

# Epidemiologia de ceratites fúngicas tratadas com ceratoplastia penetrante através de achados histopatológicos

## *Epidemiology of fungal keratitis treated with penetrating keratoplasty by means of histopathologic findings*

Karine Feitosa Ximenes<sup>1</sup>, Karla Feitosa Ximenes Vasconcelos<sup>2</sup>, Fernando Queiroz Monte<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Estudar, através do exame histopatológico, a epidemiologia de ceratites fúngicas tratadas com ceratoplastia penetrante terapêutica, enfatizando a presença de cirurgia ocular prévia. **Métodos:** Inicialmente, o estudo foi observacional e transversal de botões corneanos provenientes de ceratoplastia penetrante no período de 2006-2015 enviados para exame histopatológico ao banco de olhos do Hospital Geral de Fortaleza. Os tecidos foram corados com Hematoxilina-eosina, PAS ou Grocott, e examinados com microscópio óptico. Foram selecionados casos com diagnóstico histopatológico de ceratite fúngica. Após a seleção, realizamos revisão de prontuários buscando idade e sexo do paciente, data(s) do(s) transplante(s) por ceratite fúngica, diagnóstico clínico pré-cirúrgico, presença/tipo de cirurgias anteriores e/ou posteriores. Incluímos 62 botões corneanos de 55 pacientes. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino. Apenas 7 (11,29%) casos tiveram recidiva da infecção tratada cirurgicamente. 10 (16,13%) casos possuíam cirurgia ocular prévia a ceratite fúngica tratada por transplante. Nenhum caso teve ceratite fúngica como diagnóstico clínico pré-cirúrgico. A principal forma de fungo no exame histopatológico foi forma leveduriforme isolada, seguida pela leveduriforme associada à filamentosa. O aspecto predominante da membrana de Descemet foi livre de fungos. **Conclusão:** Demonstramos o potencial curativo das ceratites fúngicas quando tratadas com ceratoplastia penetrante terapêutica e uma possível associação do fator cirurgia ocular prévia ao desenvolvimento dessas infecções. Características do exame histopatológico foram abordadas diferente de outros estudos que, em sua maioria, citam apenas o exame microbiológico. A dificuldade no diagnóstico clínico pré-cirúrgico foi ressaltada, o que pode ter contribuído com a evolução dos casos estudados para tratamento cirúrgico.

**Descritores:** Ceratite/epidemiologia; Ceratite/patologia; Infecções oculares fúngicas; Ceratoplastia penetrante

### ABSTRACT

**Objective:** To study, by means of histopathological examination, the epidemiology of fungal keratitis treated with penetrating keratoplasty therapy, emphasizing the presence of previous ocular surgery. **Methods:** Initially, we made an observational and cross-sectional study of corneal buttons from penetrating keratoplasty in the 2006-2015 period sent for histopathological examination at the Hospital Geral de Fortaleza Eye Bank. Tissues were stained with hematoxylin-eosin, PAS or Grocott, and examined with an optical microscope. We selected the cases with histopathological diagnosis of fungal keratitis. After the selection, we carried out a review of records seeking for age and sex of patients, date(s) of the graft(s) made to treat fungal keratitis, preoperative clinical diagnosis, presence/type of earlier and/or subsequent surgeries. We included 62 corneal buttons from 55 patients. **Results:** Most patients were male. Only 7 (11.29%) cases had recurrence of the surgically treated infection. 10 (16.13%) cases had eye surgery prior to fungal keratitis treated by transplant. No cases had fungal keratitis as preoperative clinical diagnosis. The main form of fungus in histopathological examination was isolated yeast form, followed by the yeast form associated with the filamentous form. The predominant aspect of Descemet's membrane was free of fungus. **Conclusion:** We demonstrated the healing potential of fungal keratitis when treated with penetrating therapeutic keratoplasty and the possible association of previous eye surgery factor for the development of these infections. Characteristics of histopathological examination have been approached differently from other studies that mostly specify only the microbiological examination. The difficulty in preoperative clinical diagnosis was highlighted, which may have contributed to the evolution of the cases studied for surgical treatment.

**Keywords:** keratitis/epidemiology; Keratitis/pathology; Eye infections, fungal; Keratoplasty, penetrating

<sup>1</sup> Setor de Patologia Ocular do Banco de Olhos, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>2</sup> Preceptoría da Residência Médica de Oftalmologia, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Banco de Olhos do Hospital Geral de Fortaleza

**Os autores declaram não haver conflitos de interesse.**

Recebido para publicação em 30/11/2015 - Aceito para publicação em 03/04/2016

## INTRODUÇÃO

**D**oenças que afetam a córnea são uma das principais causas de cegueira no mundo, perdendo apenas para catarata em importância global<sup>(1)</sup>. Entre as doenças da córnea, ceratite microbiana é uma das principais que levam a cegueira<sup>(2)</sup>. Trauma ocular e ulceração são importantes causas de cegueira corneana que são frequentemente subrelatadas, mas podem ser responsáveis por 1,5 a 2,0 milhões de novos casos de cegueira monocular cada ano. Além disso, a prevalência de doenças da córnea varia de país para país e até mesmo de uma população para outra<sup>(1)</sup>. Revisões de literatura relatam uma alta proporção de úlceras bacterianas em países desenvolvidos (América do Norte, Austrália e Europa Ocidental) e as mais altas proporções de infecções corneanas atribuídas a fungos no leste da Índia<sup>(3)</sup>.

Ceratite fúngica é uma causa importante de ceratite microbiana<sup>(2)</sup>. Um aumento na sua incidência tem sido relatado nas últimas décadas<sup>(4,6)</sup>, permanecendo a doença um desafio em termos de diagnóstico e tratamento<sup>(5,7)</sup>. Em relação às ceratites microbianas, ceratites fúngicas são relatadas em 16,4% dos casos no Paraná (Brasil)<sup>(8)</sup>, 10,3% e 14,0% dos casos na Arábia Saudita<sup>(5,9)</sup>, 8% dos casos em São Francisco (Califórnia – Estados Unidos)<sup>(10)</sup> e 38,06%, 39,8% e 36,79% dos casos na Índia<sup>(2,11,12)</sup>.

Dois formas básicas de ceratite fúngica são reconhecidas: uma devido a fungos filamentosos (especialmente *Fusarium* e *Aspergillus*), que comumente ocorre em zonas tropicais e subtropicais; e outra devido a fungos leveduriformes ou relacionados (em particular *Candida*)<sup>(13)</sup>. O raspado corneano tem sido utilizado para a confirmação laboratorial de ceratite fúngica<sup>(4,8,14)</sup>. A forma fúngica encontrada no raspado também tem servido para guiar a escolha da medicação anti-fúngica a ser utilizada no tratamento<sup>(15)</sup>.

O diagnóstico e tratamento precoces dos casos de ceratite fúngica são fundamentais para obtenção de um melhor prognóstico visual<sup>(8)</sup>. O manejo da ceratite micótica envolve terapia medicamentosa ou cirúrgica. A terapia medicamentosa consiste em medidas inespecíficas (como o uso de ciclopégicos para aliviar a uveíte anterior) e a utilização de agentes antifúngicos específicos. A cirurgia tenta remover elementos antigênicos e/ou infecciosos, tecido necrosado e outros detritos que podem dificultar a cicatrização<sup>(13)</sup>. Ceratoplastia penetrante têm sido descrita como um tratamento efetivo para ceratite fúngica<sup>(16)</sup>, que foi realizada em 12,20% a 70% dos casos em alguns estudos<sup>(2,4,6,9,16-19)</sup>. Algumas indicações citadas para ceratoplastias penetrantes em ceratites fúngicas foram perfuração<sup>(4,13,16-18,20)</sup>, iminência de perfuração<sup>(13,16,17)</sup> e ausência de resposta ao tratamento clínico<sup>(4,13,16,17,20)</sup>.

O elemento chave para o diagnóstico da ceratite micótica é a suspeição clínica<sup>(18)</sup>. A presunção clínica do agente da ceratite microbiana é possível baseada em dados clínicos e epidemiológicos, e a suspeita clínica orientada com base nesses dados pode ser benéfica para orientar o tratamento antimicrobiano e terapia precoces<sup>(21)</sup>. Relatórios sobre dados epidemiológicos e etiológicos de pacientes com ceratite fúngica fornecem percepções significativas para a compreensão desta doença corneana potencialmente devastadora<sup>(11)</sup>, e uma compreensão adequada do agente e fatores do hospedeiro envolvidos nesses processos infecciosos poderá melhorar o resultado desta condição<sup>(13)</sup>.

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre ceratite micótica é, no entanto, baseada em observações feitas a partir do material colhido do raspado de córnea utilizado para confecção

de lâminas e/ou cultura<sup>(4,8,9,11,12,18)</sup>. Observamos que poucos trabalhos falam sobre características histopatológicas das ceratites micóticas<sup>(22)</sup> ou citam a realização de exame histopatológico durante o estudo da epidemiologia de ceratites fúngicas<sup>(2,5,16,20)</sup>. Entre esses últimos, nenhum utiliza informações exclusivas de exame histopatológico, e alguns não descrevem detalhes de achados desse exame<sup>(2,5)</sup>. É importante, porém, submeter amostras cirúrgicas de casos de ceratite microbiana ao exame histopatológico, especialmente se o diagnóstico microbiológico é desconhecido<sup>(23)</sup>. O exame histopatológico de botões corneanos pode revelar a presença de elementos fúngicos em 75% dos pacientes<sup>(6)</sup>. Estudos histopatológicos oferecem ainda algumas vantagens sobre a cultura no diagnóstico de ceratite micótica, uma vez que a contaminação é evitada, a penetração do tecido pode ser avaliada e os resultados de procedimentos cirúrgicos podem ser antecipados<sup>(24)</sup>.

Realizamos, então, um estudo epidemiológico de casos de ceratite fúngica tratados com ceratoplastia penetrante terapêutica cujos tecidos retirados na cirurgia foram enviados para exame histopatológico ao Banco de Olhos do Hospital Geral de Fortaleza. O estudo é baseado em achados de exame histopatológico e buscamos enfatizar a presença de cirurgia ocular prévia como um possível fator predisponente desse tipo de infecção corneana

## MÉTODOS

Com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, realizamos inicialmente, para detecção de casos de ceratite fúngica, estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo de botões corneanos provenientes de ceratoplastia penetrante no período compreendido entre 2006 e 2015, enviados para exame histopatológico ao Banco de Olhos do Hospital Geral de Fortaleza. Como rotina e método de controle dos transplantes de urgência, todas as córneas de receptores submetidas à ceratoplastia de urgência devem ser encaminhadas ao Banco de Olhos para exame histopatológico.

Os tecidos, uma vez fixados em formol neutro a 10% no centro cirúrgico, eram encaminhados para o setor de Anatomia Patológica e recortados. A inclusão foi feita em parafina, com cortes subsequentes de 2µm, e a coloração de rotina foi realizada com Hematoxilina-eosina. Após o preparo, os tecidos foram examinados com microscópio óptico pelos autores. Em caso de dúvida sobre a confirmação do diagnóstico de ceratite fúngica, foram realizadas as colorações adicionais: PAS (*Periodic Acid of Schiff reaction*) e prata metanamina (método de Grocott).

Selecionamos, apenas os casos (botões corneanos) que tiveram diagnóstico histopatológico de ceratite fúngica, ou seja, aqueles em que foram encontrados elementos fúngicos nos tecidos corneanos examinados com microscópio óptico pelos autores. No exame das lâminas, buscamos informações sobre a forma fúngica encontrada (leveduriforme isolada, filamentosa isolada ou leveduriforme associada à filamentosa) e status da membrana de Descemet (livre de fungos, com elementos fúngicos no seu interior ou não visualizada).

Após selecionados os casos, foi realizada revisão de prontuários em busca de informações sobre idade e sexo do paciente à época de realização do(s) transplante(s) por ceratite fúngica, data e diagnóstico clínico pré-cirúrgico nessa(s) cirurgia(s), presença e tipo de cirurgias anteriores e/ou posteriores a esse(s) transplante(s). Consideramos que o diagnóstico clínico pré-ci-

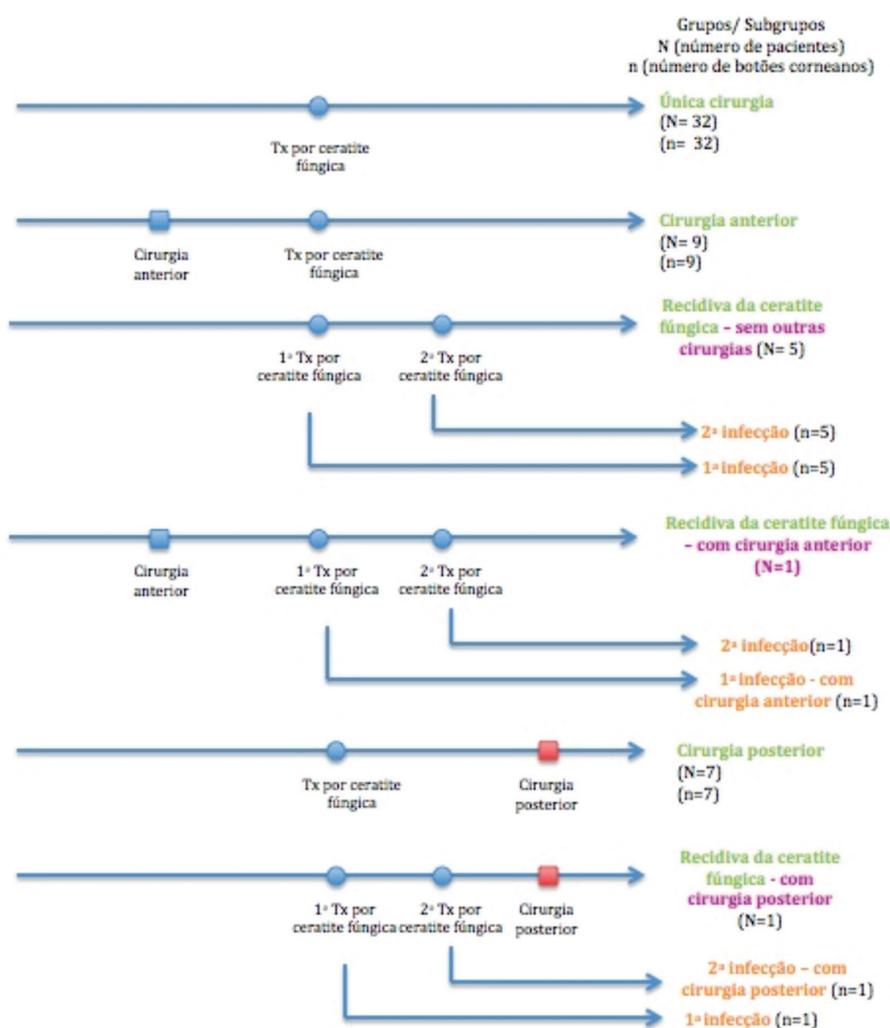
rúrgico informado no prontuário, correspondia à etiologia provável do transplante. Nos registros do Banco de Olhos, procuramos ainda a quantidade total de transplantes realizada por ano no Estado do Ceará.

Foram incluídos, então, 62 botões corneanos com diagnóstico histopatológico de ceratite fúngica de 55 pacientes; sendo que 36 pacientes eram do sexo masculino e 19 do sexo feminino. As idades variaram de 19 a 89 anos, com uma média de  $48,76 \pm 17,78$  (Média  $\pm$  DP). Os pacientes selecionados foram divididos em grupos de acordo com a presença de cirurgias anteriores ou posteriores ao episódio de ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante ou recidiva da infecção fúngica tratada com transplante de córnea terapêutico (Figura 1). Como cirurgia anterior ou posterior chamamos qualquer cirurgia ocular diferente de transplante de córnea terapêutico devido à ceratite fúngica e que constasse nos registros do Banco de Olhos.

Após selecionados os casos, foi realizada revisão de prontuários em busca de informações sobre idade e sexo do paciente à época de realização do(s) transplante(s) por ceratite fúngica, data

e diagnóstico clínico pré-cirúrgico nessa(s) cirurgia(s), presença e tipo de cirurgias anteriores e/ou posteriores a esse(s) transplante(s). Consideramos que o diagnóstico clínico pré-cirúrgico informado no prontuário, correspondia à etiologia provável do transplante. Nos registros do Banco de Olhos, procuramos ainda a quantidade total de transplantes realizada por ano no Estado do Ceará.

Foram incluídos, então, 62 botões corneanos com diagnóstico histopatológico de ceratite fúngica de 55 pacientes; sendo que 36 pacientes eram do sexo masculino e 19 do sexo feminino. As idades variaram de 19 a 89 anos, com uma média de  $48,76 \pm 17,78$  (Média  $\pm$  DP). Os pacientes selecionados foram divididos em grupos de acordo com a presença de cirurgias anteriores ou posteriores ao episódio de ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante ou recidiva da infecção fúngica tratada com transplante de córnea terapêutico (Figura 1). Como cirurgia anterior ou posterior chamamos qualquer cirurgia ocular diferente de transplante de córnea terapêutico devido à ceratite fúngica e que constasse nos registros do Banco de Olhos.



**Figura 1.** Esquema da divisão dos pacientes e botões corneanos (casos de ceratite fúngica tratados com ceratoplastia penetrante terapêutica) em grupos e subgrupos. Grupos e subgrupos em que foram divididos pacientes e botões corneanos (em verde e rosa). Subgrupos dos botões corneanos do grupo recidiva da ceratite fúngica (em laranja). Botões corneanos correspondendo aos tecidos retirados de cada transplante por ceratite fúngica (círculos azuis). Número de pacientes de cada grupo/ subgrupo (N). Número de botões corneanos (casos de ceratite fúngica) de cada grupo/subgrupo (n).

## RESULTADOS

Os pacientes foram divididos nos grupos: única cirurgia (uma ceratoplastia penetrante terapêutica devido à ceratite fúngica), cirurgia anterior, recidiva da ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante terapêutica e cirurgia posterior (Figura 1- em verde). O grupo recidiva da ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante terapêutica foi ainda dividido nos subgrupos: sem outras cirurgias, com cirurgia anterior e com cirurgia posterior (figura 1- em rosa)

Os botões corneanos (casos de ceratite fúngica representados por círculos azuis na figura 1) foram divididos nos mesmos grupos e subgrupos que os pacientes (figura 1- em verde e rosa). Uma vez que de cada cirurgia tínhamos um botão corneano, os subgrupos de botões corneanos do grupo recidiva da ceratite

fúngica necessitaram ser subdivididos em 1ª infecção e 2ª infecção (figura 1 – em laranja).

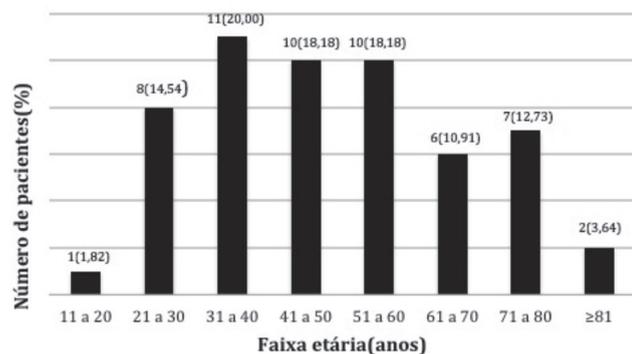
A distribuição dos pacientes nos grupos e subgrupos, com as respectivas idades e sexo podem ser encontradas na tabela 1. Um maior número de pacientes foi encontrado no grupo única cirurgia (n=32), e um menor número no grupo recidiva da ceratite fúngica (n=7). Em todos os grupos, incluindo o total da amostra, mas excetuando-se o grupo cirurgia anterior, foi encontrado predominância de pacientes do sexo masculino. No grupo cirurgia anterior também observamos as maiores média de idade. Uma distribuição mais detalhada dos pacientes por faixa etária pode ser encontrada no gráfico 1. Predominância dos pacientes com ceratite fúngica da amostra estudada foi observada na faixa etária de 21 a 60 anos (n= 39). Uma pequena diferença é observada entre a quantidade de pacientes com idade d'50 anos (n=30) e e'51 anos (n=25).

Tabela 1

Distribuição dos pacientes com ceratite fúngica da amostra estudada pelos autores nos grupos/ subgrupos de acordo com a presença de cirurgias, por idade e por sexo

Grupos	Subgrupos	Nº de Pacientes(%)	Idade (Média ± DP)	Sexo(M/F)
Única cirurgia	-	32 (56,18)	43,75 ± 17,04	22/10
Cirurgia anterior	-	9 (16,36)	70,78 ± 8,23	3/6
Recidiva da Ceratite Fúngica	Sem outras cirurgias	5 (9,09)	50,20 ± 15,24	4/1
	Com cirurgia anterior	1 (1,82)	49,00 ± 0,00	1/0
	Com cirurgia posterior	1 (1,82)	49,00 ± 0,00	1/0
Cirurgia posterior		7 (12,73)	43,14 ± 14,00	5/2
<b>Total</b>		<b>55 (100)</b>	<b>48,76 ± 17,78</b>	<b>36/19</b>

Gráfico 1  
Composição da amostra de pacientes estudados pelos autores com ceratite fúngica tratada por ceratoplastia penetrante terapêutica entre 2006 e 2015 de acordo com a faixa etária.



Na tabela 2, temos a distribuição dos casos de ceratite fúngica (botões corneanos) estudados em grupos e subgrupos. No grupo recidiva da ceratite fúngica temos 14 casos, uma vez que 7 pacientes apresentaram recidiva da ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante terapêutica uma vez. As segundas ceratoplastias para tratamento da recorrência da ceratite fúngica ocorreram entre 15 dias e 2 meses após as primeiras

Tabela 2

Distribuição dos casos de ceratite fúngica (botões corneanos) da amostra estudada pelos autores em grupos e subgrupos

Grupos	Subgrupos	Nº de casos
Única cirurgia		32
Cirurgia anterior		9
Recidiva da ceratite fúngica	Sem outras cirurgias - 1ª Infecção	6
	2ª Infecção	6
	Com cirurgia anterior - 1ª Infecção	1
	Com cirurgia posterior - 2ª Infecção	1

A distribuição dos casos de ceratite fúngica (botões corneanos) com cirurgia anterior quanto ao tipo de cirurgia anterior à ceratite fúngica tratada com ceratoplastia terapêutica pode ser encontrada na tabela 3. Aqui, observamos que um número quase igual de casos possuíam facectomia e transplante de córnea prévios ao episódio infeccioso (n=5) ou apenas transplante de córnea prévio (n=4). Ressaltamos que a referência a transplante + facectomia não se referia necessariamente à cirurgia combinada, as cirurgias poderiam ter sido realizadas em momentos distintos. Facectomia sem realização de transplante prévio foi encontrada em apenas 1 caso.

Tabela 3

**Distribuição dos casos de ceratite fúngica (botões corneanos) com cirurgia anterior quanto ao tipo de cirurgia anterior à ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante terapêutica**

Tipo de cirurgia	Nº de casos
Transplante(s)	4
Facectomia	1
Facectomia + Transplante(s)	5

Quanto aos casos que possuíam cirurgia posterior à ceratite fúngica tratada com ceratoplastia penetrante terapêutica, observamos que o tipo de cirurgia posterior predominante nos registros do Banco de Olhos foi o transplante de córnea por falência tardia ou primária que foi encontrada em 7 casos (Tabela 4). A maioria dos casos (n=4) apresentou apenas um transplante posterior à infecção fúngica. Em 1 caso encontramos registros de três transplantes posteriores à ceratite fúngica. Apenas em 1 caso também foi encontrado registro de evolução para evisceração.

Tabela 4

**Distribuição dos casos de ceratite fúngica (botões corneanos) com cirurgia posterior quanto ao tipo e quantidade de cirurgia posterior**

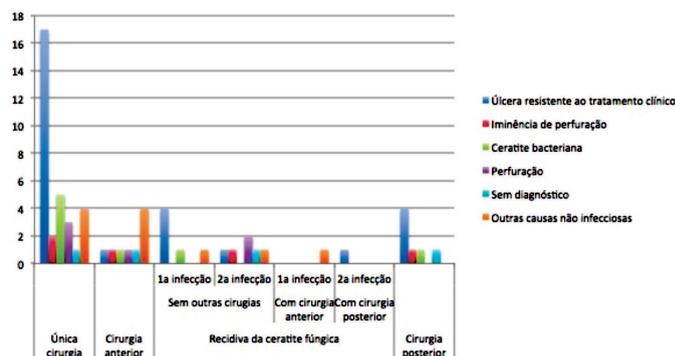
Tipo de cirurgia	Nº de cirurgias	Nº de casos
Transplante por falência	1	4
Primária ou tardia	2	2
	3	1
Evisceração	-	1

A distribuição dos casos de ceratite fúngica quanto ao diagnóstico clínico pré-cirúrgico é encontrada no gráfico 2. Na maioria dos casos (n=47), etiologias infecciosas (ceratite bacteriana) ou possivelmente infecciosas (úlceras resistentes ao tratamento, iminência de perfuração e perfuração) foram pensadas no pré-operatório. Em nenhum caso, etiologia fúngica foi citada. Ceratite bacteriana foi encontrada como diagnóstico clínico pré-cirúrgico em diversos grupos. Entre os casos com cirurgia anterior (com ou sem recidiva da ceratite fúngica), encontramos causas não infecciosas em 5 (50%) desses casos. Como outras causas não infecciosas foram consideradas: ceratite intersticial, ceratite ulcerativa não infecciosa, distrofia corneana, ceratopatia bolhosa, rejeição, afinamento corneano e degenera-

ção corneana. Por fim, ainda em relação ao diagnóstico clínico pré-cirúrgico, em 4 casos, ele não estava presente nos registros de prontuário do Banco de Olhos.

Gráfico 2

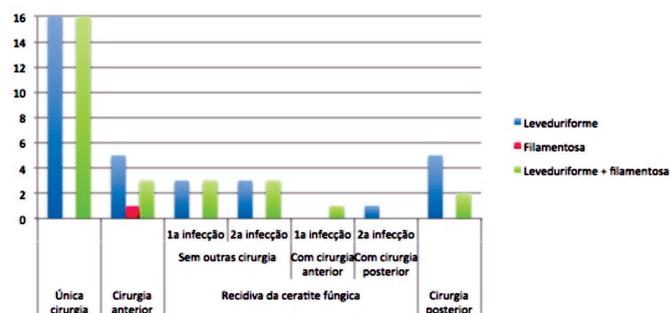
**Distribuição dos casos de ceratite fúngica de cada grupo/subgrupo quanto ao diagnóstico clínico pré-cirúrgico**



A forma de fungo mais encontrada no exame histopatológico foi a forma leveduriforme isolada, seguida pela forma leveduriforme associada à filamentosa, encontradas em 33 (53,23%) e 28 (45,16%) casos, respectivamente (gráfico 3). Forma filamentosa isolada foi encontrada apenas em 1 caso que possuía cirurgia anterior, o correspondeu a 10% dos casos entre aqueles que possuíam cirurgia anterior (com ou sem recidiva da ceratite fúngica) e 1,61% do total de casos da amostra. Nem sempre a(s) forma(s) do fungo encontrada(s) no tecido corneano da 1ª infecção se repetiam naquele da 2ª infecção, conforme evidenciado nos casos 4, 5 e 6 da tabela 5.

Gráfico 3

**Distribuição dos casos de ceratite fúngica de cada grupo/subgrupo quanto à forma de fungo encontrada no exame histopatológico.**



Membrana de Descemet livre de fungos foi o aspecto predominante dessa membrana no exame histopatológico da maioria de casos da amostra estudada, tendo sido encontrada em 31 (50%) casos (gráfico 4). Membrana de Descemet livre de fungos predominaram nos grupos única cirurgia, recidiva da ceratite fúngica – 1ª infecção (com ou sem cirurgia anterior) e cirurgia posterior (sem recidiva da ceratite fúngica). Ainda no gráfico 3, em 21 (33,87%) casos da amostra foram visualizadas formas fúngicas no interior da Descemet, e em 10 (16,13%) casos da amostra essa membrana não foi visualizada no corte. Descemet

não visualizada foi encontrada em 5 (50%) casos entre o total que possuía cirurgia anterior. Descemet com formas fúngicas em seu interior predominou no total de casos do grupo recidiva da ceratite fúngica – subgrupo 2ª infecção (sem outras cirurgias

ou com cirurgia posterior) (gráfico 4 e tabela 5). O encontro de fungos no interior da membrana de Descemet no tecido da primeira cirurgia se repetia na segunda cirurgia conforme demonstrado nos casos 4 e 6 da tabela 5.

**Tabela 5**

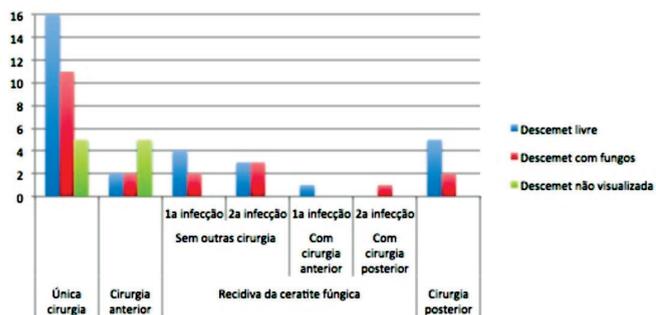
**Distribuição dos casos de ceratite fúngica do grupo recidiva da infecção e de seus subgrupos quanto à forma do fungo e o aspecto da membrana de Descemet encontrados no exame histopatológico**

Número do caso	Forma do fungo		Aspecto da Membrana de Descemet	
	1ª Infecção	2ª Infecção	1ª Infecção	2ª Infecção
Caso 1	leveduriforme	leveduriforme	livre	com fungos
<b>Caso 2</b>	<b>leveduriforme + filamentosa</b>	leveduriforme + filamentosa	<b>livre</b>	livre
Caso 3	leveduriforme + filamentosa	leveduriforme + filamentosa	livre	com fungos
<b>Caso 4</b>	leveduriforme + filamentosa	<b>leveduriforme</b>	com fungos	<b>com fungos</b>
Caso 5	leveduriforme + filamentosa	leveduriforme	livre	livre
Caso 6	leveduriforme	leveduriforme + filamentosa	com fungos	com fungos
Caso 7	leveduriforme	leveduriforme	livre	livre

Obs.: O caso de 1ª infecção do caso 2 (em vermelho) possuía cirurgia anterior, e o caso de 2ª infecção do caso 4 (em verde) possuía cirurgia posterior.

**Gráfico 4**

**Aspecto da membrana de Descemet no exame histopatológico quanto à presença de fungo em cada grupo/subgrupo.**



A evolução da quantidade total de transplantes de córnea e da quantidade percentual de transplantes de córnea devido à ceratite fúngica é encontrada nos gráficos 5 e 6, respectivamente. Entre 2006 e 2014, observamos um aumento na quantidade total de transplantes de córnea realizados no estado, exceto pelos anos de 2009 e 2012, onde observamos certa redução (gráfico 5). Os transplantes devido à ceratite fúngica, por sua vez, mantiveram nesse mesmo período um percentual relativamente constante em relação ao total de transplante, exceto pelos picos ob-

servados em 2009 e 2011. O pico de 2011 foi acompanhado de aumento significativo do total de transplantes de córnea, o que não foi observado em 2009.

Por fim, observamos que, no período compreendido entre os anos de 2006 e 2014, os casos de ceratite fúngica tratados com ceratoplastia penetrante terapêutica predominaram no segundo semestre, onde encontramos 34 (57,63%) casos (gráfico 7).

**Gráfico 5**

**Evolução da quantidade total de transplantes de córnea por ano no Estado do Ceará no período compreendido entre os anos de 2006 e 2014.**

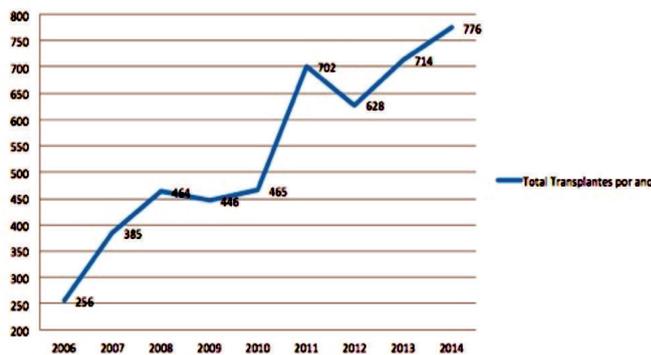


Gráfico 6

**Evolução da quantidade percentual(%) de transplantes de córnea devido à ceratite fúngica no Estado do Ceará no período compreendido entre os anos de 2006 e 2014.**

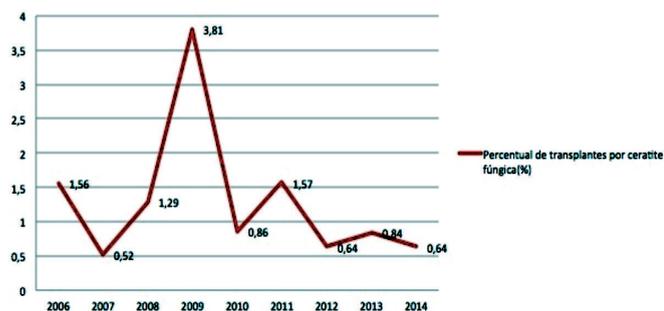
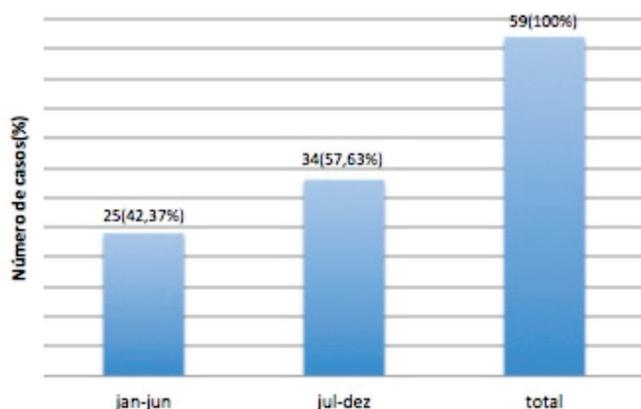


Gráfico 7

**Distribuição do total de casos de ceratite fúngica estudados pelos autores entre os anos de 2006 e 2014 em relação aos meses do ano.**



Obs.: O ano de 2015 não participou dos gráficos 5, 6 e 7, pois, uma vez que não está não está concluído, não nos permitiu uma análise percentual anual.

## DISCUSSÃO

No presente estudo epidemiológico de ceratites micóticas encontramos, predominância de pacientes do sexo masculino e na faixa etária entre 21-60 anos, o que é compatível com a população profissionalmente ativa. A média de idade foi de  $48,76 \pm 17,78$  (Média  $\pm$  DP) anos. Outros estudos mostram predominância de ceratite fúngica em faixa etária semelhante<sup>(8,16,20)</sup> e no sexo masculino<sup>(2,4,5,8,9,11,12,16,18,20,25)</sup>. Tanure et al. mostram em seu estudo, no entanto, maioria de casos de ceratite fúngica no sexo feminino<sup>(17)</sup>. Um estudo sobre ceratite microbiana em idosos também encontrou predominância de casos no sexo feminino<sup>(26)</sup>.

Os pacientes e seus botões corneanos (casos de ceratite fúngica) foram divididos em grupos de acordo com a presença de cirurgias anteriores ou posteriores ao episódio de ceratite fúngica tratado com ceratoplastia penetrante ou recidiva da infecção fúngica tratada com transplante de córnea terapêutico. O encontro de recidiva da infecção tratada cirurgicamente apenas em 7 (11,29%) casos entre os 62 estudados (tabela 2) demonstra

o possível elevado potencial curativo das ceratites fúngicas quando tratadas com ceratoplastia penetrante terapêutica. Entre os casos com cirurgia posterior (n=8), em apenas 1 encontramos registro de evolução para evisceração; tendo os demais (n=7) evoluído para falência tardia ou primária, e, conseqüentemente, cura da infecção (tabela 4). Admitimos que possa ter ocorrido recidiva tratada clinicamente da infecção, e que os dados do banco de olhos não nos possibilitariam acesso a essa informação. Recidivas de ceratite fúngica após transplante de córnea terapêutico que tenham respondido ao tratamento clínico, no entanto, em nosso entendimento já poderiam significar uma menor gravidade da infecção. Conforme citado anteriormente, ceratoplastia penetrante têm sido descrita como um tratamento efetivo para ceratite fúngica. Xie et al. mostram recidiva de infecção fúngica após ceratoplastia penetrante terapêutica apenas em 8 (7,4%) dos olhos estudados, 3 dessas infecções foram controladas por repetição de ceratoplastia penetrante, 4 olhos foram enucleados por causa de endoftalmite e uma recorrência da infecção em um paciente foi controlada por intensa terapia anti-fúngica<sup>(16)</sup>. Salera et al. relatam, no entanto, recidiva de infecção fúngica na córnea transplantada em 7 (50%) dos casos estudados, tendo havido indicação de segundo transplante terapêutico em 3 casos, e em 1 caso foi necessário um terceiro transplante seguido de recobrimento conjuntival total<sup>(9)</sup>. Quanto à evisceração em ceratites fúngicas, Carvalho et al. relata ter havido indicação de evisceração ou ter sido consolidado mau prognóstico se submetido à transplante de córnea em 71,5% dos casos estudados<sup>(8)</sup>. No estudo de Khairallah et al., apenas 3 (11%) olhos, no entanto, necessitaram de evisceração/enucleação por causa de ceratomiose não controlada que levou à endoftalmite fúngica<sup>(9)</sup>.

O encontro de 10 (16,13%) casos com cirurgia anterior ao episódio de ceratite fúngica tratado cirurgicamente (tabela 2), à nossa compreensão, também pode indicar que esse seja um possível fator associado à infecções micóticas corneanas. Curiosamente ainda, conforme evidenciado na tabela 1, a maioria dos pacientes que apresentavam cirurgia anterior ao(s) episódio(s) infeccioso(s) estudado(s) possuíam uma idade média mais elevada (70,78 anos). Trauma ocular prévio é reconhecido fator associado às ceratites fúngicas<sup>(2,4,6,8,9,11,16-18,20,25)</sup>, inclusive em crianças<sup>(27)</sup>. Cirurgia ocular prévia a ceratites fúngicas também vem sendo relatada<sup>(2,5,11,26)</sup>. Jastaneiah et al. encontraram cirurgia ocular prévia como principal fator associado às ceratites fúngicas, a frente de trauma ocular, e também como principal fator de progressão para endoftalmite<sup>(5)</sup>. Em um estudo de ceratites microbianas em idosos, foi observado aumento da importância do fator associado cirurgia ocular prévia e diminuição do fator trauma ocular, o que é compatível com nosso achado de uma idade média mais alta nos pacientes que possuíam cirurgia anterior<sup>(26)</sup>. Em uma análise retrospectiva de ceratites microbianas no sudeste do Brasil, foi, no entanto, encontrado trauma de córnea mais frequente entre casos de ceratite fúngica que em casos de ceratite bacteriana; e a coexistência de doenças sistêmicas, doenças oculares e cirurgia ocular prévia foram mais frequentes em ceratites bacterianas<sup>(21)</sup>. Esta última citação poderá também ser o que ocorre em nosso serviço, não tendo sido demonstrado neste estudo, pois focamos apenas nos casos de ceratite fúngica. Como exemplo de cirurgias prévias a ceratites fúngicas, essas infecções têm sido descritas após facoemulsificação<sup>(28)</sup> e cirurgia refrativa<sup>(29)</sup>. A maioria das cirurgias anteriores encontradas em nosso estudo foram transplante de córnea em 9 casos e facectomia em 6 (tabela 3). De acordo com nossos achados, em estudo de ceratites microbianas, as principais cirurgias anteriores ao processo infeccioso foram ceratoplastia penetrante, seguida por ci-

rurgia de catarata na forma de facectomia extracapsular<sup>(26)</sup>. Jastaneiah et al., por sua vez, encontraram como principal cirurgia intraocular prévia a ceratites fúngicas a extração de catarata extracapsular, seguida pela ceratoplastia penetrante<sup>(5)</sup>. Ressaltamos que em nosso estudo não possuíamos registro se a facectomia havia sido realizada por extração extracapsular ou facoemulsificação, pois a ficha padrão do Banco de Olhos não exige esse detalhe.

Como diagnóstico clínico pré-cirúrgico (gráfico 2), embora na maioria dos casos tenha sido pensado em etiologias infecciosas ou possivelmente infecciosas (n=47), o fato de em nenhum caso a etiologia fúngica ter sido citada demonstra a dificuldade do diagnóstico puramente clínico desse tipo de infecção mesmo em centros de referência transplantadores de córnea em nosso estado, o que pode ter contribuído para evolução dos casos para transplante de córnea. Conforme citado anteriormente, o raspado corneano tem sido utilizado para a confirmação laboratorial de ceratite fúngica<sup>(4,8,14)</sup>. A não referência às ceratites fúngicas como diagnóstico clínico pré-cirúrgico em nenhum dos casos estudados, leva-nos ainda a supor que a grande maioria dos centros de referência de tratamento em doenças corneanas de nosso estado não está realizando esse exame. A dificuldade em realizar o diagnóstico clínico de ceratites fúngicas é citado em outros trabalhos<sup>(17)</sup>, mas referindo-se geralmente à centros de saúde ocular primários ou secundários<sup>(11)</sup>. O uso de tratamentos prévios à referência aos Serviços de córnea é relatada na forma do uso tópico de antibacterianos, corticóides, antivirais e antiprotzoários e do uso sistêmico de antivirais, antibióticos e antiprotzoários isolados ou combinados<sup>(4,11,17)</sup>. Gopinathan et al. mostram uma tendência dos clínicos gerais e oftalmologistas de centros de saúde oculares primários e secundários à prescrição de um “cocktail” de drogas; e quando da escolha por drogas antifúngicas isoladamente, muitas vezes a dosagem é insuficiente<sup>(11)</sup>. Um estudo de micoses oculares na Arábia Saudita, que incluiu casos de ceratite fúngica com ou sem endoftalmite encontrou que apenas 19,6% das cartas de referência especificavam ceratite ou endoftalmite relacionada à etiologia fúngica, os demais haviam sido diagnosticados como ceratite não específica ou ceratite microbiana<sup>(5)</sup>. Em nosso estudo, no entanto, a dificuldade em realizar o diagnóstico clínico das ceratites fúngicas foi encontrada em Serviços de Córnea, logo em centros terciários de saúde ocular. Ainda no gráfico 2, o fato de na metade dos casos com cirurgia anterior ter sido pensado em etiologias não infecciosas, também nos leva a crer que o fator cirurgia ocular prévia possivelmente associado com infecções corneanas e principalmente ceratites fúngicas ainda é pouco reconhecido na prática médica, mesmo por oftalmologistas de centros transplantadores de córnea, daí a nossa intenção de enfatizar essa possibilidade em nosso estudo.

A forma do fungo mais frequente no exame histopatológico foi a leveduriforme em 61 (98,39%) casos, tendo sido comum a associação da forma leveduriforme à filamentosa encontrada em 28 (45,16%) casos. Forma filamentosa isolada foi encontrada em apenas 1 caso (gráfico 3). Estudos sobre ceratites fúngicas em diversas partes do mundo citam predominância da forma filamentosa<sup>(2,4-6,8,11,12,16,18,20)</sup>. Um estudo na Filadélfia, por sua vez, encontrou infecções corneanas causadas por leveduras e fungos filamentosos, cada uma, em metade dos casos estudados<sup>(17)</sup>. Especificando quanto ao gênero, *Fusarium* têm sido o mais frequente em estudos no Brasil<sup>(4,8)</sup> e na China<sup>(16)</sup>; *Aspergillus* predominou na Arábia Saudita<sup>(5)</sup>; e *Candida*, na Austrália (Melbourne)<sup>(19)</sup>. Em alguns países, o gênero mais encontrado variou

de acordo com o estudo e a região estudada<sup>(2,6,11,12,17)</sup>. Nos Estados Unidos, *Fusarium* predominou no sul da Flórida<sup>(6)</sup> e *Candida* foi o fungo mais comumente isolado na Filadélfia<sup>(17)</sup>. Na Índia, *Fusarium* predominou no sul<sup>(11,12)</sup>; e *Aspergillus*, no Bengala Ocidental<sup>(2)</sup>. Ressaltamos, porém, que a maioria dos estudos sobre ceratites fúngicas é baseada em observações feitas a partir do material colhido do raspado de córnea utilizado para confecção de lâminas e/ou cultura<sup>(4,8,9,11,12,18)</sup>; e nossos achados são de exame histopatológico. Alguns poucos trabalhos sobre ceratite micótica que utilizam e especificam informações do exame histopatológico, contrariamente ao observado em nosso estudo, encontraram predominância de fungos na forma filamentosa<sup>(16,20)</sup>. Ainda quanto à forma do fungo, conforme evidenciado na tabela 5 nos casos 4, 5 e 6, nem sempre a forma encontrada na primeira infecção se repetia na segunda. Essa última observação nos leva a sugerir que a segunda infecção poderia não ser uma simples recidiva da ceratite inicial, mas um possível novo episódio infeccioso que tenha como etiologia fungos saprófitas da superfície ocular. O encontro da forma filamentosa na 2ª infecção do caso 6, que não aparecia anteriormente na ceratite fúngica inicial, reforça a nossa hipótese.

O aspecto da membrana de Descemet no exame histopatológico é observado no gráfico 4. Embora na maioria dos casos da amostra estudada o aspecto livre de fungos tenha predominado; a visualização de formas fúngicas no interior da Descemet em 21(33,87%) casos nos leva a sugerir que a infecção fúngica muitas vezes penetra profundamente na córnea/olho. Uma penetração profunda do fungo na córnea/olho, por sua vez, parece falar contra a utilização de novas técnicas de transplante, como a ceratoplastia lamelar, para o tratamento das ceratites fúngicas. Embora a ceratoplastia lamelar venha sendo descrita como método efetivo para o tratamento das ceratites fúngicas não responsivas ao tratamento medicamentoso<sup>(30-32)</sup>, mesmo em casos profundos<sup>(31)</sup>; casos com infecção profunda parecem mais propensos a recorrer após ceratoplastia lamelar<sup>(33)</sup>. Shi et al. mostram que ceratoplastia lamelar parcial é efetiva para ceratites fúngicas cuja lesão infectada reside nas camadas médias ou superficiais, especialmente quando a úlcera corneana é bastante disseminada e não central<sup>(32)</sup>. Uma alta taxa de tratamento inadequado com ceratoplastia lamelar foi encontrada ainda em casos com espécies de *Aspergillus*, naqueles em que glicocorticóides ou imunossupressores foram utilizados e naqueles com hipópio ou placa endotelial anteriores à ceratoplastia lamelar<sup>(34)</sup>. Interpretando ainda o mesmo gráfico, tentamos justificar a não visualização da Descemet em 50% dos casos com cirurgia anterior devido a prováveis traumas cirúrgicos que poderiam ter levado ao descolamento ou à maneira como foi realizado o corte durante o preparo dos tecidos. O encontro da predominância de casos com formas fúngicas no interior da membrana de Descemet entre o total de casos do grupo recidiva da ceratite fúngica – subgrupo 2ª infecção, portanto, casos que provavelmente evoluíram para cura; ao nosso entendimento, mostram que mesmo quando o fungo já penetrou a membrana de Descemet, o transplante de córnea pode ser curativo. O predomínio de Descemet livre em tecidos provenientes da 1ª infecção (Tabela 5), logo, casos que evoluíram para recidiva da infecção; também, parecem reforçar a possível ausência de relação entre a presença de fungo no interior da Descemet e a recidiva da ceratite fúngica após o tratamento com transplante penetrante. Esses dois últimos achados contrariam ainda relatos anteriores de que ceratoplastia penetrante terapêutica parece ser mais efetiva se realizada antes que o fungo penetre a barreira da Descemet<sup>(35)</sup>.

Na literatura, ceratite fúngica vem sendo citada como endêmica em determinadas regiões geográficas<sup>(36)</sup>, por exemplo, em climas mais quentes como na Índia<sup>(37)</sup>. Em nosso estudo encontramos também, conforme demonstram os gráficos 5 e 6, que a ceratite fúngica, mesmo quando tratada com transplante de córnea penetrante terapêutico, parece ter um comportamento endêmico em nosso estado. O pico no percentual de transplantes devido à ceratite fúngica não acompanhado de um aumento na quantidade total de transplantes de córnea ocorrido em 2009, no entanto, leva-nos a pensar em um possível surto dessas infecções corneanas nesse ano. Um surto de ceratite por *Fusarium* associada ao uso da solução de lente de contato ReNu com MoistureLoc foi descrita nos Estados Unidos em 2006<sup>(38)</sup>. Em relação ao possível surto de ceratites fúngicas em nosso estado, a qual nos referimos anteriormente, não conseguimos encontrar fatores associados até o presente momento.

Quanto a possível sazonalidade dos casos estudados, encontramos uma predominância no segundo semestre do ano (gráfico 7), que corresponde aos meses mais secos no Estado do Ceará. Um estudo no Paraná sobre ceratites fúngicas, no entanto, encontrou incidência uniforme da infecção nos diferentes meses do ano, com número semelhante de casos nas quatro estações<sup>(8)</sup>. Ibrahim et al. estudaram a epidemiologia das ceratites fúngicas através do monitoramento das vendas de colírios antifúngicos no Brasil e encontraram aumento das vendas no terceiro trimestre, o que de certa forma concorda com os achados de nosso estudo. O terceiro trimestre do ano coincide com a estação de colheita de muitas culturas como milho, soja, cana-de-açúcar, café, arroz e laranja<sup>(39)</sup>, o que nos leva a pensar em uma possível relação entre o aumento do número de casos de ceratites fúngicas e a época de colheita. Nossos achados também concordam com a hipótese de que em regiões tropicais, na estação seca, quando as atividades agrícolas são mais frequentes, encontramos mais casos de infecções fúngicas corneanas<sup>(39,40)</sup>.

Por fim, não podemos deixar de citar que o número de casos do presente estudo poderia ter sido subestimado em alguns momentos, onde ressaltamos aqueles com cirurgia anterior, com cirurgia posterior ou que evoluíram para evisceração. Os diagnósticos clínicos pré-cirúrgicos também podem não corresponder totalmente à realidade. As possíveis subestimativa e diferença no diagnóstico clínico pré-cirúrgico, aqui por nós ressaltadas, deve-se ao fato de nossos achados terem sido baseados em registros de Banco de Olhos, onde por vezes as informações fornecidas nos formulários preenchidos pelos cirurgiões de córnea e encaminhados a essas instituições são incompletas ou apenas parcialmente fidedignas. A realização de um estudo abrangente sobre ceratites fúngicas em nosso estado, principalmente considerando informações de exame histopatológico que ainda são pouco abordadas em outros trabalhos, necessitaria ser realizada a partir registros de Banco de Olhos, já que ainda não dispomos de outro tipo de Banco de dados sobre essas infecção em nossa localidade. Devido a essa possível subestimativa e por tratar-se de estudo descritivo, é que em muitos momentos levantamos hipóteses ou sugestões. Uma vez que vários de nossos achados foram encontrados, a partir de nosso ponto de vista, em número considerável de casos, ressaltamos a credibilidade de nossas sugestões. Esperamos ainda que esse estudo possa vir a estimular os cirurgiões de córnea a um preenchimento mais cuidadoso dos formulários que são rotineiramente enviados aos Banco de Olhos, desse modo, vindo a contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

## CONCLUSÃO

Realizamos estudo epidemiológico de ceratites fúngicas tratadas com ceratoplastia penetrante terapêutica por meio de achados de exame histopatológico. Por meio dele, demonstramos o potencial curativo das ceratites fúngicas quando tratadas com ceratoplastia penetrante terapêutica e uma possível associação do fator cirurgia ocular prévia ao desenvolvimento dessas infecções. Características do exame histopatológico foram abordadas e detalhadas, ao contrário de outros estudos da literatura que em sua maioria citam apenas aspectos do exame microbiológico. A dificuldade no diagnóstico clínico pré-cirúrgico foi ressaltada, o que pode ter contribuído com a evolução dos casos estudados para tratamento cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ.* 2001;79:214-21.
- Saha S, Banerjee D, Khetan A, Sengupta J. Epidemiological profile of fungal keratitis in urban population of West Bengal, India. *Oman J Ophthalmol.* 2009;2(3):114-8.
- Shah A, Sachdev A, Coggon D, Hossain P. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):762-7.
- Salera CM, Tanure MAG, Lima WTM, Campos CM, Trindade FC, Moreira JA. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo Belo Horizonte – MG. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):9-13.
- Jastaneiah SS, Al-Rahi AA, Abbott D. Ocular mycosis at a referral center in Saudi Arabia: A 20-year study. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(3):231-8.
- Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology.* 1994;101(6):1005-13.
- Uno T. [Ocular mycosis]. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2008;49(3):175-9. Japanese.
- Carvalho ACA, Ruthes HI, Maia M, Yana D, Sato MT, Moreira H, et al. Ceratite fúngica no Estado do Paraná - Brasil: aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:76-8.
- Khairallah SH, Byrne KA, Tabbara KF. Fungal keratitis in Saudi Arabia. *Doc Ophthalmol.* 1992; 79(3): 269-76.
- Varaprasathan G, Miller K, Lietman T, Whitcher JP, Cevallos V, Okumoto M, et al. Trends in the etiology of infectious corneal ulcers at the F. I. Proctor Foundation. *Cornea.* 2004;23(4):360-4.
- Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea.* 2002;21(6):555-9.
- Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51(4):315-21.
- Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye (Lond).* 2003;17(8):852-62.
- Andrade AJM, Vieira LA, Höfling-Lima AL, Yu MCZ, Gompertz OF. Análise laboratorial de ceratites fúngicas em Serviço Universitário. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(1):59-63.
- Rajeev Sudan, Yog Raj Sharma. Keratomycosis: clinical diagnosis, medical and surgical treatment. *JK Science.* 2003;5(1):3-10.
- Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2011;85(9):1070-4.
- Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea.* 2000;19(3):307-12.

18. Tilak R, Singh A, Maurya OP, Chandra A, Tilak V, Gulati AK. Mycotic keratitis in India: a five-year retrospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(3):171-4.
19. Bhartiya P, Daniell M, Constantinou M, Islam FM, Taylor HR. Fungal keratitis in Melbourne. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35(2):124-30.
20. Punia RS, Kundu R, Chander J, Arya SK, Handa U, Mohan H. Spectrum of fungal keratitis: clinicopathologic study of 44 cases. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(1):114-7.
21. Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, Martins WP, Carvalho RTC, Castro RS. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(1):7-12.
22. Panda A, Mohan M, Mukherjee G. Mycotic keratitis in indian patients (a histopathological study of corneal buttons). *Indian J Ophthalmol.* 1984;32(5):311-5.
23. Alfonso EC, Galor A, Miler D. Fungal keratitis. In: Krachmer JH, Mannis JM, Holland JE. *Cornea: fundamentals, diagnosis and management.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1009-22.
24. Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, Naduvilath TJ, John RK, Buddi R, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. A histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology.* 2002;109(8):1538-46.
25. Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in North India. *Cornea.* 2005;24(1):8-15.
26. Passos RM, Cariello AJ, Yu MCZ, Höfling-Lima AL. Microbial keratitis in the elderly - a 32-year review. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(4):315-9.
27. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. *Cornea.* 1997;16(3):295-9.
28. Jutley G, Koukkoulli A, Forbes J, Sharma V. Unusual case of *Scedosporium apiospermum* keratitis following phacoemulsification in a systemically well patient. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(1):230-3.
29. Sekeroglu HT, Erdem E, Yar K, Yagmur M, Ersoz TR, Uguz A. A rare devastating complication of laser: bilateral fungal keratitis. *J Ophthalmol.* 2010;2010:450230.
30. Xie L, Shi W, Liu Z, Li S. Lamellar Keratoplasty for the treatment of fungal keratitis. *Cornea.* 2002;21(1):33-7.
31. Gao H, Song P, Echegaray JJ, Jia Y, Li S, Du M, et al. Big bubble deep anterior lamellar keratoplasty for management of deep fungal keratitis. *J Ophthalmol.* 2014; 2014: 209759.
32. Shi W, Li S, Xie L. [Treatment of fungal keratitis with partial lamellar keratoplasty]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2002;38(6):347-50. Chinese.
33. Xie L, Zhai H, Shi W, Zhao J, Sun S, Zang X. Hyphal growth patterns and recurrence of fungal keratitis after lamellar keratoplasty. *Ophthalmology.* 2008;115(6):983-7.
34. Xie L, Hu J, Shi W. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis. *Ophthalmology.* 2008;115(1):33-6.
35. Ishida N, Brown AC, Rao GN, Aquavella JV, del Cerro M. Recurrent fusarium keratomycosis: a light and electron microscopic study. *Ann Ophthalmol.* 1984;16(4):354-6.
36. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: diagnosis and treatment. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013;7(3): 209-218.
37. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):672-8.
38. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA.* 2006;296(8):953-963.
39. Ibrahim MM, de Angelis R, Lima AS, Viana de Carvalho GD, Ibrahim FM, Malki LT, et al. A new method to predict the epidemiology of fungal keratitis by monitoring the sales distribution of antifungal eye drops in Brazil. *PLoS One.* 2012;7(3):e33775.
40. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Padmavathy S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(2):61-9.

---

**Autor correspondente:**

Karine Feitosa Ximenes  
E-mail: karinefx@gmail.com