

ecossistema
ânima

UNIVERSIDADE POTIGUAR-UNP
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LARISSA DA SILVA CASADO
REGILBERTO DA SILVA GOMES

ASPECTOS CLÍNICOS DA CERATITE FÚNGICA: Uma Revisão de
Literatura.

NATAL/RN
2022



Universidade
Potiguar

LARISSA DA SILVA CASADO
REGILBERTO DA SILVA GOMES

**ASPECTOS CLÍNICOS DA CERATITE FÚNGICA: Uma revisão de
literatura**

Artigo apresentado à Universidade Potiguar-
UNP como parte dos requisitos para
conclusão do curso de graduação Farmácia.
Orientadora: Fabia Julliana Jorge de Souza

**NATAL/RN
2022**

¹ ASPECTOS CLÍNICOS DA CERATITE FÚNGICA: Uma revisão de literatura.¹

¹ CLINICAL ASPECTS OF FUNGAL KERATITIS: A Literature Review ¹

Larissa da Silva Casado²

Regilberto da Silva Gomes³

Orientadora: Fabia Julliana Jorge de Souza⁴

RESUMO

A ceratite fúngica é uma condição clínica que quando não tratada pode levar à endoftalmite e a destruição da córnea, com perda de visão. A doença foi documentada primeira vez em 1879 sua incidência vem aumentando nos últimos 30 anos. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar origens, características clínicas, ocorrência e a incidência, distribuição geográfica da ceratite fúngica e as relações existentes entre todos os fatores que desencadeiam e potencializam esta condição clínica. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura integrativa, foram incluídas publicações em línguas portuguesa e inglesa, com tema ou com assuntos relacionados ao tema, foram excluídos materiais incompletos, que abordassem o tema em outros conteúdos específicos que divergiam do objetivo deste trabalho. Atualmente, sabe-se que de 100 espécies diferentes de fungos são capazes de causar ceratite fúngica. Em relação ao gênero responsável pela ceratite fúngica, depende de vários fatores, incluindo fatores de risco pessoais, temperatura regional, condições climáticas, geografia e urbanização. O diagnóstico e o manejo precoce, são essenciais para prevenir complicações a longo prazo, incluindo cegueira e perda do globo ocular. Além disso, fatores como trauma, estado imunocomprometido, doença da superfície ocular e uso de lentes de contato são os fatores de risco pessoais mais prevalentes associados à ceratite fúngica e podem predispor diferentes tipos de infecções fúngicas. Dessa forma, como base na revisão da literatura realizada concluímos que clinicamente pode ser um desafio diagnosticar a ceratite fúngica. Além disso, foram observadas limitações quanto aos tratamentos disponíveis, e atrasos no diagnóstico com resultados cultura negativos ou tardios.

Palavras-Chaves: Ceratite microbiana, fungos e ceratomiose.

¹ ¹Artigo apresentado à Universidade Potiguar, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia, em 2022.

²Graduanda em Farmácia pela Universidade Potiguar- E-mail: larissa_casado13@hotmail.com

³Graduando em Farmácia pela Universidade Potiguar- E-mail: regilbertos@hotmail.com

⁴Professora-Orientadora.Docente na Universidade Potiguar-E-mail: fabia.souza@animaeducacao.com.br

ABSTRACT

Fungal keratitis is a clinical condition that when left untreated can lead to endophthalmitis and corneal destruction, with loss of vision. The disease was first documented in 1879 and its incidence has been increasing over the last 30 years. Thus, the purpose of this study is to investigate the origins, clinical characteristics, occurrence, incidence and geographical distribution of fungal keratitis and the factors that trigger and enhance this clinical condition. The methodology used was an integrative literature review; publications in Portuguese and English included, with the theme or with subjects related; incomplete materials that approached the theme in other specific contents that diverged from the purpose of this work were excluded. Currently, it is known that over 100 different species of fungus are capable of causing fungal keratitis. The specific type of fungus responsible for fungal keratitis depends on several factors, including personal risk factors, regional temperature, climatic conditions, geography and urbanization. Early diagnosis and management are therefore essential to prevent long-term complications, including blindness and loss of the eyeball. In addition, factors such as trauma, immunocompromised status, ocular surface disease and contact lens use are the most prevalent personal risk factors associated with fungal keratitis and may predispose to different types of fungal infections. Thus, based on this review we assume that clinically it can be challenging to diagnose a fungal infection as the cause of keratitis and delays in diagnosis are frequent with negative or delayed fungal growth results.

Keywords: Microbial keratitis, fungi and keratomycosis.

1. INTRODUÇÃO

A presença de fungos comensais podem ser encontrados em olhos sadios e podem invadir a córnea em certas condições (traumas, uso excessivo de corticoides, lentes de contato) lavando a patologia na região ocular pode causar graves danos aos olhos. Esses microrganismos são responsáveis por algumas doenças oculares infecciosas. Dentre essas doenças, temos a ceratite fúngica. Sendo uma condição clínica que, se não tratada adequadamente, pode progredir para uma endoftalmite, além de poder ocasionar a destruição da córnea e em casos mais graves levar a perda da visão. O diagnóstico e o manejo precoce são, portanto, essenciais para prevenir complicações a longo prazo, incluindo cegueira (Tena *et al.*, 2019).

Dentre os fungos relatados na literatura como sendo os mais envolvidos em causar infecção fúngica na córnea podemos citar o *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Curvularia sp.*, *Bipolaris sp.*, e *Candida sp.* (Xie et al 2006).

A ceratite infecciosa é uma inflamação da córnea causada por microrganismo. Sendo mais frequentemente associada a microrganismos bacterianos, fúngicos ou virais que invadem o estroma da córnea, resultando na inflamação e destruição destas estruturas; conduzindo, em última análise, a deficiência visual e cegueira. A ceratite fúngica é uma das mais difíceis doenças oculares de se diagnosticar e tratar. A prevalência da ceratite fúngica é variável, dependendo da localização geográfica. Relatos encontrados na literatura evidenciam que nas áreas tropicais e subtropicais são as mais comuns, sendo cerca

de 1% a 60% de todos os casos de ceratite microbiana, e relativamente rara em países temperados (Brown *et al.*,2020).

As infecções fúngicas oculares é uma causa importante de mobilidade ocular e perda visual, especialmente em populações que são agrárias, em climas tropicais húmidos, tais como o Nepal, África e Índia. A incidência global anual de queratites fúngicas comprovadas por cultura excede 1,05 milhões de casos e a Ásia tem a maior parte de ceratite fúngica no mundo (Brown *et al.*,2020). Riscos significativos adicionais incluem vários tipos de desgaste de lentes de contato (Thomas *et al.*, 2005).

Diante disso, o presente trabalho acadêmico objetivou investigar as origens, as características clínicas, a ocorrência, a incidência e prevalência, distribuição geográfica da ceratite fúngica e as relações existentes entre todos os fatores que desencadeiam e potencializam esta condição clínica.

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica integrativa realizada através dos seguintes bancos de dados: Artigo da National Library of Medicine (USA GOV) 2001; Artigo da IntechOpen Book and Journals Series,2021; e Artigo da Nature International Weekly Journal of Science/ Eye – The latest, 2022. Na busca foram usadas as seguintes palavras-chave: "ceratite fúngica", "fungos", "*Candida sp.*", "*fusarium sp.*", "*Aspergillus sp.*" "fungal keratitis", "fungal". A metodologia empregada utilizou busca das fontes de referência, no material analisado incluiu tanto estudos originais como revisões teóricas e relatos de casos. Além desses critérios, também foram incluídas publicações em línguas portuguesa e inglesa. Após a leitura criteriosa, foram incluídos artigos relevantes ao tema, foram 43 artigos durante o período entre 1992 e 2020, e excluídos materiais incompletos, que abordam a temática em outros conteúdos mais específicos que difere do objetivo deste trabalho.

2. DESENVOLVIMENTO

2.2.1 Ceratite fúngica

A ceratite fúngica geralmente resulta do acesso fúngico ao estroma corneano através de um defeito no epitélio corneano; esta é provavelmente a razão do aumento do risco de ceratite fúngica em associação com traumas e corpos estranhos que levam à perda da integridade do epitélio protetor. A lesão com matéria vegetativa pode resultar na inoculação direta de conídios fúngicos presentes em sua superfície no estroma corneano, levando ao início da infecção ou lesão do epitélio corneano sobrejacente, permitindo a invasão fúngica (**Figura 1**)(Xie L *et al.*, 2006; Gopinathan *et al.*, 2001).

Figura 1- Hiperemia de conjuntiva, úlcera corneana fúngica central e hipópio.

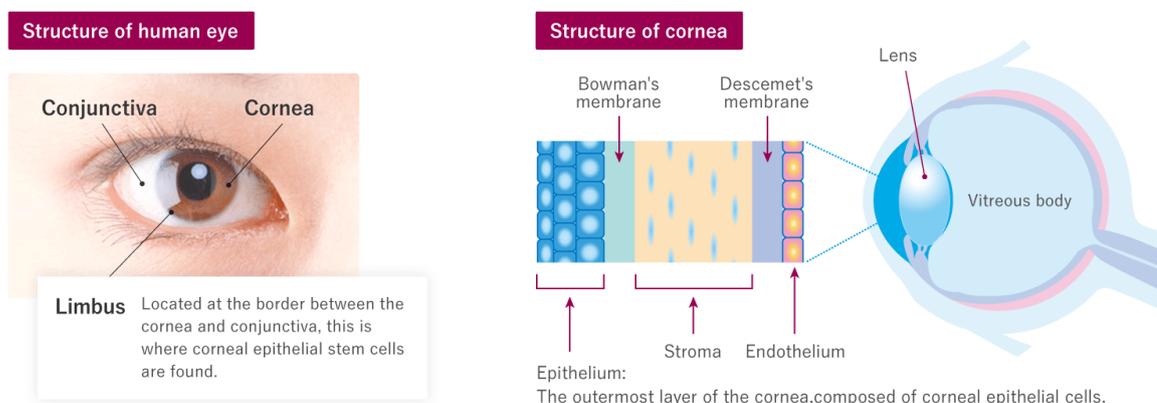


Fonte: (Carvalho *et al.*, 2001).

Uma vez no tecido, os fungos começam a se replicar no estroma, espalhando-se circunferencialmente com lesões satélites e penetrando profundamente no estroma para alcançar a membrana de Descemet e, eventualmente, a câmara anterior, conforme ilustrado na **figura 2**. Isso pode eventualmente levar à perfuração da córnea e endoftalmite, caso a infecção não seja superada pelas defesas naturais do corpo ou se o tratamento adequado não for administrado. Os fungos também podem se espalhar da córnea para a esclera e estruturas adjacentes, levando a consequências graves, como esclerite e panoftalmite.

A córnea é avascular, e além de sua capacidade de barreira, é imunoprivada com mecanismos de defesa restritos, células dendríticas, células imunes e imunoglobulinas, facilitando a colonização por fungos. Os fungos também secretam várias toxinas e enzimas, incluindo serinoproteases e metaloproteinases de matriz que ajudam na invasão e colonização da córnea. A reação inflamatória associada de células imunes na córnea, especialmente leucócitos polimorfonucleares, pode resultar em danos adicionais ao tecido da córnea (Gopinathan *et al.*, 2001).

Figura 2 – Principais componentes ópticos do olho humano.



Fonte: (Pellegrini *et al.*, 1997).

Como a colonização fúngica usualmente ocorre nas camadas mais profundas da córnea, o swab do tecido geralmente é inadequado para confirmar uma infecção fúngica e geralmente são necessários raspados profundos da córnea. Ademais, a biópsia da córnea pode ser necessária para obter uma amostra adequada. Idealmente, as amostras devem ser analisadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) e cultura, especialmente se as manchas de raspagem da córnea forem negativas (Eleinen *et al.*, 2012).

A história e o quadro clínico da ceratite fúngica podem diferir de acordo com o microrganismo causador, dependendo se é um fungo filamentosos ou leveduriforme (Thomas *et al.*, 2013).

Nos casos de ceratite fúngica por fungos filamentosos, pode haver história de trauma com matéria vegetativa, e os pacientes geralmente apresentam uma úlcera caracterizada por esfacelo firme elevado, linhas de hifato que se estendem além da borda da úlcera central e lesões estromais satélites emplumadas. Pacientes com ceratite fúngica por fungos leveduriformes podem ter história de doença da superfície ocular, ou imunossupressão com quadro clínico que lembra mais ceratite bacteriana, no entanto com progressão mais lenta. Embora às vezes seja possível diferenciar uma etiologia fúngica de uma etiologia bacteriana de ceratite microbiana com base apenas no quadro clínico. Isso nem sempre pode ser o caso, e a previsão do gênero ou espécie fúngica causadora da doença pode ser ainda mais desafiador e impreciso (Dahlgren *et al.*, 2007).

Em um estudo realizado na Índia avaliando a ceratite fúngica, as espécies de *Aspergillus sp.* foram as espécies mais comumente isoladas, seguidas por *Fusarium sp.* Isso também foi confirmado em vários outros estudos da Índia. O estudo realizado por Saha e colaboradores mostrou que *Aspergillus sp.* foi responsável por mais de 55% de todos os casos de ceratite fúngica, sugerindo que as espécies de *Aspergillus sp.* são a causa mais comum de ceratite fúngica no subcontinente indiano (Saha *et al.*, 2006). Outros estudos mostraram que *Fusarium sp.* foi o agente etiológico mais comum de ceratite fúngica em outras partes do mundo, incluindo o sul da Índia (Bharathi *et al.*, 2003).

Já nos Estados Unidos da América (EUA) foi realizado um estudo robusto durante um período de 7 anos, no qual resultou que 39% dos casos de ceratite fúngica foram causados por *Fusarium sp.*, enquanto 22% foram causados por leveduras, incluindo *Candida sp.* (Gower *et al.*, 2007).

Adicionalmente, em outro estudo de 2.065 casos de ceratite fúngica confirmada na China central, a espécie fúngica predominante também foi *Fusarium sp.* (>50%), seguida por *Aspergillus sp.* (>9%) e *Alternaria sp.* (>7%). Isso foi semelhante aos achados de um estudo realizado no norte da China. No Reino Unido, no entanto, *Candida sp.* (57%) foi o fungo causador mais prevalente, seguido por *Aspergillus sp.* (17%) (Tuft *et al.*, 2009). Isso indica que provavelmente o agente causador da ceratite fúngica pode diferir de acordo com a localização geográfica.

A prevalência de tipos específicos de fungos que causam ceratite fúngica também depende de fatores de riscos específicos relacionados ao paciente. Por exemplo, espécies de *Fusarium sp.* são encontradas mais comumente em associação com trauma e uso de lentes de contato (Gower *et al.*, 2010). Enquanto espécies de *Candida sp.* são encontradas mais associadas com doenças da superfície ocular e uso tópico de esteroides. Adicionalmente, trauma, especialmente com matéria

vegetativa, é um importante fator de risco para infecções fúngicas filamentosas em geral, incluindo *Fusarium sp.*, mas também pode resultar em infecções bacterianas (Galarreta *et al.*, 2007).

Ademais, o risco de infecções fúngicas da córnea também pode aumentar com a falta de higiene pessoal, incluindo higiene inadequada das mãos e uso noturno de lentes de contato. Várias espécies de fungos responsáveis por ceratite fúngica após cirurgias refrativas como a LASIK foram isoladas, incluindo espécies de *Candida sp.*, *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.* e *Alternaria sp.*. Isso pode ser devido a técnicas inadequadas de esterilização da sala de cirurgia ou higiene pós-operatória inadequada (Moshirfar *et al.*, 2007).

2.1.1 Epidemiologia

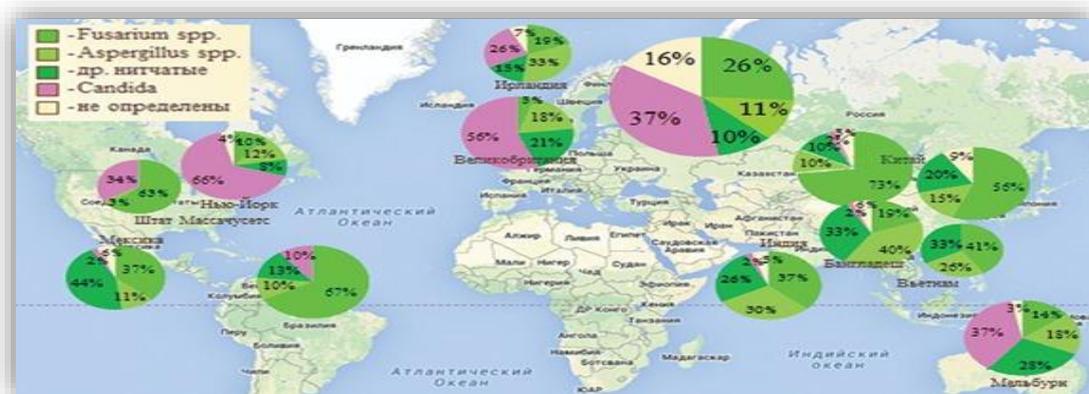
Como a maioria das doenças infecciosas, a localização geográfica e o status socioeconômico influenciam a prevalência e a causa da ceratite fúngica. Nos Estados Unidos, lugares quentes em locais do sul, como a Flórida, têm maior incidência de ceratite fúngica em comparação com lugares mais frios no norte (Estopinal *et al.*, 2016). O estudo de revisão feito por Gower e colaboradores (2007) incluiu 37 países e reportou a maior proporção no Vietname (59,58%) seguido pelo Paraguai (58%) (Gower *et al.*, 2007).

As espécies *Fusarium sp.*, *Candida sp.* e *Aspergillus sp.*, mais frequentemente isoladas são os principais agentes etiológicos que causam ceratite fúngica nos EUA (Gower *et al.*, 2007), enquanto na Índia, *Aspergillus sp.* é a causa mais comum (Saha *et al.*, 2006). *Fusarium sp.* é uma causa particularmente comum de ceratite fúngica em climas quentes como o Brasil, enquanto *Candida sp.* pode ser mais comum em climas temperados (Thomas *et al.*, 2013). Já no estudo da Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study (ACSIKS) que avaliou a ceratite infecciosa na região da Ásia-Pacífico, verificou-se que as espécies de *Fusarium sp.* eram as mais comuns isoladas das raspas de córnea na ceratite fúngica, conforme ilustrado na **figura 3** (Khor *et al.*, 2018).

Em relação aos fatores que contribui para essa patologia, o uso de lentes de contato pode levar a ceratite microbiana, principalmente se não for usado adequadamente, e estima-se que mais de 80% dos usuários de lentes de contato nos EUA em diferentes faixas etárias tenham pelo menos um comportamento que os coloque em risco de desenvolver infecção ocular associada ao uso de lentes de contato ocular (Cope *et al.*, 2017).

Esses comportamentos de risco incluem usar lentes de contato durante a noite e lavá-las com água potável. Em um grande surto de ceratite por *Fusarium sp.* nos EUA e em muitos outros países do mundo entre 2005 e 2006, os casos foram rastreados e foi identificado que a causa desse surto foi o uso de uma marca específica de solução desinfetante para lentes de contato multiuso. Assim, evidenciando a importância do monitoramento contínuo desses produtos e seus componentes para diminuir o risco de futuros surtos de infecções oculares associadas a lentes de contato (Epstein *et al.*, 2007). Vários estudos mostraram uma incidência mais alta de CF em adultos jovens do sexo masculino, possivelmente devido a mais atividades ao ar livre e maior incidência de trauma (Manikandan *et al.*, 2019).

Figura 3 - Geografia dos agentes patogênicos da ceratite fúngica e sua distribuição por gênero.



Fonte: (Ophthalmology Journal. - 2018)

2.1.2 Patofisiologia

A ceratite fúngica naturalmente resulta do acesso fúngico a região ocular. Em relação a lesão com matéria vegetativa, pode resultar na inoculação direta de conídios fúngicos presentes em sua superfície no estroma corneano. Assim, levando ao início da infecção ou lesão do epitélio corneano subjacente, permitindo a invasão fúngica (Gopinathan *et al.*; 2009).

A infiltração granular grosseira do epitélio da córnea e do estroma anterior é o principal achado na ceratite fúngica com destruição de colágeno, necrose coagulativa e infiltração fúngica estromal observada na microscopia. A ceratite fúngica geralmente está associada a uma infiltração celular inflamatória menos purulenta em comparação com a ceratite bacteriana (Agrawal *et al.*, 1994).

Adicionalmente, a baixa infiltração de neutrófilos na córnea é um achado positivo, pois são os que mais contribuem para a destruição da córnea com a intenção de controlar o organismo causador da infecção. Linfócitos e plasmócitos também são frequentemente vistos em ceratite fúngica (Gopinathan *et al.*, 2001).

Assim, uma vez no tecido, os fungos começam a se replicar no estroma, espalhando se circunferencialmente com lesões satélites e penetrando profundamente no estroma para alcançar a membrana de Descemet e, eventualmente, a câmara anterior. Isso pode eventualmente levar à perfuração da córnea e endoftalmite. Isso pode ocorrer caso a infecção não seja controlada pelas defesas naturais do corpo ou se o tratamento adequado não for administrado. A endoftalmite constitui uma das complicações mais graves e de pior resultado funcional entre as afecções oftalmológicas (Wann *et al.*, 1996; Schirmbeck *et al.*, 2000).

Os fungos podem se espalhar da córnea para a esclera e estruturas adjacentes, levando a consequências graves, como esclerite e panoftalmite. A córnea é avascular, e além de sua capacidade de barreira, é imunoprivada com mecanismos de defesa restritos, células dendríticas, células imunes e

imunoglobulinas, facilitando a colonização por fungos. Os fungos também secretam várias toxinas e enzimas, incluindo serinoproteases e metaloproteínases de matriz que ajudam na invasão e colonização da córnea. A reação inflamatória associada de células imunes na córnea, especialmente leucócitos polimorfonucleares, pode resultar em danos adicionais ao tecido da córnea (Gopinathan *et al.*, 2001).

2.1.3 Diagnóstico

A avaliação laboratorial de um caso de ceratite fúngica começa com a coleta de uma amostra apropriada para teste. Essas amostras são usadas para exame direto por microscopia usando vários corantes, como corantes de prata metenamina Giemsa e Gomori, cultura, teste histológico e outros testes (Thomas *et al.*, 2003). Como os fungos têm a predileção de penetrar profundamente na córnea, o swab do tecido geralmente é inadequado para confirmar uma infecção fúngica e geralmente são necessários raspados profundos da córnea.

Adicionalmente, biópsia da córnea pode ser necessária para obter uma amostra adequada. Idealmente, todas as amostras devem ser enviadas para reação em cadeia da polimerase PCR (reação em cadeia da polimerase, da sigla em inglês) tem e cultura, especialmente se as manchas de raspagem da córnea forem negativas (Eleinen *et al.*, 2012; Ferrer *et al.*, 2011).

As culturas fúngicas geralmente levam de 1 a 35 dias para o crescimento fúngico e incluem ágar Sabouraud glicose neopeptona, ágar sangue, caldo de tioglicolato e infusão de cérebro e coração, que permitem isolamento de diferentes tipos de fungos (Dahlgren *et al.*, 2007).

Várias colorações podem ser usadas para detectar fungos no tecido ou raspados da córnea, incluindo hidróxido de potássio, coloração de Gram, coloração de Giemsa, azul de algodão com lactofenol, prata metenamina e branco de calcofluor. (Sun *et al.*, 2007). Isso permite a visualização de hifas fúngicas e células de levedura e ajuda no diagnóstico diferencial precoce do organismo causador da ceratite fúngica, antes que os resultados das culturas estejam disponíveis (Punia *et al.*, 2014). Além disso, pode permitir a detecção de uma infecção fúngica e bacteriana mista.

Em relação as desvantagens das culturas fúngicas podemos citar a sensibilidade, que é relativamente baixa, com resultados falso-negativos, provavelmente devido à pequena quantidade de material disponível a partir de raspados da córnea (Eleinen *et al.*, 2012; Ferrer *et al.*, 2011).

O teste de PCR tem sido proposto como um método mais sensível de diagnóstico de ceratite fúngica, em que permite a identificação precisa das espécies e leva cerca de 4 a 8 horas. No entanto, pode ser menos específico com resultados falso-positivos possivelmente devido à amplificação de organismos não patogênicos no amostra (Godoy *et al.*, 2004; Thomas *et al.*, 2003).

Os alvos usados para amplificação por PCR incluem 18S rRNA (ribossômico ou ribossomal) fúngico e 28S rRNA (ribossômico ou ribossomal). A PCR pode ser realizada a partir de uma pequena amostra de tecidos oculares ou fluidos como lágrimas ou humor aquoso, mas requer equipamentos muito especializados que são caros e nem sempre estão disponíveis (Thomas *et al.*, 2013).

Estudos demonstraram que o teste de beta-D-glucana é um método mais rápido e sensível de diagnosticar infecções fúngicas sistêmicas do que culturas fúngicas, especialmente em organismos que não crescem em hemoculturas, como aspergilose (Odabasi *et al.*, 2004). O beta-D-glucano é um componente da parede celular de muitas espécies de fungos que podem ser detectados em amostras de sangue de pacientes com infecções fúngicas invasivas (Obayashi *et al.*, 1992). Adicionalmente, o beta-D-glucano pode ser detectado em amostras de lágrimas de pacientes com ceratite fúngica, facilitando o diagnóstico precoce e rápido (Kaji *et al.*, 2009).

Métodos não invasivos, incluindo microscopia confocal e tomografia de coerência óptica de segmento anterior (na sigla em inglês, AS-OCT), também podem ser usados para detectar microrganismos responsáveis por ceratite microbiana, incluindo fungos, usando técnicas de exame *in vivo* (Mitani *et al.*, 2009; Soliman *et al.*, 2013).

A microscopia confocal pode permitir a detecção de linhas brancas ramificadas semelhantes a hifas na área de infiltração em casos de fungos filamentosos (Mitani *et al.*, 2009). Enquanto a AS-OCT pode mostrar áreas precoces localizadas e difusas de espaços císticos estromais necróticos em casos de infecção por espécies de *Aspergillus sp.* (Soliman *et al.*, 2013). Ambas as modalidades também podem ser usadas no acompanhamento da resposta ao tratamento (Martone *et al.*, 2011). A ultrassonografia oftálmica pode ser útil no diagnóstico e acompanhamento de casos suspeitos de desenvolver endoftalmite, especialmente se a infiltração fúngica da córnea impedir o exame com oftalmoscopia.

2.1.4 Tratamento

Atualmente, os agentes antifúngicos disponíveis são fungistáticos (composto), o que requer um período prolongado de tratamento até que as defesas do organismo possam erradicar completamente o organismo fúngico (Lalitha *et al.*, 2006).

Ademais, outros agentes tópicos usados no tratamento da ceratite fúngica incluem anfotericina B 0,15-0,3%, voriconazol 1%, econazol 1%, itraconazol 1% e miconazol 1%. A anfotericina B é o tratamento de escolha para leveduras. Já o voriconazol 1% tem melhor penetração no olho sendo considerado uma alternativa superior à natamicina. Além disso, também pode ser usado no tratamento da ceratite fúngica injeções intraestromais ou intracamera (Narayana *et al.*, 2019). Injeções subconjuntivais de agentes antifúngicos, como miconazol e fluconazol, podem ser usadas em pacientes com baixa adesão ou que apresente ceratite grave.

O tratamento sistêmico também pode ser usado por via intravenosa com a anfotericina B e por via oral com itraconazol ou fluconazol. Alguns fatores são usados para tomar decisões na continuidade da terapia com base nos seguintes achados biomicroscópicos, são eles: diminuição da dor e do tamanho do infiltrado; diminuição das lesões satélites; diminuição na densidade de supuração; embotamento das bordas infiltradas; diminuição da inflamação na câmara anterior e reepitelização continuada (Narayana *et al.*, 2019).

Sharma *et al.*, em 2015 realizaram um estudo de 118 pacientes onde 58 pacientes foram tratados com voriconazole e 60 pacientes com natamicina. Apesar da frequência de úlceras cicatrizadas ou resolutivas ser semelhante no dia 7

(natamicina 35/54, 65%; voriconazol 34/50, 68%), no final do estudo a porcentagem de pacientes que cicatrizaram foi significativamente maior no grupo tratado com natamicina (50/56, 89,2% versus 34/51, 66,6%; $p=0,005$) (Sharma *et al.*, 2015).

O estudo realizado em 2015 por meio de revisão sistemática do Banco de Dados Cochrane do tratamento médico da ceratite fúngica concluiu que a natamicina pode ser mais eficaz que o voriconazol no tratamento da ceratite fúngica, mas a maioria dos estudos foi insuficiente com qualidade variável (FlorCruz *et al.*, 2015). Os ensaios controlados randomizados analisados incluíram muitas comparações. Dentre essas comparações incluíram natamicina tópica a 5% versus voriconazol tópico a 1%, voriconazol tópico a 1% versus voriconazol intraestromal e natamicina tópica a 1% versus econazol tópico a 2% (FlorCruz *et al.*, 2015)..

Os pacientes que não respondem à terapia médica podem necessitar de intervenção cirúrgica, incluindo ceratoplastia penetrante e lamelar terapêutica (Wang *et al.*, 2009). No entanto, a ceratoplastia terapêutica pode estar associada a complicações, incluindo recorrência da infecção, endoftalmite e rejeição do enxerto (Anshu *et al.*, 2009).

Recentemente, uma modalidade de tratamento disponível é a reticulação do colágeno da córnea, que às vezes pode ser útil em úlceras de córnea medicamente resistentes ou em alguns casos iniciais de infecção fúngica (Iseli *et al.*, 2008).

Adicionalmente, foi relatado que caso ocorrer uma perfuração da córnea, geralmente é necessária uma ceratoplastia tectônica ou terapêutica para salvar o olho. Casos complicados por endoftalmite podem exigir injeções intravítreas de agentes antifúngicos ou mesmo vitrectomia, que pode ser realizada usando endoscopia em casos com visualização deficiente do segmento posterior devido à extensa infiltração da córnea (Chee *et al.*, 2017). A enucleação, no entanto, pode eventualmente ser o último recurso em um olho cego e dolorido com inflamação incontrolável. A cicatrização do ceratite fúngica pode resultar em cicatrização e opacificação da córnea central, o que pode exigir ceratoplastia penetrante ou lamelar para a restauração da acuidade visual.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, como base na revisão da literatura realizada concluímos que a ceratite fúngica, como uma patologia de grave consequência para a vida dos pacientes portadores, decorre da contaminação e posterior infecção da córnea através do contato com fungos que pode levar a um processo inflamatório grave, podendo resultar em danos diversos à estrutura fisiológica do olho humano. Dentre os principais agentes etiológicos desta patologia destacam-se: os fungos dos gêneros *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, com distribuição geográfica prevalente nas zonas climáticas tropicais e *Candida sp.*, com ocorrência predominantemente em zonas temperadas.

Ademais, os estudos abordados na presente revisão bibliográfica evidenciaram limitações em relação aos medicamentos comercialmente disponíveis, além dos diagnósticos. Dessa forma, fatores de riscos, necessidade de diagnósticos mais eficientes e ações de novos antifúngicos de uso tópicos e sistêmicos resultariam o prognóstico e melhor tratamento.

REFERÊNCIAS

Agrawal V, Biswas J, Madhavan HN, Mangat G, Reddy MK, Saini JS, Sharma S, Srinivasan M. **Current perspectives in infectious keratitis**. Indian J Ophthalmol. 1994 Dec;42(4):171-92.

AC Carvalho, et al., (2001). **Ceratite fúngica no estado do Paraná, Brasil: aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos; Ceratite micótica no Brasil**

Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. **Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study**. Ophthalmology. 2009 Apr;116(4):615-23.

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 Dec;51(4):315-21.

Brown, L., Leck, A. K., Gichangi, M., Burton, M. J., & Denning, D. W. (2020). **The global incidence and diagnosis of fungal keratitis**. *The Lancet Infectious Diseases*. doi:10.1016/s1473-3099(20)30448-5

Chee YE, Elliott D. **The Role of Vitrectomy in the Management of Fungal Endophthalmitis**. Semin Ophthalmol. 2017;32(1):29-35.

Cope JR, Collier SA, Nethercut H, Jones JM, Yates K, Yoder JS. **Risk Behaviors for Contact Lens-Related Eye Infections Among Adults and Adolescents - United States, 2016**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Aug 18;66(32):841-845.

Dahlgren MA, Lingappan A, Wilhelmus KR. **The clinical diagnosis of microbial keratitis**. Am J Ophthalmol. 2007 Jun;143(6):940-944.

Eleinen KG, Mohalhal AA, Elmekawy HE, Abdulbaki AM, Sherif AM, El-SherifRH, Abdul Rahman EM. **Polymerase chain reaction-guided diagnosis of infective keratitis - a hospital-based study**. Curr Eye Res. 2012 Nov;37(11):1005-11.

Epstein AB. **In the aftermath of the Fusarium keratitis outbreak: What have we learned?** Clin Ophthalmol. 2007 Dec;1(4):355-66.

Estopinal CB, Ewald MD. **Geographic Disparities in the Etiology of Bacterial and Fungal Keratitis in the United States of America.** SeminOphthalmol. 2016;31(4):345-52.

Ferrer C, Alió JL. **Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience.** J Ophthalmic Inflamm Infect. 2011 Feb 23;1(1):15-22.

FlorCruz NV, Evans JR. **Medical interventions for fungal keratitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 09;(4):CD004241.

Galarreta DJ, Tuft SJ, Ramsay A, Dart JK. **Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation.** Cornea. 2007 Oct;26(9):1082-6.

Godoy P, Cano J, Gené J, Guarro J, Höfling-Lima AL, Lopes Colombo A. **Genotyping of 44 isolates of Fusarium solani, the main agent of fungal keratitis inBrazil.** J Clin Microbiol. 2004 Oct;42(10):4494-7.

Gopinathan U, Ramakrishna T, Willcox M, Rao CM, Balasubramanian D, Kulkarni A, Vemuganti GK, Rao GN. **Enzymatic, clinical and histologic evaluationof corneal tissues in experimental fungal keratitis in rabbits.** Exp Eye Res. 2001 Apr;72(4):433-42.

Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. **Review of epidemiologicalfeatures, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade.** Indian J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug;57(4):273-9.

Gower EW, Keay LJ, Oechsler RA, Iovieno A, Alfonso EC, Jones DB, Colby K, Tuli SS, Patel SR, Lee SM, Irvine J, Stulting RD, Mauger TF, Schein OD. **Trends in fungal keratitis in the United States, 2001 to 2007.** Ophthalmology. 2007-2010 Dec;117(12):2263-7.

Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. **Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts.** Cornea. 2008 Jun;27(5):590-4.

Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. **Increased level of (1,3)-beta-D-glucan in tear fluidof mycotic keratitis.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Jul;247(7):989-92.

Khor WB, Prajna VN, Garg P, Mehta JS, Xie L, Liu Z, et al. **The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: a Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia.** Am J Ophthalmol. 2018;195:161–70.

Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. **Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis.** Ophthalmology. 2006 Apr;113(4):526-30.

Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, Revathi R, Anita R, Banawas S, Bin Dukhyil AA, Alshehri B, Shobana CS, Panneer Selvam K, Narendran V. **Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* Isolates from Corneal Scrapings.** Biomed Res Int. 2019;2019:6395840.

Martone G, Pichierri P, Franceschini R, Moramarco A, Ciompi L, Tosi GM, Balestrazzi A. **In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in a case of alternaria keratitis.** Cornea. 2011 Apr;30(4):449-53.

Mitani A, Shiraishi A, Uno T, Miyamoto H, Hara Y, Yamaguchi M, Ohashi Y. **In vivo and in vitro investigations of fungal keratitis caused by *Colletotrichum gloeosporioides*.** J Ocul Pharmacol Ther. 2009 Dec;25(6):563-5.

Moshirfar M, Welling JD, Feiz V, Holz H, Clinch TE. **Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis Occurrence, management, and visual outcomes.** J Cataract Refract Surg. 2007 Mar;33(3):474-83.

Narayana S, Krishnan T, Ramakrishnan S, Samantaray PP, Austin A, Pickel J, Porco T, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. **Mycotic Antimicrobial Localized Injection: A Randomized Clinical Trial Evaluating Intrastromal Injection of Voriconazole.** Ophthalmology. 2019 Aug;126(8):1084-1089.

Obayashi T, Yoshida M, Tamura H, Aketagawa J, Tanaka S, Kawai T. **Determination of plasma (1-->3)-beta-D-glucan: a new diagnostic aid to deep mycosis.** J Med Vet Mycol. 1992;30(4):275-80.

Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. **Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and**

myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):199-205.

Pellegrini, Graziella, et al. "**Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium.**" *The Lancet* 349.9057 (1997): 990-993.

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. 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 Jun;115(6):983-7.

Saha R, Das S. **Mycological profile of infectious Keratitis from Delhi.** Indian J Med Res. 2006 Feb;123(2):159-64.

Schirmbeck T, Romão E, Rodrigues MLV, Figueiredo JFC. **Endoftalmite: uma análise de 58 casos.** Arq Bras Oftalmol. 2000;63(1):39-44.

Sharma S, Das S, Viridi A, Fernandes M, Sahu SK, Kumar Koday N, Ali MH, Garg P, Motukupally SR. **Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial.** Br J Ophthalmol. 2015 Sep;99(9):1190-5.

Skryabina Y.V., Astakhov Y.S., Konenkova Y.S., Kasymov F.O., Zumbulidze N.G., Varganova T.S., Petukhov V.P., Pirgunova A.A., Masian J., Klimko N.N., Bogomolova T.S., Desyatik E.A. **Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I // Ophthalmology Journal.** - 2018. - Vol. 11. - N. 3. - P. 63-73. doi: 10.17816/OV11363-73.

Sun Y, Jain A, Ta CN. **Aspergillus fumigatus keratitis following laser in situ keratomileusis.** J Cataract Refract Surg. 2007 Oct;33(10):1806-7.

Tena D, Rodríguez N, Toribio L, González-Praetorius A. **Infectious Keratitis: Microbiological Review of 297 Cases.** Jpn J Infect Dis. 2019 Mar 25;72(2):121-123.

Thomas PA, Kaliyamurthy J. **Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management.** Clin Microbiol Infect. 2013 Mar;19(3):210-2005.

Thomas PA. **Current perspectives on ophthalmic mycoses.** Clin Microbiol Rev. 2003 Oct;16(4):730-97.

Tuft SJ, Tullo AB. **Fungal keratitis in the United Kingdom 2003-2005.** Eye (Lond). 2009 Jun;23(6):1308-13.

Wang L, Sun S, Jing Y, Han L, Zhang H, Yue J. **Spectrum of fungal keratitis in central China.** Clin Exp Ophthalmol. 2009 Nov;37(8):763-71.

Wann SR, Liu YC, Yen MY, Wang JH, Chen YS, Wang JH, et al. **Endogenous Escherichia coli endophthalmitis.** J Formos Med Assoc. 1996;95(1):56-60.

Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S. **Spectrum of fungal keratitis in North China.** Ophthalmology. 2006 Nov;113(11):1943-8.