceptibility of clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* in Brazil. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.30-36, jan. 2018. Elsevier. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.00>>. Acesso em 06 ago. 2018.

ESFAHANI, Mahmoud Karimizadeh, et al. First case of fungal keratitis due to *Aspergillus minisclerotigenes* in Iran. **Current Medical Mycology** [s.l.], v.5, n.2, p. 45-42, jun. 2019. Iranian Society of Medical Mycology. Disponível em: [10.18502/cmm.5.2.1162](https://doi.org/10.18502/cmm.5.2.1162) . Acesso em 05 mai. 2020.

GALVIS, V., et al. Queratitis micótica causada por *Scedosporium apiospermum* en paciente inmunocompetente. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, [s.l.] v. 93, n.12, p. 613–16 dez. 2018. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.oftal.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.05.012) . Acesso em 02 jan. 2020.

GRACITELLI, Carolina Pelegrini Barbosa, et al. A Case of Recurrent Keratitis Caused by *Paecilomyces Lilacinus* and Treated by Voriconazole. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 82, n.2, p. 152–54, mar 2019. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.2019003>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

GUBER, I., et al. Repeated Intrastromal Injections of Voriconazole in Combination with Corneal Debridement for Recalcitrant Fungal Keratitis – a Case Series. **Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**, [s.l.], v. 233, n.4, p. 369–72. abr. 2016. Thieme. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0041-111814>>. Acesso em: 12 mai. 2020.

HADRICH, I., e A. Ayadi. Epidemiology of Antifungal Susceptibility: Review of Literature. **Journal de Mycologie Médicale**, [s.l.], v. 28, n.3, p. 574–84, set 2018. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.011>>. Acesso em 13 jun. 2020.

HARDIN, Joshua S., et al. Fungal Keratitis Secondary to *Trametes betulina*: A Case Report and Review of Literature. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 182, p. 755-759, ago. 2017. Springer. Disponível em: DOI: [10.1007/s11046-017-0128-6](https://doi.org/10.1007/s11046-017-0128-6) . Acesso em 07 mai. 2020.

KAMOSHITA, Mamoru, et al. *Wickerhamomyces Anomalus* Fungal Keratitis Responds to Topical Treatment with Antifungal Micafungin. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s.l.], v. 21, n.2, p. 141–43, fev. 2015. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.jiac.2014.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.019) . Acesso em 03 jan. 2020.

KUO, Ming-Tse, et al. An Omics Approach to Diagnosing or Investigating Fungal Keratitis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n.15, p. 3631, jul 2019. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms20153631>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

LAMARCA, J., et al. Treatment resistant fungal keratitis caused by *Colletotrichum gloeosporioides*. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, [s.l.], v. 91, n.2, p. 97–101, fev. 2016. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.oftal.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.oftal.2015.07.008) . Acesso em 07 jan. 2020.



- LEONARDELLI, Florencia, et al. First Itraconazole Resistant *Aspergillus Fumigatus* Clinical Isolate Harboring a G54E Substitution in Cyp51Ap in South America. **Revista Iberoamericana de Micología**, [s.l.], v. 34, n.1, p. 46–48, jan. 2017. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.riam.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.05.005). Acesso em 09 mai. 2020.
- LI, Stephen Tak-lun, et al. Successful Treatment of *Lasioidiplodia Theobromae* Keratitis – Assessing the Role of Voriconazole. **Case Reports in Ophthalmology**, [s.l.], v. 7, n.3, p. 457–63, out. 2016. Karger Publishers. Disponível em: doi: [10.1159/000449369](https://doi.org/10.1159/000449369). Acesso em 04 mai. 2020.
- LU, Xiuhai, et al. Rare Fungal Keratitis Caused by *Coprinellus Radians*. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 185, p. 389-394, jan. 2020. Springer. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-019-00414-y>. Acesso em 28 abr. 2020.
- MAHDY, Reda A., et al. Topical Amphotericin B and Subconjunctival Injection of Fluconazole (Combination Therapy) Versus Topical Amphotericin B (Monotherapy) in Treatment of Keratomycosis. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, [s.l.], v. 26, n.3, p. 281–85, jun. 2010. Mary Ann Liebert. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0005>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- MAHMOUDI, Shahram, et al. Fungal Keratitis: An Overview of Clinical and Laboratory Aspects. **Mycoses**, [s.l.], v. 61 n.12, p. 916–30, dez.2018. Wiley. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12822>. Acesso em: 14 mai. 2020.
- MARUJO, Fábio Iglesias et al. Distribuição das ceratites infecciosas em hospital terciário no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 76, n. 6, p.370-373, dez. 2013. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- MATSUMOTO, Yukihiro, et al. Successful Topical Application of a New Antifungal Agent, Micafungin, in the Treatment of Refractory Fungal Corneal Ulcers: Report of Three Cases and Literature Review. **Cornea**, [s.l.], v. 24, n.6, p. 748–53, ago. 2005. Wolters Kluwer. Disponível em: DOI: [10.1097/01.icc.0000154390.28254.54](https://doi.org/10.1097/01.icc.0000154390.28254.54). Acesso em 16 fev. 2020
- MEHTA, Rishi, et al. A Study of Fungal Keratitis in North Africa: Exploring Risk Factors and Microbiological Features. **International Journal of Life-Sciences Scientific Research**, [s.l.], v. 2, n.5, set. 2016. SSR Institute of International Journal of Life Sciences. Disponível em: DOI: [10.21276/ijlssr.2016.2.5.11](https://doi.org/10.21276/ijlssr.2016.2.5.11). Acesso em: 15 jun. 2020.
- MELLADO, Felipe; ROJAS, Tomás; CUMSILLE, Cristián. Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 76, n. 1, p.52-56, fev. 2013. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492013000100016>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- MENEZES, Josiane Pacheco, et al. Variabilidade genética na região ITS do rDNA de isolados de *trichoderma* spp. (Biocontrolador) e *Fusarium oxysporum* f. sp. *Chrysanthemi*. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 34, n. 1, p. 132-139, jan./fev., 2010. Editora da Universidade Federal de Lavras. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-70542010000100017>. Acesso em 15 jun. 2020.
- MITANI, Arisa et al. Fungal keratitis caused by *Beauveria bassiana*: drug and temperature sensitivity profiles. **Bmc Research Notes**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.677-682, 2014. BioMed Central. Disponível em: DOI: [10.1186/1756-0500-7-677](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-677). Acesso em: 06 ago. 2018
- MIYAKUBO, Tomoko, et al. Fungal Keratitis Caused by *Didymella Gardeniae* (Formerly *Phoma Gardeniae*)

Successfully Treated with Topical Voriconazole and Miconazole. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.], v. 24, p. 90–92, jun. 2019. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.mmcr.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.04.006) . Acesso em 25 dez. 2019.

MOCHIZUKI, Kiyofumi, et al. Roussoella Solani Causing Keratomycosis, with an Observed Both Sexual and Asexual Morphs. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s.l.], v. 23, n.9, p. 651–54, set. 2017. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.03.005> . Acesso em 10 mai. 2020.

MORCILLO GUARDIOLA, M., et al. Fungal keratitis caused by Colletotrichum spp. A presentation of case. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, [s.l.], v. 89, n.3, p. 110–12.,mar. 2014. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.ofal.2012.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ofal.2012.07.018) . Acesso em 06 jan. 2020

MULLER, Guilherme Gubert; KARA-JOSE, Newton; CASTRO, Rosane Silvestre de. Perfil epidemiológico das ceratomicoses atendidas no HC-UNICAMP. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 75, n. 4, p.247-250, ago. 2012. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492012000400005>>. Acesso em 08 ago. 2018.

NAGPAL, Ashish, et al. A Rare Case of Histoplasma Keratitis in an Immunocompetent Patient. **Journal of EuCornea**, [s.l.], v.1, n. 2-4, p. 31–33 dez. 2018. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.xjec.2018.07.002>. Acesso em 02 jan. 2020.

NASCIMENTO, Heloisa Moraes do, et al. Infectious Keratitis in Patients Undergoing Boston Type 1 Keratoprosthesis (Boston KPro) Procedure: Case Series. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s.l.], v. 74, n.2, p. 127–29, abr 2011. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492011000200012>>. Acesso em: 16 jan. 2020.

NIU, Lingzhi et al. Fungal keratitis: Pathogenesis, diagnosis and prevention. **Microbial Pathogenesis**, [s.l.] Vol. 138, Jan 2020. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103802>>. Acesso em 04 dez. 2020.

OGAWA, Akiko, et al. Successful Treatment of Beauveria Bassiana Fungal Keratitis with Topical Voriconazole. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s.l.], v. 22, n.4, p. 257–60, abr. 2016. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.jiac.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.008) . Acesso em 08 jan. 2020.

OOSTRA, Tyler D., et al. Candida Dubliniensis: A Novel Cause of Fungal Keratitis. **IDCases**, [s.l.] v.14, p. e004402018, ago. 2018. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.idcr.2018.e00440](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2018.e00440) . Acesso em 28 dez. 2019.

PEREZ DIAZ, Carlos et al. Colección corneal intraestromal y queratitis por fusarium spp: presentación de dos casos y revisión de la literatura. **Rev.fac.med, Bogotá**, v. 21, n. 2, p. 88-95, Dec. 2013. Faculdade de Medicina da Universidad Militar Nueva Granada. Disponível em: DOI: [10.18359/rmed.1173](https://doi.org/10.18359/rmed.1173) . Acesso em 08 ago. 2018.

POTE, S. T., et al. Keratitis by a Rare Pathogen Colletotrichum Gloeosporioides : A Case Report. **Journal de Mycologie Médicale**, [s.l.], v. 27, n.3, p. 407–11, set. 2017. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.04.009>. Acesso em 04 jan. 2020.

PRAJNA, N. Venkatesh, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of *Fusarium* Keratitis: A Secondary Analysis

From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. **JAMA Ophthalmology**, [s.l.], v. 135, n.6, p. 520, jun. 2017. American Medical Association. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0616>>. Acesso em: 13 jan. 2020

PRAJNA, N. Venkatesh, et al. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. **JAMA Ophthalmology**, v. 134, n.12, p. 1365, dez. 2016. American Medical Association. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4096>>. Acesso em: 13 jan. 2020

PRAJNA, N. Venkatesh, et al. The Mycotic Ulcer Treatment Trial: A Randomized Trial Comparing Natamycin vs Voriconazole. **JAMA Ophthalmology**, [s.l.], v. 131, n.4, p. 422, abr. 2013. American Medical Association. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1497>>. Acesso em: 13 jan. 2020

RAJARAMAN, Revathi, et al. Topical 5% Natamycin With Oral Ketoconazole in Filamentous Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. **Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 4, n.3, p. 146–50, 2015. LWW Journals. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/apo.000000000000035>>. Acesso em: 12 jan. 2020.

RAMESHKUMAR, Gunasekaran, et al. A Rare Case of Myrothecium Species Causing Mycotic Keratitis: Diagnosis and Management. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.], v. 25, p. 53–55, set. 2019. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.mmcr.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.07.010) . Acesso em 23 dez. 2019

ROSA, Priscila Dallé, et al. Fusarium Solani Keratitis: Role of Antifungal Susceptibility Testing and Identification to the Species Level for Proper Management. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 23, n.3, p. 197–99, mai. 2019. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.05.002>>. Acesso em: 13 jan. 2020

SACHDEV, Gitansha Shreyas, et al. Unilateral Fungal Keratitis after Small-Incision Lenticule Extraction. **JCRS Online Case Reports**, [s.l.], v.7, n.1, p. 11–13, jan. 2019. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcro.2018.08.003> . Acesso em: 27 dez. 2019.

SAHAY, Pranita, et al. Pharmacologic Therapy of Mycotic Keratitis. **Survey of Ophthalmology**, [s.l.], v. 64, n. 3, p. 380–400, mai 2019. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.007> . Acesso em 12 jan. 2020

SAMUDIO, Margarita, et al. Queratitis Por Lasiodiplodia Theobromae: Comunicación de Un Caso y Revisión de La Literatura. **Revista Chilena de Infectología**, [s.l.], v. 31, n.6, p. 750–54 dez. 2014. Sociedad Chilena de Infectología. Disponível em: DOI: [10.4067/S0716-10182014000600018](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600018) . Acesso em 04 jan. 2020

SANE, Sayali, et al. Emerging Corneal Pathogens: First Report of Pseudopetalotiopsis Theae Keratitis. **Indian Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 67, n.1, p. 150, jan. 2019. All India Ophthalmological Society. Disponível em: doi: [10.4103/ijo.IJO\\_791\\_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_791_18) . Acesso em 08 mai. 2020.

SAV, Hafize, et al. Virulence Attributes and Antifungal Susceptibility Profile of Opportunistic Fungi Isolated from Ophthalmic Infections. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 181, n.9–10, p. 653–61out. 2016. Springer. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11046-016-0018-3>>. Acesso em 19 jun. 2020.

SHAH, A., et al. Geographic Variations in Microbial Keratitis: An Analysis of the Peer-Reviewed Literature. **British Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 95, n.6, p. 762–67, jun. 2011. BMJ Group. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.169607>>. Acesso em 18 jun. 2020.

SHARMA, Namrata, et al. Comparative Evaluation of Topical versus Intrastromal Voriconazole as an Adjunct to Natamycin in Recalcitrant Fungal Keratitis. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 120, n.4, p. 677–81, abr. 2013. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.023>>. Acesso em: 13 jan. 2020

SHARMA, Namrata, et al. Comparison of Oral Voriconazole Versus Oral Ketoconazole as an Adjunct to Topical Natamycin in Severe Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. **Cornea**, [s.l.], v. 36, n.12, p. 1521–27, dez. 2017. Wolters Kluwer. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001365>>. Acesso em: 13 jan. 2020.

SHARMA, Savitri, et al. Re-Appraisal of Topical 1% Voriconazole and 5% Natamycin in the Treatment of Fungal Keratitis in a Randomised Trial. **British Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 99, n.9, p. 1190–95, set 2015. BMJ Group. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306485>>. Acesso em: 13 jan. 2020

SHIGEYASU, Chika, et al. Metagenomic Analysis for Detecting *Fusarium Solani* in a Case of Fungal Keratitis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s.l.] v. 24, n.8, p. 664–68, ago. 2018. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.12.019>>. Acesso em: 11 mai. 2020.

SHOWAIL, Mahmood J., et al. Fungal Keratitis Caused by *Metarhizium Anisopliae* Complex. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.] v. 17, p. 28–30, set. 2017. Elsevier. Disponível em: doi: [10.1016/j.mmcr.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.06.003). Acesso em 23 dez. 2019.

SIDRIM, Jose Julio Costa; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro (RJ): **Guanabara Koogan**, 2004.

SUN, Shengtao et al. Identification and Characterization of *Fusarium proliferatum*, a New Species of Fungi that Cause Fungal Keratitis. **Scientific Reports**, [s.l.], v.8, n.1, p. 4859, mar. 2018. Nature Research. Disponível em DOI: [10.1038/s41598-018-23255-z](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23255-z). Acesso em 05 jan. 2020.

TABATABAEI, Seyed Ali et al. Fungal keratitis caused by rare organisms. **Journal Of Current Ophthalmology**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.91-96, mar. 2018. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.08.004>> . Acesso em 08 ago. 2018.

TAECHAJONGJINTANA, Marisa, et al. Effectiveness of Voriconazole and Corneal Cross-Linking on *Phialophora Verrucosa* Keratitis: A Case Report. **Journal of Medical Case Reports**, [s.l.], v. 12, n.1, p. 225, dez. 2018. BioMed Central. Disponível em: doi: [10.1186/s13256-018-1765-1](https://doi.org/10.1186/s13256-018-1765-1) . Acesso em 30 abr. 2020.

TAN, Shu Jin, et al. Contact Lens Associated Keratitis Due to *Tintelnotia Destructans*. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.], v. 27, p. 8–10, mar. 2020. Elsevier. Disponível em: DOI: [10.1016/j.mmcr.2019.12.004](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.12.004) . Acesso em 28 abr. 2020.

TE WELSCHER, Yvonne Maria, et al. Natamycin Inhibits Vacuole Fusion at the Priming Phase via a Specific Interaction with Ergosterol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.] v. 54, n.6, p. 2618–25 jun 2010. American Society for Microbiology. Disponível em: doi: [10.1128/AAC.01794-09](https://doi.org/10.1128/AAC.01794-09) . Acesso em 13 set. 2020.

THANATHANEE, Onsiri, et al. Successful treatment of *Chrysosporium* keratitis with voriconazole. **International**

**Medical Case Reports Journal**, [s.l.], v.10, p 93-95, mar. 2017. Dove Press. Disponível em: doi: [10.2147/IMCRJ.S131372](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S131372) . Acesso em 07 mai. 2020.

THOMAS, P. A. e J. Kalamurthy. Mycotic Keratitis: Epidemiology, Diagnosis and Management. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 19, n.3, p. 210–20, mar. 2013. Elsevier. Disponível em: doi:10.1111/1469-0691.12126. Acesso em 04 dez. 2020.

THOMAS, Philip A., et al. PCR for the Molecular Diagnosis of Mycotic Keratitis. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, [s.l.], vol. 12, n° 7, p. 703–18 set. 2012. SCI Journal. Disponível em: doi:10.1586/erm.12.65. Acesso em 04 dez. 2020.

ÜSTÜNDAĞ OKUR, Neslihan, et al. Improving Therapeutic Efficacy of Voriconazole against Fungal Keratitis: Thermo-Sensitive in Situ Gels as Ophthalmic Drug Carriers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s.l.], v. 49, p. 323–33, fev.2019. Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.12.005> . Acesso em 03 fev. 2020.

VADDAVALLI, Pravin K., et al. Role of Confocal Microscopy in the Diagnosis of Fungal and Acanthamoeba Keratitis. **Ophthalmology**, [s.l.], vol. 118, n.1, p. 29–35, jan. 2011. Elsevier. Disponível em: doi:10.1016/j.ophtha.2010.05.018. Acesso em 04 dez. 2020

VICENTE, André, et al. Exophiala Phaeomuriformis Keratitis in a Subarctic Climate Region: A Case Report. **Acta Ophthalmologica**, [s.l.], v. 96, n.4, p. 425–28, jun. 2018. Wiley. Disponível em: DOI: [10.1111/aos.13624](https://doi.org/10.1111/aos.13624) . Acesso em 11 mai. 2020.

WARNER, David B., et al. Rhizopus Keratitis Associated with Poor Contact Lens Hygiene. **Case Reports in Ophthalmology**, [s.l.], v. 7, n.1, p. 21–24, jan. 2016. Karger Publishers. Disponível em: doi: [10.1159/000443325](https://doi.org/10.1159/000443325) . Acesso em: 04 mai. 2020.

WEI, Anji, et al. Evaluation of Corneal Cross-Linking as Adjuvant Therapy for the Management of Fungal Keratitis. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, [s.l.] v. 257, n.7, p. 1443–52, jul. 2019. Springer. Disponível em: DOI: [10.1007/s00417-019-04314-1](https://doi.org/10.1007/s00417-019-04314-1) . Acesso em 28 jan. 2020

WU et al. Review of clinical and basic approaches of fungal keratitis. **International Journal of Ophthalmology**, [s.l.], v. 9, n.11, p. 1676–1683, nov. 2016. Press of International Journal of Ophthalmology. Disponível em:doi:10.18240/ijo.2016.11.23. Acesso em: 04 dez. 2020.

YAGCI, Ayse, et al. Cross-Linking Treatment and Corneal Transplant in Refractory Acremonium Keratitis: Case Report. **Experimental and Clinical Transplantation**, [s.l.], v. 14, n.5, p. 580-583, nov. 2015. Middle East Society for Organ Transplantation. Disponível em: DOI: [10.6002/ect.2014.0187](https://doi.org/10.6002/ect.2014.0187) . Acesso em 10 mai. 2020.

ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni, et al. Mycotic Keratitis by Acremonium Spp.: Case Report. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s.l.], v. 50, n.4, nov. 2018. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Disponível em DOI: 10.21877/2448-3877.201800622. Acesso em: 14 jan. 2020